МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД
«ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ»

КОЗАК ДАРІЯ ВОЛОДИМИРІВНА

УДК 616–001.17/4–085.214.31]–092.9

СИСТЕМНІ ПОРУШЕННЯ В ПАТОГЕНЕЗІ РАННЬОГО І ПІЗНЬОГО ПЕРІОДІВ ТРАВМАТИЧНОЇ ХВОРОБИ ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ

14.03.04 – патологічна фізіологія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Тернопіль – 2015

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Державному вищому навчальному закладі «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України».

Науковий консультант: доктор медичних наук, професор **Гудима Арсен Арсенович**, Державний вищий навчальний заклад «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України», завідувач кафедри медицини катастроф та військової медицини.

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Регеда Михайло Степанович,** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, завідувач кафедри патологічної фізіології;

доктор медичних наук, професор **Зябліцев Сергій Володимирович**, Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів та тканин МОЗ України, завідувач відділу патофізіології, імунології та трансплантології;

доктор медичних наук, доцент **Рикало Надія Анатоліївна**, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України, завідувач кафедри патологічної фізіології.

Захист дисертації відбудеться 27 березня 2015 р. об 11 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 58.601.01 у ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України» (46001, м. Тернопіль, майдан Волі, 1).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України» (46001, м. Тернопіль, вул. Січових Стрільців, 8).

Автореферат розісланий 26 лютого 2015 року.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради І.М. Кліщ

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Однією з найскладніших медичних і соціальних проблем сучасності став травматизм (В.В. Агаджанян, 2006; А.Н. Плеханов, И.А. Номоконов, В.А. Шагдуров, 2007; М.Є. Поліщук та ін., 2011). За даними ВООЗ, у різних країнах світу щорічно його частота становить від 9 до 15 випадків на 10 тисяч населення. На дорогах кожного року гине в середньому 250 тисяч осіб і понад 10 мільйонів травмуються (К.А. Апарцин, А.П. Зайцев, А.В. Новожилов, 2005). Для осіб працездатного віку (від 20 до 49 років) травматизм став основною причиною смерті, випередивши серцево-судинні та онкологічні захворювання. У загальній структурі травм найчастіше виникають пошкодження кінцівок (85–90 %), черепа і хребта – 50–72 % (К.А. Гураль, К.С. Бразовский, 2007; I.J. Baguley et al., 2008).

На сьогодні відмічають постійну тенденцію до зростання частоти і ступеня тяжкості пошкоджень, переважання множинної і поєднаної травми. У 9–15 % травмованих виникають тяжкі поєднані пошкодження різних анатомічних ділянок тіла, які трактують як політравму (Е.К. Гуманенко, В.К. Козлов, 2008). Її визнають самостійною нозологічною одиницею, що супроводжується системними порушеннями в ураженому організмі з розвитком травматичної хвороби (Г.Г. Рощін та ін., 2003). Летальність при політравмі складає 22–24 %, причому в перші 24–48 год з моменту госпіталізації смерть констатують у 65,1–70,0 % випадків. Якщо травму визнано несумісною з життям, розвивається найтяжчий перебіг травматичної хвороби з летальністю понад 90 %.

Основною проблемою травматичної хвороби є розвиток поліорганної недостатності – основної причини загибелі організму (Л.П. Чепкий, С.В. Мінов, В.І. Чернишов, 2004; Г.Г. Рощін, В.О. Крилюк, О.О. Пенкальський, 2013; D.C. Dewar et al., 2011). У цьому процесі провідну роль відіграють травматичний шок, гіпоксія, ліпідна пероксидація, утворення прозапальних медіаторів, які розповсюджуються з течією крові від місця безпосередньої травми і викликають розвиток системних порушень (Е.К. Гуманенко, А.Б. Сингаевский, 2004; Г.П. Котельников, И.Г. Труханова, 2007; И.Р. Малыш, В.К. Козлов, Л.В. Згржебловская, 2007; C. Dubacq et al., 2006; O. Grottke et al., 2007).

Незважаючи на значні досягнення у своєчасній діагностиці та корекції травматичної хвороби, ефективність останньої залишається далекою від свого остаточного вирішення. При цьому констатують, що поглиблене вивчення механізмів травматичної хвороби і розробка на його основі патогенетично обґрунтованих методів корекції є основним напрямком вирішення проблеми зниження смертності за умов політравми (В.Н. Ельский, С.В. Зяблицев, 2008; T. Tsukamotoa, R.S. Chanthaphavongb, H.-Ch. Papea, 2010). Разом із тим, аналіз доступної літератури щодо проблем травматичної хвороби свідчить про явне переважання клінічних робіт, що вказує на необхідність поглиблення експериментальних досліджень, вдосконалення стандартизованих моделей

політравми, які супроводжуються розвитком системних порушень й одночасно дозволяють вивчати різноманітні методи корекції. Практично відсутні роботи, які стосуються дослідження динаміки розвитку експериментальної травматичної хвороби протягом тривалого часу, адже в клініці вона характеризується періодом гострої реакції на травму, періодами ранніх та пізніх проявів (С.А. Селезнев, С.Ф. Багненко, Ю.Б. Шапот, 2001).

Останнім часом ведеться активний пошук засобів системної корекції травматичної хвороби. Серед них помітно виділяються препарати з ноотропними властивостями, які володіють комплексним цитопротекторним ефектом, зокрема за умов розвитку гіпоксії (А.И. Федин, 2006; В.Н. Перфилова и др., 2010; M.G. Rao et al. 2013). Значної уваги заслуговує карбацетам, розроблений в Інституті фізико-органічної хімії та вуглехімії НАН України (м. Донецьк). Він за антиамнестичною активністю в 100 разів, а за антигіпоксичною – у 29–35 разів перевершує пірацетам, що є класичним препаратом з ноотропною дією (Н.С. Семенов, М.В. Морозов, А.В. Кибальный, 2006). Встановлено, що препарат проявляє антиамнестичну, антигіпоксичну, анксіолітичну і протишокову дії, завдяки чому може стати перспективним засобом попередження не тільки нейрогенної дисфункції, але й інших органів і систем організму за умов травматичної хвороби.

Тому дослідження механізмів розвитку системних порушень у динаміці тяжкої травми та вивчення ефективності препаратів ноотропної дії для їх корекції зумовлюють своєчасність та актуальність виконання даного експериментального 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 МОЗ України» «Експериментальне дослідження закономірностей апоптозу в умовах тяжкої комбінованої травми» (№ державної реєстрації 0107U003738). Автор є співвиконавцем даної НДР.

Мета дослідження: з'ясувати динаміку системних порушень у патогенезі тяжкої травми в гострий період, періоди ранніх і пізніх проявів травматичної хвороби та ефективність препарату з ноотропною дією в їх корекції.

Завдання дослідження:

1. Дослідити показники пероксидного окиснення ліпідів, антиоксидантного захисту, цитолізу та ендогенної інтоксикації у крові в динаміці посттравматичного періоду після політравми.

2. Встановити особливості пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту у тканині печінки, легень і міокарда в динаміці експериментальної політравми.

3. Вивчити вплив політравми на динаміку вмісту циркулюючих імунних комплексів, показників гуморального імунітету, апоптоз тканинних лімфоцитів та цитокіновий профіль.

4. З'ясувати динаміку порушень жовчоутворювальної і жовчовидільної функцій печінки під впливом політравми.

5. Дослідити порушення центральної гемодинаміки і вегетативного гомеостазу за умов політравми.

6. Вивчити мікроскопічні та ультраструктурні зміни тканини печінки, міокарда і легень в динаміці політравми.

7. Встановити системні ефекти карбацетаму в корекції порушень процесів вільнорадикального окиснення, антиоксидантної та імунної систем, ендогенної інтоксикації, метаболічних змін внутрішніх органів у тварин з політравмою.

8. З'ясувати вплив карбацетаму на особливості структурних змін печінки, легень та серця за умов політравми.

Об'єкт дослідження: експериментальна політравма.

Предмет дослідження: показники процесів ліпідної пероксидації, антиоксидантного захисту, цитолізу, ендогенної інтоксикації, гуморальної ланки імунного захисту, цитокінового профілю, варіаційної пульсограми, центральної гемодинаміки, жовчоутворювальної і жовчовидільної функцій печінки, морфологічна та електронно-мікроскопічна картина органів у динаміці політравми та застосування карбацетаму.

Методи дослідження: експериментальні – для моделювання політравми; біохімічні – для оцінки процесів ліпідної пероксидації, антиоксидантного захисту, цитолізу, ендогенної інтоксикації, біохімічного складу жовчі; функціональні – для дослідження жовчовидільної функції печінки; електрофізіологічні – для визначення показників варіаційної пульсометрії та інтегральної реограми тіла; імунологічні – для дослідження гуморальної ланки імунітету, циркулюючих імунних комплексів у сироватці крові; імуноферментні – для визначення вмісту імуноглобулінів, цитокінів; цитофлуориметричні – для оцінки раннього і пізнього апоптозу; морфологічні – для якісного аналізу ступеня пошкодження органів; математико-статистичні – для обробки одержаних результатів.

Наукова новизна одержаних результатів. На підставі комплексних експериментальних досліджень та оцінки порушень ліпідної пероксидації, антиоксидантного захисту, гуморальної ланки імунітету, цитокіногенезу, печінкової дисфункції, вегетативного гомеостазу та центральної гемодинаміки, розвитку явищ цитолізу та ендогенної інтоксикації, патоморфогенезу тканини печінки, легень і серця отримано нові дані щодо поетапних системних порушень у патогенезі експериментальної політравми, що дозволило вперше виділити її гострий період, період ранніх і

пізніх проявів травматичної хвороби та довести ефективність препарату з ноотропною дією в корекції виявлених змін.

Вперше доведено, що у відповідь на модельовану політравму істотно зростає ліпідна пероксидація, у сироватці крові накопичуються маркери цитолізу та ендогенної інтоксикації, які статистично достовірно перевищують рівень контролю впродовж 28 діб спостереження. Хвилеподібно пригнічується активність ферментів антиоксидантного захисту супероксиддисмутази і каталази, особливо у тканині печінки, легень і серця. Різко збільшується антигенне навантаження організму, що супроводжується накопиченням у сироватці крові імунних комплексів та імуноглобулінів A і G. Істотно зростає вміст у сироватці крові прозапальних цитокінів: туморнекротичного фактора-α та інтерлейкіну-1β та протизапального інтерлейкіну-10. Виникають порушення показників жовчоутворювальної і жовчовидільної функцій печінки. Вперше доведено, що характерною ознакою динаміки цих показників є досягнення ними максимального рівня порушень через 1–7 діб експерименту з наступним тимчасовим благополуччям через 14 діб і повторним, але меншим за амплітудою, порушенням через 21 добу спостереження. Через 28 діб більшість показників змінюється в бік покращення.

Уперше виявлено, що за умов експериментальної політравми різко збільшується інтенсивність раннього і пізнього апоптозу лімфоцитів тканини печінки, легень і серця впродовж 28 діб посттравматичного періоду з піком зростання через 7 діб посттравматичного періоду. Уперше встановлено, що модельована політравма супроводжується вираженою стрес-реакцією, яка через 2 год і 7 діб проявляється переважанням впливу центральних механізмів регуляції серцевого ритму. У гострий період (через 2 год) також настає значне порушення показників центральної гемодинаміки (знижуються реографічний систолічний індекс та ударний об’єм). Через 3 доби вони зростають з наступним суттєвим зменшенням через 21 добу і покращенням через 28 діб.

Уперше доведено, що у відповідь на модельовану політравму виникають зміни в тканині печінки, легень і серця, які проявляються, попри виражені судинні порушення, дистрофічними змінами та макрофагальною реакцією. Максимум порушень на ультраструктурному рівні в досліджуваних органах відзначають через 7–14 діб посттравматичного періоду. До 28 доби ці процеси стихають.

Уперше встановлено, що застосування впродовж 14 діб посттравматичного періоду карбацетаму, порівняно з тваринами без корекції, через 14–28 діб посттравматичного періоду супроводжується зменшенням рівня ліпідної пероксидації, меншими порушеннями ферментативної і неферментативної ланок антиоксидантного захисту. Суттєво знижуються рівень ендогенної інтоксикації, активність цитолітичних ферментів сироватки крові, вміст циркулюючих

імунних комплексів, покращуються показники гуморального імунітету. Морфологічно у тканині печінки, легень і серця регенераторні процеси переважають над дистрофічними змінами. До 28 доби ряд показників досягає рівня контрольної групи.

Практичне значення одержаних результатів. Отримані експериментальні дані дозволяють визначити закономірності системних порушень у патогенезі посттравматичного періоду з використанням розробленої моделі політравми з виділенням періоду гострої реакції, періоду ранніх і пізніх проявів травматичної хвороби, що значно розширює діапазон її експериментального застосування. Одержані результати також є теоретичним підґрунтям для подальшого поглибленого вивчення карбацетаму як засобу системної корекції за умов травматичної хвороби (Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я № 399-2014 «Профілактичний вплив препарату ноотропної дії на антиоксидантно-прооксидантний баланс, рівень цитолізу та ендогенної інтоксикації в умовах політравми»).

Матеріали дисертаційної роботи впроваджено у наукову роботу і навчальний процес у Центральній науково-дослідній лабораторії, на кафедрах патологічної фізіології, фармакології з клінічною фармакологією та медицини катастроф та військової медицини ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України», кафедрах патологічної фізіології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, Донецького національного медичного університету імені М. Горького, Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, Буковинського державного медичного університету.

Особистий внесок здобувача. Автор самостійно розробила методологічну основу роботи, адекватну поставленій меті й завданням дисертації, проаналізувала наукову літературу з вказаної проблеми. Здобувач особисто провела експериментальні дослідження, аналіз та наукову інтерпретацію отриманих результатів, сформулювала висновки. Дисертаційну роботу автор написала персонально.

Статистичну обробку результатів виконано у відділі системних статистичних досліджень Державного вищого навчального закладу «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України».

У наукових працях, які опубліковано у співавторстві, здобувачу належать участь у виконанні експериментальної частини роботи, статистична обробка та узагальнення одержаних даних, підготовка матеріалів до друку. В тій частині актів впровадження, що стосується науково-практичної новизни, автор виклала фактичний матеріал.

Апробація результатів дослідження. Основні положення дисертаційної роботи оприлюднено на Галицьких анестезіологічних читаннях «Актуальні питання анестезіології та інтенсивної терапії» (Тернопіль, 2011, 2012); Всеукраїнській науково-практичній конференції «Довкілля і здоров’я» (Тернопіль, 2011, 2012, 2014); X і XII читаннях ім. В.В. Підвисоцького

(Одеса, 2011, 2013); підсумковій науково-практичній конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (Тернопіль, 2011, 2013, 2014); Всеукраїнській науково-практичній конференції «Морфологічні аспекти ангіології» (Тернопіль, 2013).

Публікації. Основні положення дисертації опубліковані у 47 наукових працях, в тому числі 23 – у фахових виданнях України, 5 – в іноземних періодичних виданнях, 18 – у матеріалах з'їздів, конгресів і конференцій, 1 патент на корисну модель та 1 інформаційний лист.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація складається зі вступу, 10 розділів, висновків, списку використаних джерел. Роботу викладено на 337 сторінках комп'ютерного тексту (основний обсяг становить 261 сторінку), проілюстровано 142 рисунками, 26 таблицями. Список використаних джерел містить 332 найменуваннями.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали і методи дослідження. Експериментальні дослідження проведено на 310 нелінійних білих статевозрілих щурах-самцях масою тіла 180–220 г. Експеримент із тваринами, який виконували на базі Центральної науково-дослідної лабораторії (завідувач лабораторії – старший науковий співробітник, кандидат біологічних наук, доцент Н.Є. Лісничук) ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України» (свідоцтво про атестацію № 000478 від 17.12.2012 р.), проходив зранку (з 9 до 11 год) у спеціально відведеному приміщенні при температурі 18–22 °С, відносній вологості 40–60 % і освітленості 250 лк та полягав у нанесенні травм. Усі етапи експерименту було здійснено з дотриманням загальних правил і положень Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986), Загальних етичних принципів експериментів на тваринах (Київ, 2001), Закону України «Про захист тварин від жорстокої поведінки» (2006), а також відповідно до висновку комісії з питань біоетики Державного вищого навчального закладу «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського» (№ 22 від 11 березня 2014 р.).

Усіх тварин поділили на три групи: контрольну та дві дослідних (табл. 1): контрольна група – інтактні тварини; перша дослідна група – тварини, яким моделювали політравму за розробленим нами способом; друга дослідна група – тварини, яким моделювали політравму і проводили корекцію карбацетамом.

Таблиця 1 – Розподіл тварин за дослідними групами

Група тварин	Термін обстеження						
	2 год	1 доба	3 доби	7 діб	14 діб	21 доба	28 діб

Контроль (інтактні тварини)	32						
Перша дослідна група. Політравма	23/17	30/19	32/18	34/17	36/18	37/16	38/15
Друга дослідна група. Політравма+ карбацетам	–	–	–	12/9	12/8	12/8	12/8
	Введення карбацетаму						

Примітка. У чисельнику – загальна кількість тварин у групах; у знаменнику – кількість тварин, які вижили до закінчення експерименту.

Усі експерименти з нанесення травм виконували за умов тіопентало-натрієвого знеболювання (40 мг·кг$^{-1}$ маси). Політравму моделювали за власною моделлю (Пат. 63997, 2011 р.). Зміст моделі полягав у тому, що в наркотизованого щура спершу викликали зовнішню кровотечу зі стегнової вени, яка в середньому становила 20–22 % об’єму циркулюючої крові. Аутокров у дозі 0,5 мл на 100 г маси тварини вводили шприцом внутрішньоочеревинно для формування гемоперитонеума. Далі ламали стегнову кістку. Рану на стегні зашивали.

Тварин першої дослідної групи виводили з експерименту через 2 год, 1, 3, 7, 14, 21 і 28 діб посттравматичного періоду. Щурам другої дослідної групи протягом 14 діб посттравматичного періоду внутрішньочеревинно вводили карбацетам у дозі 5 мг на кілограм маси тварини. Препарат розроблено в Інституті фізико-органічної хімії та вуглехімії НАН України (м. Донецьк). Щурів виводили з експерименту через 7, 14, 21 і 28 діб.

Тварин контрольної і дослідних груп виводили з експерименту під тіопентало-натрієвим наркозом (60 мг·кг$^{-1}$ маси) методом тотального кровопускання із серця.

У першій дослідній групі виконано три серії експериментів, які включали моделювання політравми та відповідне обстеження у названі терміни спостереження.

У першій серії експериментів у день виведення тварин з експерименту їх наркотизували, далі здійснювали реєстрацію варіаційної пульсограми та інтегральної реограми тіла (ІРТ). Після евтаназії забирали для досліджень кров, тканину печінки, легень і серця. У другій серії експериментів після наркотизації у тварин протягом 1 год забирали жовч, яку піддавали біохімічному дослідженню. У третій серії експериментів після наркотизації здійснювали забір крові, в сироватці якої визначали вміст про- і протизапальних цитокінів, а також брали органи для морфологічного дослідження.

У другій дослідній групі виконано одну серію експериментів, в якій після корекції карбацетамом у тварин забирали кров та внутрішні органи для досліджень.

З метою оцінки ліпідної пероксидації та антиоксидантного захисту в сироватці крові та 10 % гомогенаті печінки, легень і серця визначали вміст дієнових і трієнових кон'югатів (В.Б. Гаврилова, М.И. Мишкорудная, 1983) та речовин, що вступають у реакцію з тіобарбітуровою кислотою (ТБК-активні продукти ПОЛ) (И.Д. Стальная, Т.Г. Гаришвили, 1977); активність супероксиддисмутази (СОД) (С. Чевари, 1985) і каталази (М.А. Королюк и др., 1988). У сироватці крові додатково встановлювали вміст SH-груп (И.В. Веревкина, А.И. Точилкин, Н.А. Попова, 1977) і церулоплазміну (ЦП) (В.Г. Колб, В.С. Камышников, 1982). Розраховували антиоксидантно-прооксидантний індекс (АПІ = активність каталази / вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ) (А.П. Левицький та ін., 2006).

Активність ферментів – маркерів цитолітичного синдрому аланін- і аспартатамінотрансфераз (АлАТ і АсАТ) визначали в сироватці крові уніфікованим методом для аналізатора біохімічного Humalyzer 2000. Активність лужної фосфатази (ЛФ) – за допомогою набору реактивів ТОВ НВП «Філісіт-Діагностика» (Україна). З метою оцінки ендотоксикозу визначали вміст молекул середньої маси (МСМ) (Н.И. Габриэлян и др., 1981) та еритроцитарний індекс інтоксикації (ЕІІ) (А.А. Тогайбаев, А.В. Кургузкин, Р.М. Рикун, Р.М. Крибжанова, 1988).

Вміст циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) визначали методом преципітації розчином поліетиленгліколю 6000, вміст імуноглобулінів класів A, M, G (Ig A, Ig M, Ig G) – методом імуноферментного аналізу за допомогою набору реагентів «eBioscience, Inc». Цитокіновий профіль у сироватці крові оцінювали за концентрацією туморнекротичного фактора-α (TNFα), інтерлейкіну-1β (IL-1β), інтерлейкінів 6 та 10 (відповідно, IL-6, IL-10) імуноферментним методом за допомогою набору реагентів фірми «USCN, Life Science Inc», адаптованих до виду піддослідних тварин, на аналізаторі STAT-FAX.

Визначення апоптозу розпочинали з виділення лімфоцитів тканини печінки, серця і легень. З цією метою промиті у фосфатно-сольовому буфері легені, серце та печінку гомогенізували в подрібнювачі тканин, гомогенат центрифугували 20 хв при 8000 об./хв. З надосадової рідини виділяли фракції лімфоцитів на градієнті щільності фікол-тріумбрасту 1,077. Для оцінки реалізації раннього апоптозу лімфоцитів легень, серця та печінки використовували ФІТЦ-мічений анексин V з набору реагентів «ANNEXIN V FITC» («Beckman Coulter», Франція). Для оцінки реалізації пізнього апоптозу лімфоцитів легень, серця та печінки застосовували пропідію йодид з набору реагентів «ANNEXIN V FITC» («Beckman Coulter», Франція). Аналіз проб проводили на проточному цитометрі Epics XL («Beckman Coulter», Франція). Крім цього, розраховували відсоток неуражених клітин.

Дослідження жовчоутворювальної і жовчовидільної функцій печінки виконували шляхом катетеризації в наркотизованих тварин загальної жовчної протоки і забору жовчі

протягом 1 год (С.М. Дроговоз та ін., 1994). В отриманій жовчі за методикою В.П. Мирошниченко і співавт. (1978) визначали концентрацію сумарних жовчних кислот і холестеролу, оцінювали літогенні властивості жовчі за холато-холестероловим коефіцієнтом: сумарні жовчні кислоти/холестерол. У жовчі визначали також концентрації загального, прямого і непрямого білірубіну за методом Ван ден Берга в модифікації М.П. Скакуна. Розраховували ступінь кон'югації білірубіну: прямий білірубін × 100 / загальний білірубін та питому швидкість екскреції досліджуваних компонентів жовчі.

Стан центральної гемодинаміки оцінювали методом ІРТ (И.С. Колесников и др., 1981). Використовували кардіокомплекс «CardioLab+» («ХАИ-МЕДИКА», м. Харків, Україна) із частотою зондування 25–40 кГц, що відповідає вимогам запису ІРТ. Вегетативний гомеостаз оцінювали за даними варіаційної пульсометрії. З цією метою у тварин на кардіокомплексі «CardioLab+» («ХАИ-МЕДИКА», м. Харків, Україна) реєстрували 300–600 кардіоінтервалів з подальшим визначенням основних статистичних характеристик за методикою Р.М. Баєвського.

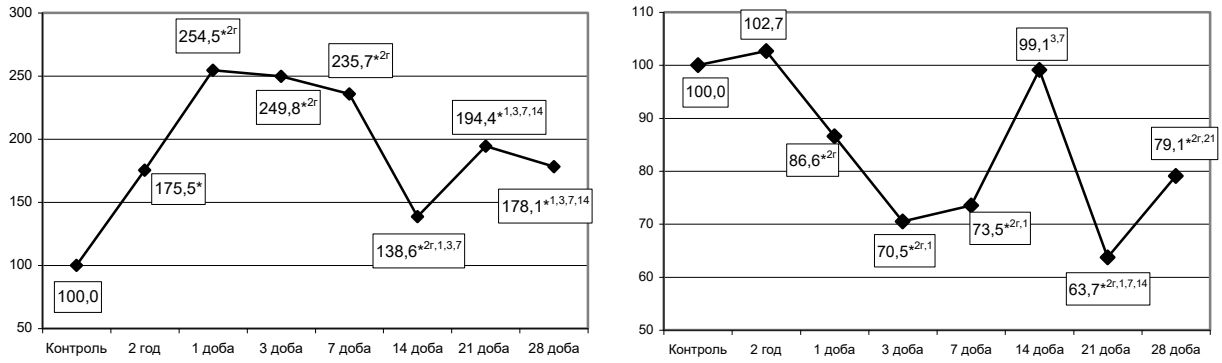
Для гістологічного дослідження забирали шматочки тканини печінки, легень і серця, які фіксували в 10 % нейтральному розчині формаліну з наступним ущільненням у парафіні. Отримані на санному мікротомі зрізи фарбували гематоксиліном та еозином. Вивчали структуру паренхіматозного органа в нормі, а також характер і глибину морфологічних порушень після травми різного походження. Використовували мікроскоп ЛОМО Биолам И та систему цифрового виведення зображень гістологічних препаратів. При вивченні морфологічної організації досліджуваних органів звертали увагу на зміни паренхіми й основних структурних компонентів.

Для електронно-мікроскопічного дослідження маленькі шматочки печінки, серця, легені фіксували у 2,5 % розчині глютаральдегіду, постфіксували в 1 % розчині тетраокису осмію на фосфатному буфері, pH 7,2–7,4, зневоднювали в спиртах і пропіленоксиді та заливали в суміш епоксидних смол з аралдитом. Ультратонкі зрізи, виготовлені на ультрамікротомі LKB-3, контрастували уранілацетатом та цитратом свинцю за методом Рейнольдса і вивчали в електронному мікроскопі ПЕМ-125К.

Одержаний цифровий матеріал обробляли у відділі системних статистичних досліджень ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України" у програмному пакеті STATISTICA («StatSoft Inc.», США) з використанням критерію Стьюдента у випадку нормального розподілу порівнюваних статистичних сукупностей та непараметричного критерію Манна-Уїтні при відсутності нормального розподілу. Відмінності вважали достовірними при вірогідності нульової гіпотези не більше 5 % ($p \leq 0,05$).

Результати досліджень та їх обговорення. Дослідження показали, що у відповідь на модельовану політравму вже через 2 год істотно зростав у сироватці крові вміст первинних і

вторинних продуктів ПОЛ, який статистично достовірно перевищував рівень контролю впродовж 28 діб спостереження (рис. 1).



А Б

Рисунок 1 – ТБК-активні продукти ПОЛ (А) та активність СОД (Б) сироватки крові в динаміці політравми (у відсотках до рівня контролю). (Тут і на інших рисунках: * – відмінності стосовно контрольної групи статистично достовірні (p<0,05); 2г, 1, 3, 7, 14, 21 – відмінності стосовно показника тварин, відповідно, через 2 год, 1, 3, 7, 14 і 21 добу після політравми, статистично достовірні (p<0,05)).

Характерною ознакою динаміки цих показників було досягнення ними максимального рівня через 1 добу експерименту з наступним зниженням через 14 діб і повторним, але меншим за амплітудою, підвищенням через 21 добу спостереження.

Одержані результати свідчать про те, що розроблена нами модель політравми супроводжується типовими порушеннями показників ПОЛ, характерними для тяжкої травми, поєднаної з крововтратою (Т.П. Генинг, Д.А. Ксенко, 2004), в основі яких лежать гіпоксія, накопичення активних форм кисню, що на тлі виснаження антиоксидантного захисту згубно діє на клітинні мембрани з утворенням вільних радикалів жирних кислот, їх подальшим перетворенням до первинних і вторинних продуктів ПОЛ (В.Н. Ельский, А.М. Кардаш, Г.А. Городник, 2004).

У відповідь на модельовану політравму показники ферментативної і неферментативної ланок антиоксидантного захисту зазнавали виражених змін: активність СОД сироватки крові (див. рис. 1), порівняно з контрольною групою, знижувалася до 3–7 діб (у середньому на 28,02 %, p<0,05) з наступним підвищенням через 14 діб, що досягало рівня контролю (p>0,05), ще одним зниженням через 21 добу (на 36,28 %, p<0,05) та збільшенням через 28 діб, яке не сягало контрольних величин (p<0,05). Активність каталази, навпаки, через 3 доби зростала й перевищувала контроль на 24,45 % (p<0,05). У подальшому цей показник знижувався, досягаючи мінімального рівня через 21–28 діб (у середньому на 45,19 %, p<0,05). Вміст SH-груп через 1–3 доби зменшувався до найнижчого рівня і ставав у середньому на 35,88 % меншим від контролю (p<0,05), в подальшому він збільшувався, досягаючи рівня контролю через 21–28 діб (p>0,05).

Відхилення вмісту ЦП у сироватці крові в посттравматичний період теж зазнавало коливальних змін з першим збільшенням через 1–3 доби – в середньому на 54,79 % ($p<0,05$ стосовно контрольної групи), зниженням через 14 діб, яке не досягало рівня контролю ($p<0,05$), наступним підвищенням через 21 добу (на 65,97 %, $p<0,05$) і зниженням, проте меншим, через 28 діб ($p<0,05$).

Отримані результати свідчать про те, що модельована політравма супроводжувалася і вираженими порушеннями антиоксидантного захисту. За цих умов відмічали 2 періоди загострення процесу, який супроводжувався істотними порушеннями показників як ПОЛ, так і антиоксидантного захисту, – через 3–7 і 21 доби.

Інтенсифікація ПОЛ супроводжувалася пошкодженням клітинних мембран, на що вказувало підвищення активності в сироватці крові АлАТ і АсАТ, що відзначали вже через 2 год після нанесення травми. До 7 доби показники досягали найбільшого зростання порівняно з контрольною групою (відповідно, у 2,44 і 3,09 раза, $p<0,05$). Через 14 діб активність цих ферментів сироватки крові знижувалася, проте не досягала рівня контролю ($p<0,05$). До 28 доби вона повторно підвищувалася (відповідно, на 59,83 % та у 2,09 раза, $p<0,05$).

Порушення ліпопероксидації, антиоксидантного захисту, розвиток системної мембранопатії у відповідь на розроблену нами модель політравми супроводжувалися істотним зростанням рівня ендогенної інтоксикації. У крові виражено збільшувалися вміст фракцій $МСМ_{280}$ і $МСМ_{254}$ та ЕІІ, максимум яких відзначали через 3 доби з моменту травмування (відповідно, у 2,07, 2,64 і 1,87 раза, $p<0,05$). Підвищення рівня маркерів ендогенної інтоксикації в динаміці політравми мало двофазовий характер з другим піком, проте менш вираженим, через 21 добу після травмування (відповідно, на 36,44, 64,43 і 9,51 %, $p<0,05$). Через 28 діб вміст фракцій МСМ залишався більшим від рівня контролю ($p<0,05$), а величина ЕІІ нормалізувалася ($p>0,05$).

Отримані результати свідчать про те, що у відповідь на травму ключові показники травматичного пошкодження (продукти ПОЛ, антиоксидантного захисту, ендогенної інтоксикації та цитолізу) змінювалися з певною закономірністю, досягаючи критичних величин через 1–7 діб, – підвищувалися рівень ПОЛ, вміст ЦП, накопичувалися ендотоксини та маркери цитолізу, знижувався антиоксидантний захист. У подальшому, через 14 діб, настав період тимчасового благополуччя – досліджувані показники змінювалися в напрямку норми, здебільшого не досягаючи її. Через 21 добу відмічали повторне загострення травматичної хвороби (ТХ) з відповідними біохімічними відхиленнями, проте меншими за амплітудою, ніж через 1–7 доби. Через 28 діб більшість досліджуваних показників знову поверталася в бік норми, проте не досягла її.

В основі виявленої нами закономірності, з одного боку, очевидно, лежать патогенні механізми політравми, з іншого – процеси адаптації і компенсації, що становлять основу механізмів саногенезу. Останні пов’язані із залученням ендогенних резервних можливостей, які реалізуються на різних рівнях організації живої матерії (В.П. Лисенюк, 2004). Наведені результати дозволяють припустити

подібність механізмів розвитку не тільки шоку як типового патологічного процесу у лабораторних тварин і людини, про що йдеться в роботах окремих авторів (В.Н. Ельский, А.М. Кардаш, Г.А. Городник, 2004; В.Н. Ельский, С.В. Зяблицев, 2008), але й ТХ, оскільки хронологічно її періоди у лабораторних тварин відповідають періодам ТХ у людини з гострим періодом до 3 доби, періодом ранніх проявів до 14 доби, періодом пізніх проявів після 14 доби. Характерною ознакою цих періодів у лабораторних тварин є феномен повторного загострення, який настає через 21 добу. Отриманий результат значно розширює сферу застосування розробленої нами моделі та спрямовує на хронофармакологічний підхід до корекції політравми. Чітко прослідковується домінування патогенних (через 1–3 і 21 доби) та ендогенних саногенних (14 і 28 доби) механізмів.

Виявлені нами закономірності порушення маркерів ТХ були підтверджені й динамікою показників ПОЛ та антиоксидантного захисту в тканині печінки, легень і серця.

У тканині печінки під впливом політравми через 2 год, порівняно з контрольною групою, компенсаторно зростала активність СОД (на 42,14 %, $p<0,05$), стабільним залишався вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ. Найбільшу інтенсифікацію ПОЛ та виснаження антиоксидантних ферментів відзначали через 3 доби. Через 14 діб активність СОД і каталази тканини печінки значно підвищувалась (відповідно, на 81,60 і 36,58 %, $p<0,05$), що призводило до максимального зниження вмісту ТБК-активних продуктів ПОЛ. У подальшому патологічний процес стихав, проте виникав дисбаланс захисних механізмів у бік переважання прооксидантів, особливо через 21 добу.

У тканині легень під впливом політравми найбільшу інтенсифікацію ПОЛ і виснаження антиоксидантного захисту відмічали через 3 доби (вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ зростав у 2,38 раза, $p<0,05$). Через 7–14 діб активність СОД і каталази тканини легень значно підвищувалась, що призводило до максимального зниження ліпопероксидації. У подальшому патологічний процес стихав із тимчасовим загостренням через 21 добу.

У тканині міокарда під впливом скелетної травми вже через 2 год істотно зростав вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ порівняно з контрольною групою (у 2,52 раза, $p<0,05$), який залишався підвищеним до 28 доби посттравматичного періоду ($p<0,05$). Найбільшу інтенсифікацію ліпопероксидації та виснаження антиоксидантного захисту відзначали через 3 доби після нанесення травми.

Порівнюючи величину АПІ в динаміці модельованої політравми, у досліджуваних органах спостерігали її коливальні зміни, яким була властива певна закономірність: значне зниження величини через 3 доби, підвищення через 14 діб, повторне зменшення через 21 добу з наступним збільшенням через 28 діб, що особливо було виражено у тканині легень і серця.

Отже, у відповідь на тяжку травму відмічали істотне зростання інтенсивності ліпопероксидації у тканині печінки, легень і серця впродовж усього терміну спостереження. Даний результат можна трактувати як прояв системних порушень під впливом травми. В усіх органах

вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ збільшувався до 3–7 діб, у подальшому знижувався до 14 доби, повторно, але з меншою амплітудою, зростав через 21 добу і знижувався через 28 діб. Ці коливання повністю відповідали виявленим нами раніше відхиленням показників у сироватці крові. У цілому найбільш інтенсивно ПОЛ зростало у тканині печінки, що, очевидно, пов'язано з одночасним постачанням артеріальною і венозною кров'ю та централізацією кровообігу за умов шоку, що поглиблює гіпоксію і чітко спостерігається через 1 добу після нанесення травми.

Таким чином, в активації ліпопероксидації на тлі модельованої травми відмічають спільні закономірності, які вказують на глибокі системні відхилення, що слід враховувати при розробці патогенетично обґрунтованих методів корекції.

Важливою в патогенезі ТХ є динаміка вмісту про- і протизапальних цитокінів. Вміст у сироватці крові TNFα в усі терміни спостереження посттравматичного періоду був істотно більшим, ніж у контрольній групі (рис. 2). Аналіз його динаміки показав, що цьому цитокіну властиві два періоди збільшення – через 3 і 21 доби (відповідно, на 40,0 і 48,1 % стосовно контрольної групи ($p<0,05$) і в середньому на 18,1 % щодо інших термінів спостереження ($p<0,05$)).

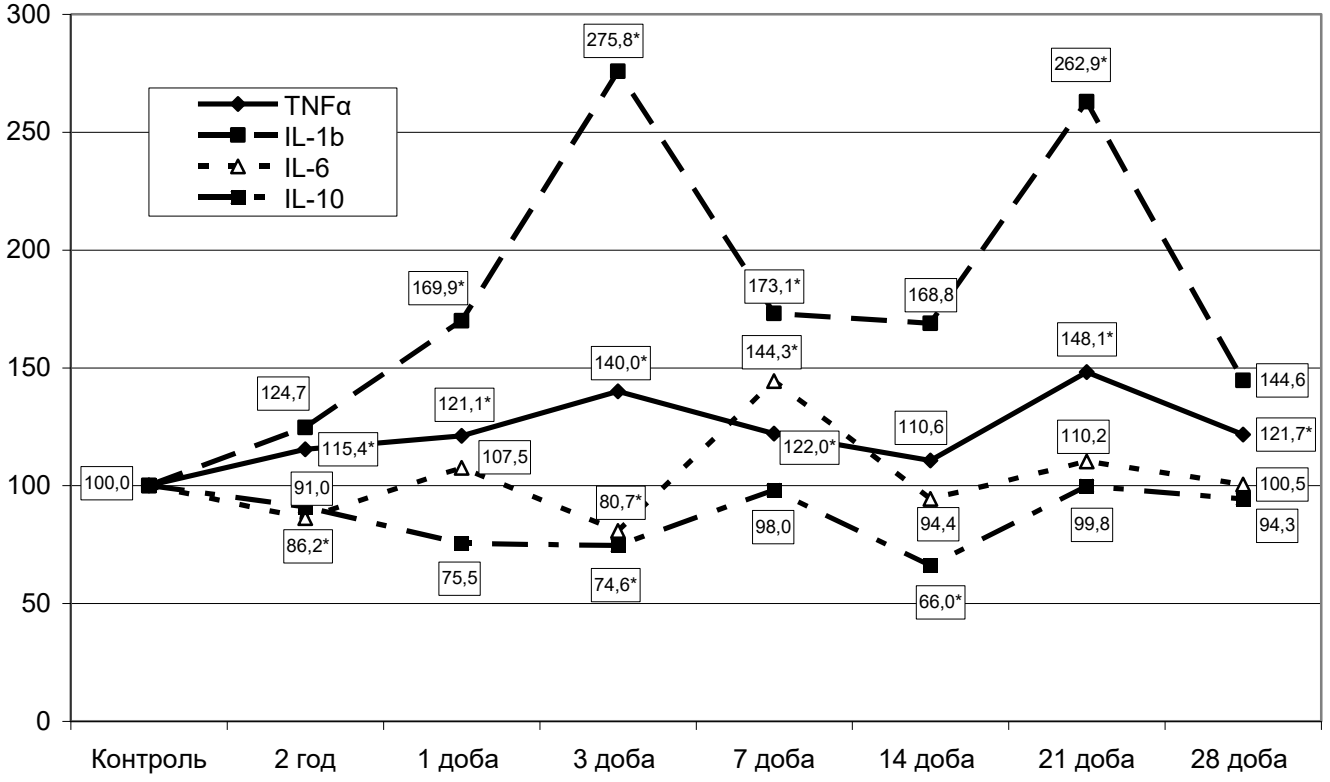


Рисунок 2 – Вміст у сироватці крові TNFα, IL-1β, IL-6, IL-10 в динаміці політравми (у відсотках до рівня контролю).

Динаміка вмісту в сироватці крові IL-1β була аналогічною. На 3 і 21 доби величина досліджуваного показника перевищувала рівень контролю у 2,8 і 2,6 раза ($p<0,05$) та аналогічні

величини в інші терміни спостереження. Звертає на себе увагу той факт, що через 28 діб після травмування вміст у сироватці крові IL-1β досягав рівня контролю та істотно від нього не відрізнявся (p>0,05).

У свою чергу, вміст у сироватці крові IL-6 зазнавав коливальних змін у динаміці політравми. Стосовно контрольної групи, через 2 год після травмування його величина суттєво знижувалася (на 13,8 %, p<0,05), через 1 добу – поверталася до рівня контролю, через 3 доби – повторно зменшувалася (на 19,3 %, p<0,05). Через 7 діб величина досліджуваного показника значно зростала і перевищувала контрольний рівень на 44,3 % (p<0,001). У подальшому наставала нормалізація вмісту IL-6 у сироватці крові.

Вміст IL-10 у відповідь на модельовану політравму через 1 добу, порівняно із контрольною групою, мав лише тенденцію до зниження, проте через 3 доби ставав істотно меншим (на 25,4 %, p<0,05). В інші терміни посттравматичного періоду відхилення показника виявилися статистично не достовірними, за винятком 14 доби, коли показник ставав на 34,0 % меншим, ніж у контрольній групі (p<0,05).

Зазначена динаміка вмісту про- і протизапальних цитокінів була подібною до аналогічної динаміки, яку спостерігали окремі автори у клінічних умовах, коли через 7 діб після тяжкого травмування вміст прозапальних цитокінів знижувався, а протизапальних – зростав (И.Р. Малыш, В.К. Козлов, Л.В. Згржебловская, 2005, 2007). Ці відхилення вони трактують як компенсаторну антизапальну відповідь, яка лежить в основі зниження імунного захисту і розвитку вторинних інфекцій. Разом із тим, наші дослідження вказують на те, що підвищення вмісту прозапальних цитокінів за термінами максимального зростання відповідало найбільшим порушенням інших маркерів ТХ: ліпопероксидації, антиоксидантного захисту, цитолізу та ендотоксикозу.

За умов модельованої політравми різко збільшувалося антигенне навантаження організму, що супроводжувалося накопиченням у сироватці крові імунних комплексів. Через 1 добу після травми, порівняно з контрольною групою, їх вміст зростав на 14,5 % (p<0,05), через 3 доби – на 71,1 % (p<0,05). У наступні терміни спостереження вміст ЦІК у сироватці крові зменшувався, досягаючи через 14 діб рівня контролю (p>0,05). Через 21 добу цей показник повторно підвищувався – на 49,3 % (p<0,05) з наступним зниженням через 28 діб до рівня 126,7 % стосовно контролю (p<0,05). Таким чином, динаміка вмісту ЦІК мала хвилеподібний характер і проявлялася періодами збільшення через 3 і 21 доби та зменшення через 7–14 та 28 діб.

Як свідчать дані літератури, вміст ЦІК тісно пов’язаний із концентрацією імуноглобулінів, які є основним джерелом їх утворення. Дійсно, аналогічні коливання відмічали за секреторним Ig A, що вказує на істотне ураження слизових оболонок, насамперед легень і шлунково-кишкового тракту, де виникають найбільші системні прояви запалення (И.Р. Малыш, 2005). Вміст Ig M, який

одним із перших реагує збільшенням на гостре антигенне навантаження, досягав свого максимуму через 1–3 доби з наступним зменшенням нижче норми. Це вказує на розвиток вторинного імунодефіциту, що відповідає сучасним уявленням про можливість розвитку гнійно-септичних ускладнень, починаючи з 7–14 діб посттравматичного періоду (Е.А. Конюченко, В.Ю. Ульянов, Д.М. Пучиньян, Е.В. Карякина, 2010). Динаміка вмісту Ig G теж була двофазовою з першим підвищенням через 1–7 діб та другим, значно більшим за амплітудою, – через 21–28 діб. Перше підвищення – це, очевидно, реактивна фаза, пов'язана з виходом лімфоцитів із кров'яних депо, друге – за терміном відповідає формуванню імунної відповіді на антигенний стимул та збігається з накопиченням ЦІК (В.Е. Розанов, В.А. Шафалинов, 2009).

За цих експериментальних умов 14 доба посттравматичного періоду, очевидно, є критичним моментом у розвитку модельованої політравми, після якого відзначають виражений дефіцит Ig M з одночасним підвищенням вмісту Ig A та G і накопиченням ЦІК.

Як відомо, прозапальні цитокіни є стимуляторами апоптозу, насамперед імунокомпетентних клітин, що є важливим механізмом розвитку вторинного імунодефіциту (Д.А. Дзюба, И.Р. Малыш, Л.В. Згржебловская, 2008). Дослідження показали (табл. 2), що за умов політравми різко збільшувалася інтенсивність раннього апоптозу лімфоцитів тканини печінки, серця і легень упродовж 28 діб посттравматичного періоду. Загальною закономірністю було зростання інтенсивності раннього апоптозу через 7 діб після політравми зі зниженням через 14 діб, наступним повторним, проте меншим, підвищенням через 21 добу і зменшенням через 28 діб.

Таблиця 2 – Динаміка інтенсивності раннього апоптозу лімфоцитів тканини легень, серця і печінки у відповідь на політравму (M±m)

2 год (n=6)	1 доба (n=8)	3 доба (n=5)	7 доба (n=6)	14 доба (n=6)	21 доба (n=6)	28 доба (n=5)
Ранній апоптоз лімфоцитів легень Контроль = (0,53±0,06) % (n=20)						
2,27± 0,24*	4,53± 0,32*	8,00± 0,29*	47,27± 3,59*	6,28± 0,23*	20,57± 1,05*	7,12± 0,67*
Ранній апоптоз лімфоцитів серця Контроль = (0,35±0,02) % (n=20)						
6,85± 0,54*	10,72± 0,93*	9,41± 0,32*	40,37± 1,88*	7,92± 0,54*	11,37± 0,56*	8,96± 0,95*
Ранній апоптоз лімфоцитів печінки Контроль = (0,29±0,04) % (n=20)						
9,76±	5,07±	10,56±	40,37±	11,62±	12,90±	8,62±

1,11*	0,31*	0,59*	3,48*	0,80*	0,74*	0,79*

Примітка. Тут і в таблиці 3: * – відмінності стосовно контрольної групи статистично достовірні ($p<0,05$).

Щодо пізнього апоптозу лімфоцитів легень, серця і печінки, то в динаміці політравми йому були властиві незначні відхилення впродовж 2 год – 3 діб посттравматичного періоду з різким підвищенням через 7 діб, зниженням на 14–21 доби і повторним зростанням на 28 добу. Останнє було найбільш характерним для лімфоцитів легень, істотно меншим – серця і ще меншим – печінки.

Порівнюючи отримані результати з даними щодо раннього апоптозу, можна стверджувати, що активація обох цих процесів на тлі політравми відбувається паралельно. Аналогічні результати виявлено й стосовно печінкових макрофагів на тлі механічної травми різної тяжкості (Н.В. Волотовська, А.А. Гудима, 2012).

Отже, сукупність патогеннних механізмів політравми створює передумови для реалізації як раннього, так і пізнього – незворотного апоптозу лімфоцитів тканини досліджуваних органів. Можна припустити, що саме пізній апоптоз лежить в основі розвитку органної дисфункції і недостатності й у контексті виявлених змін зумовлює розвиток вторинного імунодефіциту.

Для розуміння проявів і механізмів органної дисфункції та недостатності за умов ТХ, відповідно до результатів дослідження ряду авторів, з успіхом застосовують показники функціонального стану печінки (А.А. Гудима, О.Б. Сван, Т.В. Дацко, 2007; А.А. Гудима, Т.Я. Секела, Т.В. Дацко, 2009).

Наші дослідження показали (табл. 3), що при експериментальній політравмі порушувались показники жовчоутворювальної функції печінки, що проявлялося істотним зниженням вмісту в жовчі загальних жовчних кислот, прямого білірубіну і ступеня його кон’югації на тлі підвищення концентрації холестеролу та непрямого білірубіну. Максимум відхилення досліджуваних показників відзначали через 3 і 21 доби посттравматичного періоду.

Таблиця 3 – Динаміка показників жовчоутворювальної функції печінки у відповідь на політравму (M±m)

2 год (n=6)	1 доба (n=6)	3 доба (n=6)	7 доба (n=6)	14 доба (n=6)	21 доба (n=5)	28 доба (n=5)
Загальні жовчні кислоти Контроль = (2,15±0,06) г·л$^{-1}$ (n=6)						
2,08± 0,10	1,95± 0,06*	1,62± 0,09*	1,90± 0,07*	2,10± 0,09	1,80± 0,05*	2,13± 0,14

Холестерол Контроль = (0,43±0,02) г·л$^{-1}$ (n=6)						
0,32± 0,02*	0,41± 0,01	0,48± 0,02	0,32± 0,02*	0,38± 0,03	0,46± 0,04	0,49± 0,02
Прямий білірубін Контроль = (64,7±3,7) мкмоль·л$^{-1}$ (n=6)						
57,0± 1,8	52,3± 3,0*	47,1± 3,4*	49,0± 3,1*	59,7± 4,2	46,8± 2,7*	54,7± 2,1*

Отримані результати свідчать про те, що під впливом модельованої травми показники жовчоутворювальної функції печінки змінювалися, досягаючи максимального порушення через 3 й, особливо, 21 доби після травми. При цьому ряд з них через 14 діб досягав рівня контролю. Виявлена закономірність відповідає тій, яку відмічали за іншими досліджуваними показниками, що наведено вище. Можна припустити, що в патогенезі порушення жовчоутворення лежить пошкодження мембран ендоплазматичного ретикулума, де відбувається синтез основних компонентів жовчі та які, як свідчить література, найчутливіші до впливу активних форм кисню і вільних радикалів (И.С. Чекман, К.А. Посохова, Е.Г. Береговая, 1996).

Таким чином, за умов модельованої політравми має місце розвиток функціональної недостатності печінки, формування якої підлягає загальній закономірності, характерній для відхилення інших біохімічних показників – маркерів ТХ. Можна припустити, що при критичному стані організму поглиблюється спряженість між органами і системами, віддаленими від місця пошкодження, яку можна розглядати як фактор компенсації та адаптації, спрямований на виживання організму.

Для показників жовчовидільної функції (рис. 3) характерними є суттєве їх зменшення через 2 год посттравматичного періоду стосовно контрольної групи та значне збільшення через 1 добу, що можна трактувати як синдром «поліхолії». Зниження жовчовиділення, очевидно, відповідає періоду шоку, якому властиві централізація кровообігу та зниження кровопостачання органів шлунково-кишкового тракту (В.Н. Ельский и др., 2002). Про підвищення жовчовиділення та екскреції основних компонентів жовчі через 1 добу після тяжкої травми йдеться в дослідженнях інших авторів (А.А. Гудима, В.В. Ярема, 2012). Вони пов’язують це зі збільшенням проникності біліарного полюса гепатоцитів та розвантаження печінки від ендотоксинів, які накопичуються внаслідок пошкодження тканин, порушення мікроциркуляції та розвитку гіпоксії.

У подальшому, через 3–7 діб, показники знову знижувалися менше, ніж у контролі. Через 14 діб вони повторно зростали, здебільшого досягаючи рівня контролю. Через 21 добу відзначали

наступну хвилю зниження, а через 28 діб – наступне підвищення. У ці терміни спостереження показники перебували на рівні, меншому, ніж у контролі.

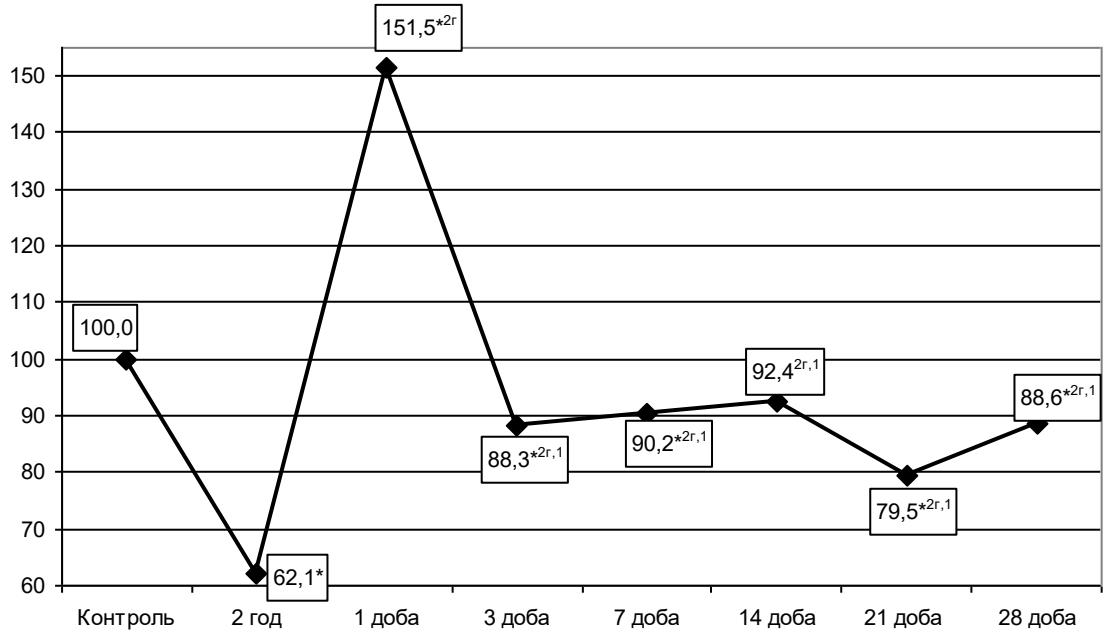


Рисунок 3 – Швидкість жовчовиділення в динаміці політравми (у відсотках до рівня контролю).

Отже, їх динаміка відповідає загальній закономірності порушень, виявлених при моделюванні політравми. Можна припустити, що в патогенезі порушення жовчовиділення лежить пошкодження мембран ендоплазматичного ретикулума, де відбувається синтез основних компонентів жовчі, а також розвиток набряку органа, що перешкоджає відтоку жовчі.

Таким чином, динаміка порушень функціонального стану печінки відповідає виявленим системним порушенням, які відмічали за відхиленнями інших показників – маркерів ТХ, що має істотне діагностичне значення.

Для отримання системного уявлення про порушення, які виникають на тлі політравми, важливою є оцінка стресмобілізуючих систем організму. Особливо це стосується гострого періоду, коли виникає активація симпатико-адреналової системи з розвитком синдрому «гіперметаболізму». З цією метою ми використали показники варіаційної пульсометрії, запропоновані Р.М. Баєвським.

Дослідження показали, що в гострий період (2 год після травми) різко зростала амплітуда моди (на 56,99 %, $p<0,05$), знижувався варіаційний розмах (на 37,84 %, $p<0,05$), що призводило до значного підвищення індексу напруження Р.М. Баєвського (у 2,31 раза, $p<0,05$) і свідчило про виражену централізацію управління серцевим ритмом. Через 1 добу індекс напруження знижувався менше норми, наростала загибель тварин. Це вказувало на тимчасове виснаження

центральних механізмів регуляції. У подальшому – до 7 доби у тварин, які вижили, цей показник зростав (на 55,63 %, $p<0,05$) з наступним зниженням через 28 діб до рівня контролю ($p>0,05$). Можна припустити, що адаптаційна перебудова центрального апарату регуляції відбувалася швидше, ніж його функціонально-біохімічна реалізація, проявом чого є тимчасове покращення показників життєдіяльності, яке наставало через 14 діб. Період загострення, що мав місце через 21 добу посттравматичного періоду, мало відобразився на показниках математичного аналізу серцевого ритму.Це, очевидно, свідчить про значну роль периферичних механізмів у його виникненні та спонукає до подальшого вивчення.

Важливою за умов політравми є реакція центральної гемодинаміки (С.А. Селезнев и др., 2004), яку ми оцінювали методом ІРТ. Було встановлено, що в гострий період істотно знижувалось пульсове кровонаповнення порівняно з контрольною групою ($p<0,05$), що відповідало періоду шоку. В подальшому даний показник значно зростав, досягаючи максимуму через 3 доби ($p<0,05$). Саме в цей період виникають найбільші метаболічні та функціональні порушення після застосування розробленої нами моделі політравми, що вказує на компенсаторне посилення центральної гемодинаміки і підтверджується зростанням величини ударного викиду, які, однак, не забезпечують адекватного циркуляторного супроводження. Механізм даного ефекту полягає у виділенні катехоламінів, які стимулюють альфа-рецептори периферійних кровоносних судин, що призводить до їх спазму, і бета-рецептори серця, що збільшує силу серцевих скорочень. Звуження просвіту периферійних судин шкіри, скелетної мускулатури викликає централізацію кровообігу для кровопостачання життєво важливих органів, насамперед головного мозку і серця.

Через 21 добу, в період повторного загострення політравми, істотно знижуються величини пульсового кровонаповнення та ударного об’єму, що дозволяє припустити взаємозв’язок етіологічних факторів, які зумовлюють ці системні порушення, з відхиленнями центральної гемодинаміки.

Таким чином, зміни вегетативного гомеостазу, які оцінювали за показниками математичного аналізу серцевого ритму, та центральної гемодинаміки, яку визначали на основі ІРТ, є важливими критеріями, що дозволяють розкрити ступінь напруження регуляторних механізмів та гемодинамічного забезпечення організму тварин у динаміці політравми.

За умов модельованої політравми у всі терміни спостереження встановлено порушення структурної організації печінки, легень і серця. Реакція тканини печінки на політравму розпочиналася із раннього періоду (2 год та 1 доба) і проявлялася вираженою судинною реакцією, яка доповнювалася дистрофічними змінами гепатоцитів та порушеннями структур часточки. Переважаючі зміни формувалися з 3 по 21 добу і проявлялися вираженою білковою паренхіматозною дистрофією та макрофагальною реакцією. До 28 доби наставало часткове відновлення структури печінки.

За умов експериментальної політравми відмічалися виражені структурні зміни в легеневій тканині, які проявлялися гострими порушеннями кровообігу, дистелектазами та появою клітинних інфільтратів. Реакція легеневої тканини на політравму починалася із раннього періоду (2 год, 1 доба) і супроводжувалася вираженим емфізематозним розширенням паренхіми. Переважаючі зміни аналогічно виникали з 3 по 21 добу і проявлялися різким потовщенням міжальвеолярних перетинок за рахунок гострих розладів кровообігу та накопичення клітинних інфільтратів, розвитку дистелектазів. До 28 доби відбувалося часткове відновлення структури легенів.

В ранні періоди ТХ у тканині міокарда починаючи із другої години експерименту розвивались мінімальні структурні зміни, які до 1 доби супроводжувались незначними розладами кровообігу судин переважно перикарда, до 3 доби виявлені зміни супроводжувались підвищенням проникності судинної стінки що відображалось набряками строми та дрібними діапедезними крововиливами. Через 7 діб інтерстиційний набряк призводив до виражених дистрофічних змін волокон. У віддалені періоди ТХ, а саме через 14 діб в міокарді виявлявся периваскулярний помірний набряк строми із помірними діапедез ними крововиливами. Ці явища посилювались до 21 доби і супроводжувалось наростанням набряку проміжної тканини із вираженим еритродіапедезом. До 28 доби у міокарді тварин мали місце поодинокі дистрофічно-некротичні зміни кардіоміоцитів у вигляді дрібновогнищевого ураження з розладами кровообігу та незначним набряком строми.

Проведенні електронномікроскопічні дослідження печінки при експериментальній політравмі встановили, що на фоні порушення синусоїдних гемокапілярів поступово розвивалася значна деструкція гепатоцитів в часточках органу. Пошкодження найбільші через 14 діб досліду. Дестабілізація і деструкція плазматичних і органоїдних мембран клітин печінки негативно впливало на функціональні можливості органу. Через 21 та 28 діб досліду відмічаються регенераційні зміни, направлені на оновлення ультраструктури гемокапілярів і гепатоцитів.

Субмікроскопічно встановлено, що у ранні терміни (1, 3 доби) після політравми відбуваються зміни компенсаторно-пристосувального характеру тканини легень. Найбільші зміни ультраструктури компонентів аерогематичного бар’єру встановлені на 7, 14 доби досліду, які відображали значне погіршення газообміну в респіраторному відділі легень. В пізні терміни (21, 28 доба досліду) реорганізація ультраструктури компонентів аерогематичного бар’єру та секреторних альвеолоцитів була спрямована на оновлення функціональних можливостей респіраторному відділу, проте вони незначні і вимагали застосування ефективних корегуючих чинників.

У міокарді електронномікроскопічно встановлено, що у ранні терміни (1, 3 доби) після політравми відбувалися реактивні зміни, що мали компенсаторно-пристосувальний характер. Найбільші зміни гемокапілярів і кардіоміоцитів відбувалися через 7 і 14 діб досліду, які

відображали значне порушення скоротливої функції міокарду. В пізні терміни (21, 28 доба досліду) ультраструктурні зміни серця дещо зменшувалися, проте вони ще значні і вимагали застосування ефективних корегуючих чинників.

Таким чином, ультраструктурні дослідження тканини печінки, легень і серця виявили поступове наростання деструктивних змін до 7–14 діб з наступним частковим відновленням структур органів до 28 доби. Виявлені ультраструктурні порушення за часом і амплітудою відхилень не зовсім відповідали виявленим змінам біохімічних та функціональних показників. Цей факт додатково вказує на те, що розвиток тимчасового благополуччя є тільки елементом компенсаторно-пристосувальних реакцій, спрямованих на підтримання гомеостазу. Тому період тимчасового благополуччя є найбільш уразливим з огляду на стан резервних можливостей організму. В разі достатнього їх розвитку процес, очевидно, буде спрямований у бік відновлення втраченої структури і функції. Якщо ж розвиток не достатній, можуть поглиблюватися вторинні ураження, які закінчаться летально.

У сучасній корекції політравми застосовують концепцію «Damage control», яка ґрунтується на необхідності проведення мінімального за об’ємом і тривалістю втручання за наявності тяжкого пошкодження, що загрожує життю, і дотримання диференційованих етапних принципів при наданні хірургічної допомоги (В.В. Агаджанян, 2007; П.Н. Замятин, 2008). Разом із тим, з огляду на отримані нами результати і дані інших авторів, необхідною є, попри усунення найбільш небезпечного для життя стану, одночасна системна корекція тих порушень, які в цілому визначають тяжкість постраждалого. Насамперед це боротьба з гіпоксією, ліпопероксидацією, системним цитолізом.

У цьому контексті перспективними є препарати з ноотропною дією. Було досліджено корегувальний ефект карбацетаму за умов модельованої патології. Враховуючи те, що гіпоксія на тлі ТХ розвивається вже в період травматичного шоку і багатократно посилюється внаслідок нашарування додаткових патогенних механізмів, карбацетам ми вирішили застосувати вже через 2 год після травми в момент розпалу першої хвилі патологічних порушень.

Дослідження показали (табл. 4), що застосування впродовж 14 діб посттравматичного періоду карбацетаму, порівняно з тваринами без корекції, супроводжувалося істотно меншим вмістом у сироватці крові первинних і вторинних продуктів ПОЛ, особливо через 21 і 28 діб посттравматичного періоду (вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ-активних продуктів знижувався, відповідно, на 27,42 і 31,69 %, $p<0,05$). При цьому через 28 діб нормалізувався вміст дієнових і трієнових кон’югатів ($p>0,05$ стосовно контрольної групи). Так само через 21 і 28 діб зросла активність СОД і каталази, знизився рівень ЦП сироватки крові, через 14 і 21 доби – вміст SH-груп порівняно з тваринами без корекції ($p<0,05$). Дані показники до 28 доби досягали рівня контрольної групи, тоді як у групі порівняння в цей термін спостереження більшість із них

залишалися істотно вищими, ніж у контрольній групі. Внаслідок цього й величина АПІ через 28 діб істотно не відрізнялася від контролю і, починаючи з 14 доби, статистично достовірно перевищувала аналогічний показник тварин без корекції (відповідно, на 55,10 % та у 2,26 і 2,40 раза, $p<0,05$).

Таблиця 4 – Динаміка вмісту в сироватці крові первинних і вторинних продуктів ПОЛ у відповідь на політравму та її корекцію карбацетамом (M±m)

Показник	Група	Контроль (n=6)	Доба посттравматичного періоду			
			7 (n=6/6)	14 (n=6/6)	21 (n=6/6)	28 (n=5/5)
ТБК-активні продукти ПОЛ, мкмоль·л$^{-1}$	Політравма	3,19± 0,09	7,52± 0,45*	4,42± 0,08*	6,20± 0,23*	5,68± 0,17*
	Політравма+ карбацетам		6,50± 0,28*	3,92± 0,19*	4,50± 0,19*	3,88± 0,22*
p			>0,05	<0,05	<0,05	<0,05
АПІ, ум. од.	Політравма	13,43± 0,67	5,25± 0,36*	6,86± 0,47*	3,62± 0,12*	4,40± 0,15*
	Політравма+ карбацетам		6,18± 0,36*	10,64± 0,22*	8,20± 0,53*	10,54± 1,19
p			>0,05	<0,05	<0,05	<0,05
$МСМ_{254}$, ум. од.	Політравма	405,5± 5,0	562,7± 5,5*	369,0± 8,2*	512,7± 14,8*	433,2± 8,8*
	Політравма+ карбацетам		520,0± 8,3*	410,5± 9,0	442,3± 15,2	380,8± 14,5
p			<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
АсАТ, Од·л$^{-1}$	Політравма	91,43± 2,35	281,5± 5,7*	130,5± 3,7*	191,1± 12,4*	192,7± 14,3*
	Політравма+ карбацетам		228,6± 4,6*	106,5± 3,0*	163,0± 3,9*	123,9± 4,4*
p			<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
ЦІК, ум. од.	Політравма	115,7± 4,0	137,8± 6,8*	135,5± 14,6	172,7± 9,7*	146,6± 7,6*
	Політравма+ карбацетам		127,4± 2,9	131,0± 2,7*	143,0± 3,6*	121,4± 4,0

p	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05

Примітки:

1. * –відмінності стосовно контрольної групи статистично достовірні (p<0,05).

2. p – достовірність відмінностей між групами, яким виконували і не виконували корекцію карбацетамом.

3. n – у чисельнику вказано кількість щурів у групі тварин з політравмою, у знаменнику – кількість щурів у групі тварин з політравмою, корегованих карбацетамом.

Отже, карбацетам проявляє потужний антиоксидантний ефект, очевидно, безпосередньо знижуючи утворення активних форм кисню завдяки антигіпоксичному ефекту та нейтралізуючи вільні радикали, які утворюються.

Логічно це призвело до істотного зниження рівня ендогенної інтоксикації, що проявлялося нормалізацією вмісту в сироватці крові фракції $МСМ_{254}$ через 14–28 діб посттравматичного періоду, фракції $МСМ_{280}$ – через 14 і 28 діб, величини ЕІІ – у всі терміни спостереження (p>0,05 стосовно контрольної групи). Звертає на себе увагу той факт, що вміст у сироватці крові фракції $МСМ_{254}$ через 14–28 діб, фракції $МСМ_{280}$ через 21 і 28 діб та ЕІІ через 21 добу був статистично достовірно меншим, ніж у тварин без корекції (p<0,05).

Отриманий результат, імовірно, є наслідком меншої інтенсивності ліпопероксидації та пошкодження клітинних мембран. Підтверджує останнє динаміка активності цитолітичних ферментів сироватки крові АлАТ і АсАТ.

Під впливом застосування карбацетаму в усі терміни спостереження їх активність була істотно більшою, ніж у контролі, проте, порівняно з групою тварин без корекції, величина АлАТ через 14 і 28 діб, а величина АсАТ у всі терміни посттравматичного періоду виявилася статистично достовірно меншою, ніж у групі тварин без корекції (p<0,05).

Позитивний вплив карбацетаму відмічали і за показниками гуморального імунітету. Через 28 діб посттравматичного періоду застосування карбацетаму супроводжувалося нормалізацією вмісту в сироватці крові Ig M та Ig G, тоді як у дослідній групі тварин без корекції він продовжував залишатися істотно більшим, ніж у контрольній групі (p<0,05). У цей термін спостереження в групі щурів, яким проводили корекцію карбацетамом, меншим був вміст ЦІК, Ig A, більшим – Ig M, ніж у групі тварин без корекції (відповідно, на 17,19, 30,80 і 47,62 %, p<0,05).

Отже, за умов застосування препарату меншим ставало антигенне навантаження, яке при ТХ розвивається автокаталітично. Препарат, очевидно, перервав одне з «хибних кіл», яке формується при ТХ, пов’язане з розвитком вторинних уражень.

Застосування карбацетаму також супроводжувалося істотним зниженням інтенсивності

ліпопероксидації у тканині печінки, легень і серця. Так, вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ через 7–28 діб посттравматичного періоду був статистично достовірно меншим, ніж у щурів без корекції ($p<0,05$). При цьому через 28 діб у тканині печінки і серця показник досягав рівня контролю ($p>0,05$). Отриманий результат у групі тварин, яким проводили корекцію карбацетамом, досягався завдяки суттєвому підвищенню активності СОД через 7–21 доби посттравматичного періоду ($p<0,05$) з наступною нормалізацією показника через 28 діб після нанесення травми ($p>0,05$ стосовно контролю). При цьому через 21 добу показник у тканині печінки, серця і легень істотно перевищував рівень щурів без корекції ($p<0,05$). Аналогічно після корекції зростала й активність каталази. У тканині печінки і легень показник був істотно вищим, ніж у групі тварин без корекції, через 7–21 доби ($p<0,05$), а у тканині серця – через 7–14 діб ($p<0,05$). Внаслідок цього величина АПІ у тканині печінки, легень і серця значно перевищувала рівень щурів без корекції в усі терміни спостереження, що в більшості випадків було статистично достовірним ($p<0,05$).

Отримані результати свідчать про системний корегувальний вплив карбацетаму, що проявляється його позитивною дією на внутрішні органи, які віддалені від безпосереднього місця ураження. Ймовірно, це сприяє і протекції їх функціональних і морфологічних відхилень.

У тварин із модельованою політравмою та корекцією карбацетамом у ранні періоди експерименту спостерігали часткове відновлення структури печінки, розлади кровообігу міокарда з незначними структурними змінами кардіоміоцитів, вираженою судинною реакцією, клітинною інфільтрацією строми та частковими дистрофічними змінами епітеліоцитів легенів. У віддалені періоди у тканині печінки різко зменшувались розлади кровообігу, спостерігалось переважання регенераторних змін над дистрофічно-некротичними, різко зменшувалась судинна реакція міокарда та легенів, структура кардіоміоцитів відновлювалась, секреторна активність епітеліоцитів бронхіол зростала.

Електронномікроскопічні дослідження печінки тварин після політравми за умов її корекції карбацетамом показали, що через 7 та 14 діб досліду зміни структурних компонентів гемокапілярів та гепатоцитів у складі часточок печінки помітно менші, ніж у нелікованій групі. Відмічалася відносна нормалізація структурних компонентів печінки і в пізні терміни (21-28 доби експерименту).

Субмікроскопічні зміни компонентів альвеол травмованих тварин на тлі корекції карбацетамом через 7-14 діб були меншими, ніж у групі нелікованих тварин. В пізні терміни експерименту (21-28 діб) встановлено активний перебіг регенераторних процесів, що сприяв відносній нормалізації ультраструктурної організації компонентів аерогематичного бар’єру, гемокапілярів секреторних альвеолоцитів.

У міокарді електронномікроскопічно при застосуванні карбацетаму через 7-14 діб досліду відбувалися компенсаторно-пристосувальні зміни регенераторного характеру. В пізні терміни (21,

28 доба досліду) ультраструктурний стан гемокапілярів та кардіоміоцитів міокарда свідчив про їх нормалізацію.

Отже, цитопротекторний вплив карбацетаму був підтверджений і на морфологічному рівні.

Загалом карбацетам забезпечив (рис. 4) зниження інтенсивності ліпідної пероксидації, покращення антиоксидантного захисту, що супроводжувалось зменшенням інтенсивності ендотоксикозу, вмісту маркерів цитолізу, а також антигенного навантаження, яке проявлялося нижчим вмістом ЦІК та меншими порушеннями вмісту Ig. Це свідчить про зниження проявів вторинних механізмів пошкодження, які мають місце при ТХ. На цьому тлі нівелюється період повторного загострення, який спостерігається через 21 добу посттравматичного періоду.

Рисунок 4 – Дія карбацетаму в умовах політравми

Усе вищесказане підтверджує доцільність застосування карбацетаму як засобу системної корекції за умов ТХ і є теоретичним підґрунтям для його використання у клініці.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення актуальної наукової проблеми, що полягає у з’ясуванні особливостей метаболічних, функціональних, імунних, цитокінових, морфологічних та ультраструктурних порушень у внутрішніх органах в динаміці експериментальної політравми та їх патогенетичної ролі у формуванні системної відповіді організму на запалення. Висунуто гіпотезу про подібність патогенетичних

закономірностей гострого періоду, періоду ранніх і пізніх проявів травматичної хвороби в експериментальних тварин і людини. Обґрунтовано новий підхід до патогенетичної терапії системних порушень на тлі політравми з використанням препарату з ноотропною дією.

1. У патогенезі політравми провідну роль відіграє активація процесів ліпопероксидації, цитолізу та ендогенної інтоксикації, маркери яких статистично достовірно перевищують рівень контролю впродовж 28 діб посттравматичного періоду. Характерною ознакою їх динаміки є досягнення максимального рівня через 1–7 діб експерименту з наступним зниженням через 14 діб і повторним, але меншим за амплітудою, підвищенням через 21 добу спостереження (вміст ТБК-активних продуктів ліпопероксидації через 3 доби перевищує контроль у 2,50 раза, через 14 діб – на 38,6 %, через 21 добу – на 94,4 % ($p<0,05$); активність аспартатамінотрансферази – на 76,9, 31,1 і 44,9 % відповідно ($p<0,05$)). Через 28 діб більшість досліджуваних показників змінюється в бік покращення.

2. За умов експериментальної політравми зазнають порушень показники ферментативної і неферментативної ланок антиоксидантного захисту сироватки крові: активність супероксиддисмутази знижується до 3–7 діб (у середньому на 23,1 %, $p<0,05$) з наступним підвищенням через 14 діб і повторним зменшенням через 21 добу (на 36,3 %, $p<0,05$). Активність каталази, навпаки, через 3 доби зростає (на 24,4 %, $p<0,05$), проте в подальшому знижується, досягаючи мінімального рівня через 21 добу (на 48,2 %, $p<0,05$). Вміст SH-груп через 1–3 доби зменшується до найнижчого рівня (в середньому на 35,9 %, $p<0,05$), у подальшому він збільшується, досягаючи рівня контролю через 21–28 діб. Відхилення вмісту ЦП у сироватці крові в посттравматичний період зазнає коливальних змін з першим підвищенням через 1–3 доби і наступним – через 21 добу. Через 28 діб показники антиоксидантного захисту змінюються в бік контрольної групи.

3. Системним проявом експериментальної політравми є порушення антиоксидантно-прооксидантного балансу у внутрішніх органах, які віддалені від безпосереднього місця пошкодження. За цих умов у тканині печінки, легень і серця зростає інтенсивність процесів ліпопероксидації з виснаженням активності ферментів антиоксидантного захисту супероксиддисмутази і каталази з максимумом через 3 доби посттравматичного періоду. Через 14 діб активність цих ферментів значно підвищується, що призводить до максимального зниження вмісту ТБК-активних продуктів. У подальшому патологічний процес стихає, проте виникає дисбаланс захисних механізмів у бік переважання прооксидантів, особливо через 21 добу (антиоксидантно-прооксидантний індекс тканини печінки нижчий від рівня контролю на 61,8 %, тканини легень – на 61,8 %, тканини серця – на 51,7 % ($p<0,05$)).

4. Важливим патогенним чинником експериментальної політравми є різке збільшення антигенного навантаження на організм, що супроводжується накопиченням у сироватці крові

імунних комплексів. Динаміка їх вмісту має хвилеподібний характер, який проявляється періодами підвищення через 3 і 21 доби (відповідно, на 71,1 і 49,3 %, $p<0,05$) та зниження через 7–14 та 28 діб, яке не досягає рівня контролю ($p<0,05$). Відповідно до цих коливань змінюється вміст Ig A та Ig G у сироватці крові. Вміст Ig M досягає свого максимуму через 1–3 доби з наступним зменшенням через 21–28 діб нижче рівня контролю (в середньому на 32,0 %, $p<0,05$).

5. У патогенезі системних порушень за умов політравми провідне значення має зростання вмісту в сироватці крові прозапальних цитокінів туморнекротичного фактора-α та інтерлейкіну-1β. Характерною особливістю їх динаміки є 2 періоди підвищення – на 3 і 21 доби (відповідно, в 1,40 і 2,76 раза та 1,48 і 2,63 раза, $p<0,05$). Вміст у сироватці крові інтерлейкіну-6 зазнає виражених коливальних порушень із суттєвим зниженням до 3 доби, значним зростанням через 7 добу та нормалізацією через 14–28 доби. Коливальну динаміку у відповідь на політравму проявляє і вміст у сироватці крові інтерлейкіну-10, збільшення якого відмічають через 7 і 21 доби, однак результат статистично не достовірний.

6. Чутливим індикатором системного впливу прозапальних цитокінів за умов політравми є збільшення інтенсивності раннього та пізнього апоптозу лімфоцитів тканини печінки, легень і серця впродовж 28 діб посттравматичного періоду. Загальною закономірністю їх динаміки є пік зростання через 7 діб посттравматичного періоду (ранній апоптоз – у середньому в 80,5 раза, пізній – в 11,8 раза, $p<0,05$). Другий пік підвищення для раннього апоптозу настає через 21 добу (в 28,2 раза, $p<0,05$), для пізнього – через 28 діб (у 2,66 раза, $p<0,05$). Через 28 діб загалом відзначають збільшення вмісту неуражених лімфоцитів тканини легень і печінки.

7. За умов експериментальної політравми виникають виражені порушення функціонального стану печінки, які проявляються порушенням показників жовчоутворювальної і жовчовидільної функцій. У жовчі, порівняно з контрольною групою, суттєво знижуються вміст загальних жовчних кислот, прямого білірубіну та ступінь його кон’югації на тлі підвищення концентрації холестеролу та непрямого білірубіну. Максимум відхилення досліджуваних показників відзначають через 3 і 21 доби посттравматичного періоду (вміст загальних жовчних кислот і ступінь кон’югації білірубіну зменшуються, відповідно, на 24,7 і 22,1 %, $p<0,05$ та 16,3 і 25,1 %, $p<0,05$). Інтенсивність жовчовиділення суттєво знижується через 2 год посттравматичного періоду та значно підвищується понад контрольний рівень через 1 добу (на 51,5 %, $p<0,05$). У подальшому показники змінюються хвилеподібно з періодами зменшення через 3–7 і 21 доби. Через 28 діб показники змінюються в бік контрольної групи.

8. Модельована політравма через 2 год посттравматичного періоду супроводжується вираженим стресогенним впливом, характерними ознаками якого є порушення показників варіаційної пульсометрії: значно знижується варіаційний розмах – на 37,8 %, зростають величини

амплітуди моди – на 57,0 % та індексу напруження – у 2,31 раза ($p<0,05$). Через 1 добу показники повертаються до рівня контролю з наступним повторним збільшенням через 7 діб (амплітуда моди – на 45,8 %, індекс напруження – на 55,6 % ($p<0,05$)) і нормалізацією через 28 діб. При цьому величина варіаційного розмаху характеризується контрфазовими відхиленнями.

9. За умов модельованої політравми через 2 год настають виражені порушення центральної гемодинаміки, які супроводжуються значним зниженням величин реографічного систолічного індексу, ударного об'єму і частоти дихання (відповідно, на 24,3, 37,7 і 31,6 %, $p<0,05$). До 3 доби ці показники наростають, стаючи істотно більшими від контролю, проте до 21 доби вони повторно зменшуються (відповідно, на 22,0, 22,9 і 27,7 %, $p<0,05$). При цьому суттєво підвищується коефіцієнт інтегральної тонічності (відповідно, на 20,8 і 21,1 %, $p<0,05$), що свідчить про збільшення системного судинного опору. Через 28 діб більшість показників змінюється в бік контролю.

10. Гістологічні зміни печінки, легень і серця при експериментальній полі- травмі в ранній період характеризуються судинними розладами, порушенням часточково-балкової будови та дистрофічними змінами гепатоцитів, деструкцією кардіоміоцитів, структурної організації повітроносних шляхів та респіраторного відділу. На 7 і 14 доби після політравми відбуваються глибокі патологічні зміни всіх структурних компонентів внутрішніх органів, які вивчали. У пізній термін досліду (28 доба) морфологічно та електронномікроскопічно встановлено помірне оновлення структури печінки, легень і серця.

11. Застосування впродовж 14 діб посттравматичного періоду карбацетаму, порівняно з тваринами без корекції, через 14–28 діб посттравматичного періоду сприяє значному зниженню інтенсивності ліпопероксидації (вміст ТБК-активних продуктів у сироватці крові через 28 діб менший на 31,7 %, $p<0,05$), збільшенню активності антиоксидантного захисту (активність супероксиддисмутази вища на 23,0 %, $p<0,05$), зменшенню рівня ендогенної інтоксикації та активності процесів цитолізу (активність аспартатамінотрансферази менша на 35,7 %, $p<0,05$), а також вмісту циркулюючих імунних комплексів (на 17,2 %, $p<0,05$) та дисімуноглобулінемії. До 28 доби ряд показників досягає рівня контрольної групи ($p>0,05$).

12. Морфологічно при політравмі за умов застосування карбацетаму вже на 14 добу досліду встановлено менший ступінь деструкції та ознаки регенераторних процесів у печінці, легенях і серці. На 21 і, особливо, 28 доби спостерігають позитивний вплив корегувального чинника, що проявляється порушенням структури та відносною нормалізацією компонентів судинного русла, повітроносних щляхів, гепатоцитів, кардіоміоцитів та аерогематичного бар'єра.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Козак Д. В. Динаміка показників перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного

захисту в умовах політравми / Д. В. Козак // Здобутки клінічної та експериментальної медицини. – 2011. – № 2 (15). – С. 50–52.

2. Козак Д. В. Динаміка антиоксидантного захисту в ранньому періоді експериментальної тяжкої травми / Д. В. Козак // Медична хімія. – 2011. – Т. 13, № 2 (47). – С. 112–114.

3. Козак Д. В. Вплив вільнорадикальних процесів, ендотоксинів та імунних реакцій на апоптоз нейтрофілів і макрофагів тканини печінки та легень у здорових білих щурів / Д. В. Козак, Н. В. Волотовська, О. М. Креховська // Вісник наукових досліджень. – 2011. – № 2 (63). – С. 50–52. (*Здобувач провела дослідження, статистичну обробку, аналіз результатів, підготувала статтю до друку).*

4. Козак Д. В. Антиоксидантно-прооксидантний статус крові та печінки в ранньому періоді тяжкої травми / Д. В. Козак, Н. В. Волотовська // Вісник наукових досліджень. – 2011. – № 4 (65). – С. 35–36. (*Здобувач провела дослідження, статистичну обробку, аналіз результатів, підготувала статтю до друку).*

5. Козак Д. В. Динаміка показників ендогенної інтоксикації в умовах політравми / Д. В. Козак // Здобутки клінічної та експериментальної медицини. – 2012. – № 1 (16). – С. 69–71.

6. Козак Д. В. Динаміка показників цитолізу в умовах політравми / Д. В. Козак // Шпитальна хірургія. – 2012. – № 2 (58). – С. 50–52.

7. Козак Д. В. Особливості показників пероксидного окислення ліпідів в динаміці раннього і пізнього періодів політравми / Д. В. Козак // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2012. – № 3 (29). – С. 103–106.

8. Козак Д. В. Динаміка показників антиоксидантного захисту у відповідь на політравму / Д. В. Козак // Шпитальна хірургія. – 2012. – № 3 (59). – С. 60–64.

9. Козак Д. В. Вплив політравми на динаміку раннього апоптозу тканинних лімфоцитів / Д. В. Козак, А. А. Гудима // Медична хімія. – 2012. – Т. 14, № 3 (52). – С. 86–88. *(Здобувач провела дослідження, статистичну обробку, аналіз та узагальнення результатів, підготувала статтю до друку).*

10. Козак Д. В. Вплив політравми на динаміку пізнього апоптозу тканинних лімфоцитів / Д. В. Козак, А. А. Гудима // Клінічна хірургія. – 2013. – № 9 (848). – С. 70–72. *(Здобувач провела дослідження, статистичну обробку, аналіз та узагальнення результатів, підготувала статтю до друку).*

11. Козак Д. В. Динаміка вмісту циркулюючих імунних комплексів та імуноглобулінів у відповідь на політравму в експерименті / Д. В. Козак // Клінічна хірургія. – 2013. – № 12 (852). – С. 76–78.

12. Козак Д. В. Антиоксидантно-прооксидантний баланс у тканині печінки в динаміці політравми / Д. В. Козак // Шпитальна хірургія. – 2013. – № 4 (64). – С. 40–44.

13. Козак Д. В. Особливості функціонального стану печінки в динаміці раннього посттравматичного періоду політравми / Д. В. Козак // Biomedical and Anthropology. – 2013. – № 20. – С. 97–99.

14. Козак Д. В. Динаміка структурних змін тканини печінки у періоди ранніх і пізніх проявів експериментальної травматичної хвороби / Д. В. Козак, Т. В. Дацко // Український журнал екстремальної медицини імені Г.О.Можаєва. – 2013. – Т. 14, № 3. – С. 85–90. *(Здобувач спланувала і провела експеримент, узагальнила результати, підготувала статтю до друку*).

15. Козак Д. В. Вегетативна регуляція серцевого ритму та стан центральної гемодинаміки в динаміці політравми / Д. В. Козак // Здобутки клінічної та експериментальної медицини. – 2014. – № 1 (20). – С. 56–59.

16. Козак Д. В. Особливості пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту у тканині міокарда при політравмі (експериментальні дослідження) / Д. В. Козак // Спортивна медицина. – 2014. – № 1. – С. 155–157.

17. Козак Д. В. Антиоксидантно-прооксидантний баланс тканини серця, легень і печінки в динаміці політравми / Д. В. Козак // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2014. – Т. 18, № 1. – С. 17–20.

18. Козак Д. В. Вплив політравми на динаміку антиоксидантно-прооксидантного балансу у тканині печінки в динаміці політравми / Д. В. Козак // Медична хімія. – 2014. – Т. 16, № 1 (58). – С. 65–68.

19. Козак Д. В. Електронномікроскопічний стан печінки при експериментальній політравмі / Д. В. Козак, К. С. Волков // Світ медицини та біології. – 2014. – № 2 (44). – С. 126–128. *(Здобувач провела дослідження, опрацювала результати, підготувала статтю до друку).*

20. Козак Д. В. Динаміка структурних змін тканини міокарда у періоди ранніх і пізніх проявів експериментальної травматичної хвороби / Д. В. Козак // Вісник морфології. – 2014. – Т. 20, № 1. – С. 136–140.

21. Козак Д. В. Вплив карбацетаму на антиоксидантний-прооксидантний баланс тканини серця, легень і печінки в динаміці політравми / Д. В. Козак // Шпитальна хірургія. – 2014. – № 1 (65). – С. 40–42.

22. Козак Д. В. Структурні зміни деяких внутрішніх органів тварин із модельованою політравмою за умов корекції карбацетамом / Д. В. Козак, К. С. Волков // Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина». – 2014. – Вип. 2 (50). – С. 3–6. *(Здобувач провела дослідження, опрацювала результати, підготувала статтю до друку).*

23. Козак Д. В. Вплив карбацетаму на динаміку показників цитолізу та вміст циркулюючих імунних комплексів в умовах політравми / Д. В. Козак // Вісник наукових досліджень. – 2014. – № 2 (75). – С. 80–82.

24. Козак Д. В. Особливості жовчоутворювальної функції печінки в динаміці політравми в експерименті / Д. В. Козак // Journal of Health Sciences. – 2013. – Vol. 3, № 12. – С. 241–256.

25. Козак Д. В. Интенсивность перекисного окисления липидов в динамике тяжёлой травмы / Д. В. Козак // Вестник врача. – 2013. – № 4. – С. 96–98.

26. Kozak D. V. Lipid peroxidation, antioxidant defence, endogenous intoxication and cytolysis variations in early and late manifestations of traumatic disease / D. V. Kozak // Journal of Health Sciences. – 2013. – Vol. 3, № 4. – P. 108–117.

27. Козак Д. В. Особенности желчевыделительной функции печени в динамике политравмы в эксперименте / Д. В. Козак // Проблемы биологии и медицины. – 2014. – № 1 (77). – С. 106–109.

28. Козак Д. В. Антиоксидантно-прооксидантное соотношение в тканях лёгких в динамике политравмы [Электронный ресурс] / Д. В. Козак // Медицина и образование в Сибири. – 2014. – № 1. – Режим доступа : http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1263.

29. Пат. 63997 Україна, МПК G 09 B 23/28. Спосіб моделювання політравми / Козак Д. В. ; заявник і патентовласник Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського. – № u 201104110 ; заявл. 05.04.11 ; опубл. 25.10.11, Бюл. 20.

30. Козак Д. В. Вплив вільнорадикальних процесів, ендотоксинів та імунних реакцій на апоптоз нейтрофілів і макрофагів тканини печінки у здорових білих щурів / Д. В. Козак // Довкілля і здоров'я : Всеукраїнська науково-практична конференція, 22 квітня 2011 р. : матеріали конф. – Тернопіль : ТДМУ, 2011. – С. 47.

31. Козак Д. В. Особливості раннього апоптозу нейтрофілів, лімфоцитів і макрофагів тканини печінки та його взаємозв'язок з інтенсивністю процесів вільнорадикального окиснення та антиоксидантного захисту у здорових білих щурів / Д. В. Козак, Н. В. Волотовська, О. М. Креховська // Галицькі анестезіологічні читання «Актуальні питання анестезіології та інтенсивної терапії» : науково-практична конференція з міжнародною участю, 19–20 травня 2011 р. : матеріали конф. – Тернопіль : ТДМУ, 2011. – С. 63–64. *(Здобувач провела дослідження, статистичну обробку, аналіз результатів, підготувала тези до друку).*

32. Козак Д. В. Регуляторний вплив продуктів перекисного окислення ліпідів на ранній апоптоз макрофагів печінки у здорових щурів / Д. В. Козак, Н. В. Волотовська, О. М. Креховська // Бюлетень X читань ім. В. В. Підвисоцького, 26–27 травня 2011 р. – Одеса, 2011. – С. 57–58. *(Здобувач провела дослідження, статистичну обробку, аналіз результатів, підготувала тези до друку).*

33. Козак Д. В. Стан вільнорадикального окиснення та антиоксидантного захисту печінки і крові в ранньому періоді тяжкої травми / Д. В. Козак, Н. В. Волотовська // Здобутки клінічної та експериментальної медицини : науково-практична конференція, 9 червня 2011 р. : зб.

матеріалів конф. – Тернопіль : ТДМУ, 2013. – Тернопіль, 2011. – С. 137. *(Здобувач провела дослідження, статистичну обробку, аналіз результатів, підготувала тези до друку).*

34. Козак Д. В. Роль апоптозу лімфоцитів у перебігу механічної травми різної тяжкості / Д. В. Козак // Медсестринство. – 2011. – № 2. – С. 16–17.

35. Козак Д. В. Порівняльна характеристика прооксидантно-антиоксидантного балансу тканини печінки і легень в динаміці політравми / Д. В. Козак // Медична хімія. – 2011. – Т. 13, № 4 (49). – С. 219.

36. Козак Д. В. Особливості цитолітичних процесів в динаміці тяжкої травми / Д. В. Козак // Довкілля і здоров'я : науково-практична конференція, 27–28 квітня 2012 р. : матеріали конф. – Тернопіль : ТДМУ, 2012. – С. 125.

37. Козак Д. В. Патогенетичні особливості перебігу раннього і пізнього перебігу політравми / Д. В. Козак // Галицькі анестезіологічні читання «Актуальні питання анестезіології та інтенсивної терапії» : II науково-практична конференція з міжнародною участю, 10–11 травня 2012 р. : матеріали конф. – Тернопіль : ТДМУ, 2012. – С. 66–67.

38. Козак Д. В. Динаміка показників пероксидного окислення ліпідів в умовах раннього і пізнього періодів політравми / Д. В. Козак // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2012. – № 2 (17). – С. 183.

39. Мисула І. Р. Закономірності розвитку апоптозу тканинних лімфоцитів та відхилення вмісту цитокінів в динаміці політравми / І. Р. Мисула, А. А. Гудима, Д. В. Козак // Бюллетень XII чтений им. В. В. Подвысоцкого, 23–24 мая 2013 г. – Одесса, 2013. – С. 69–70. *(Здобувач провела дослідження, статистичну обробку, аналіз результатів, підготувала тези до друку).*

40. Козак Д. В. Динамічні зміни пероксидного окислення ліпідів, антиоксидантного захисту, ендогенної інтоксикації та цитолізу в період ранніх та пізніх проявів травматичної хвороби / Д. В. Козак // Здобутки клінічної та експериментальної медицини : підсумкова науково-практична конференція, 18 червня 2013 р. : зб. матеріалів конф. – Тернопіль : ТДМУ, 2013. – С. 156.

41. Козак Д. В. Динаміка структурних змін легеневої тканини у тварин з експериментальною політравмою / Д. В. Козак, Т. В. Дацко // Морфологічні аспекти ангіології : Всеукраїнська науково-практична конференція, 24–25 жовтня 2013 р. : зб. матеріалів конф. – Тернопіль, 2013. – С. 80–81. *(Здобувач спланувала і провела експеримент, узагальнила результати, підготувала тези до друку).*

42. Волков К. С. Електронномікроскопічні зміни серця і легень в динаміці після експериментальної політравми / К. С. Волков, Д. В. Козак // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2014. – № 1 (20). – С. 155. *(Здобувач спланувала і провела експеримент, підготувала тези до друку).*

43. Козак Д. В. Антиоксидантно-прооксидантний баланс тканини печінки, легень та серця в динаміці експериментальної політравми / Д. В. Козак // Довкілля і здоров'я : науково-практична конференція, 25 квітня 2014 р. : зб. матеріалів конф. – Тернопіль : ТДМУ, 2014. – С. 18.

44. Козак Д. В. Динаміка показників математичного аналізу серцевого ритму у відповідь на політравму / Д. В. Козак // Довкілля і здоров'я : науково-практична конференція, 25 квітня 2014 р. : зб. матеріалів конф. – Тернопіль : ТДМУ, 2014. – С. 113–114.

45. Козак Д. В. Структурні зміни легень у тварин із модельованою політравмою та корекцією карбацетамом у ранні та віддалені періоди травматичної хвороби / Д. В. Козак, Т. В. Дацко // Здобутки клінічної та експериментальної медицини : підсумкова науково-практична конференція, 21 травня 2014 р. : зб. матеріалів конф. – Тернопіль : ТДМУ, 2014. – С. 114–115. *(Здобувач спланувала і провела експеримент, узагальнила результати, підготувала тези до друку).*

46. Козак Д. В. Структурні зміни печінки у тварин із модельованою політравмою та корекцією карбацетамом у ранні та віддалені періоди травматичної хвороби / Д. В. Козак, Т. В. Дацко // Здобутки клінічної та експериментальної медицини : підсумкова науково-практична конференція, 21 травня 2014 р. : зб. матеріалів конф. – Тернопіль : ТДМУ, 2014. – С. 115. *(Здобувач спланувала і провела експеримент, узагальнила результати, підготувала тези до друку).*

47. Козак Д. В. Структурні зміни серця у тварин із модельованою політравмою та корекцією карбацетамом у ранні та віддалені періоди травматичної хвороби / Д. В. Козак, Т. В. Дацко // Здобутки клінічної та експериментальної медицини : підсумкова науково-практична конференція, 21 травня 2014 р. : зб. матеріалів конф. – Тернопіль : ТДМУ, 2014. – С. 116. *(Здобувач спланувала і провела експеримент, узагальнила результати, підготувала тези до друку*).

АНОТАЦІЯ

Козак Д. В. Системні порушення в патогенезі раннього і пізнього періодів травматичної хвороби та їх корекція. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія. – Державний вищий навчальний заклад «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України», Тернопіль, 2015.

Дисертація присвячена з'ясуванню динаміки системних порушень у патогенезі тяжкої травми в гострий період, періоди ранніх і пізніх проявів травматичної хвороби та ефективності препарату з ноотропною дією карбацетаму в їх корекції.

Показано, що в патогенезі системних порушень при політравмі провідну роль відіграють активація процесів ліпопероксидації, цитолізу та ендогенної інтоксикації, зниження антиоксидантного захисту, збільшення антигенного навантаження на організм, порушення вмісту

імуноглобулінів, накопичення прозапальних цитокінів. Виникали виражені порушення функціонального стану печінки, центральної гемодинаміки, вегетативного гомеостазу, мікроскопічної та ультраструктурної будови печінки, легень і серця. У динаміці більшості з досліджуваних показників відмічали два максимуми порушень – через 3–7 та 21 доби посттравматичного періоду.

Доведено принципову подібність патогенетичних закономірностей гострого періоду, періоду ранніх та пізніх проявів травматичної хвороби в експериментальних тварин і людини.

Обґрунтовано новий підхід до патогенетичної терапії системних порушень на тлі політравми з використанням препарату з ноотропною дією карбацетаму. За цих умов відзначали зниження інтенсивності ліпідної пероксидації, покращення антиоксидантного захисту, зменшення інтенсивності ендотоксикозу, вмісту маркерів цитолізу, а також циркулюючих імунних комплексів. Меншими були порушення гуморального імунітету, мікроскопічні та ультраструктурні порушення тканини печінки, легень та серця. Максимальний ефект відмічали через 28 діб, коли переважали ознаки регенераторних процесів.

Ключові слова: політравма, карбацетам, печінка, легені, серце.

АННОТАЦИЯ

Козак Д. В. Системные нарушения в патогенезе раннего и позднего периодов травматической болезни и их коррекция. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.04 – патологическая физиология. – Государственное высшее учебное заведение «Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МЗ Украины», Тернополь, 2015.

Диссертация посвящена уяснению динамики системных нарушений в патогенезе тяжелой травмы в острый период, периоды ранних и поздних проявлений травматической болезни и эффективности препарата с ноотропным действием карбацетама в их коррекции.

В экспериментах на нелинейных белых крысах исследовано динамику маркеров травматической болезни через 2 ч, 1, 3, 7, 14, 21 и 28 суток после нанесения травмы. Политравму моделировали в условиях тиопентало-натриевого наркоза за разработанной моделью, которая включала повреждения мягких тканей и перелом кости бедра, наружное кровотечение в объеме 20–22 % объема циркулирующей крови, формирование гемоперитонеума.

Установлено, что в патогенезе политравмы ведущую роль играют активация процессов липопероксидации, цитолиза и эндогенной интоксикации, маркеры которых статистически достоверно превышают уровень контроля в течение 28 суток посттравматического периода. Характерной чертой их динамики является достижение максимального уровня через 1–7 суток

эксперимента с последующим снижением через 14 дней и повторным, но меньшим по амплитуде, повышением через 21 сутки наблюдения. Через 28 суток большинство исследуемых показателей изменяется в сторону улучшения. В условиях экспериментальной политравмы испытывают нарушений показатели ферментативной и неферментативной звеньев антиоксидантной защиты сыворотки крови, активность супероксиддисмутазы, каталазы и содержание SH-групп и церулоплазмина. Системным проявлением экспериментальной политравмы становились нарушения антиоксидантно-прооксидантного баланса в ткани печени, легких и сердца, где росла интенсивность процессов липопероксидации с истощением антиоксидантной защиты. В условиях политравмы усиливалась антигенная нагрузка на организм, которая сопровождалась накоплением в сыворотке крови иммунных комплексов, иммуноглобулинов A и G. В патогенезе системных нарушений в условиях политравмы ведущее значение имел рост содержания в сыворотке крови провоспалительных цитокинов тумор-некротического фактора-α и интерлейкина-1 β. Их рост сопровождался увеличением интенсивности раннего и позднего апоптоза лимфоцитов ткани печени, легких и сердца.

В условиях экспериментальной политравмы возникали выраженные нарушения функционального состояния печени, которые проявлялись нарушением показателей желчеобразовательной и желчевыделительной функций. Отмечали снижение показателей центральной гемодинамики и усиление централизации управления сердечным ритмом через 2 ч после нанесения травмы.

В динамике большинства изучаемых показателей отмечали два периода наибольших нарушений – через 3–7 и 21 сутки посттравматического периода.

Доказано принципиальное сходство патогенетических закономерностей острого периода, периода ранних и поздних проявлений травматической болезни у экспериментальных животных и человека.

Реакция ткани печени на политравму в раннем периоде проявляется выраженными сосудистыми нарушениями, которые дополняются дольчатыми отклонениями печени и дистрофическими изменениями гепатоцитов. Преобладающие изменения формируются с 3 по 21 сутки и сопровождаются выраженной белковой паренхиматозной дистрофией и макрофагальной реакцией. В легочной ткани после нанесения травмы возникают острые нарушения кровообращения, дистелектаз и клеточные инфильтраты. Через 1 сутки возникают выраженные эмфизематозные расширения паренхимы. Преобладающие изменения формируются с 3 по 21 сутки и проявляются резким утолщением межальвеолярных перегородок, развитием дистелектазов. В ткани миокарда до 1 суток возникают незначительные расстройства кровообращения сосудов преимущественно перикарда, до 3 суток обнаружены изменения,

которые сопровождаются отеками стромы и мелкими диапедезными кровоизлияниями. Через 7 суток появляются выраженные дистрофические изменения мышечных волокон. Эти явления усиливаются до 21 суток и сопровождаются нарастанием отека промежуточной ткани с выраженным эритродиапедезами. Проведенные электронно-микроскопические исследования обнаружили более всего ультраструктурные нарушения через 14 суток. До 28 суток наступает частичное обновление микроскопического и ультраструктурного строения исследуемых органов.

Обоснован новый подход к патогенетической терапии системных нарушений на фоне политравмы с использованием препарата с ноотропным действием карбацетама. Его применение в течение 14 суток посттравматического периода, по сравнению с животными без коррекции, через 14–28 суток посттравматического периода способствовало значительному снижению интенсивности липопероксидации, увеличению активности антиоксидантной защиты, снижению уровня эндогенной интоксикации и активности цитологических ферментов сыворотки крови, а также содержания циркулирующих иммунных комплексов и иммуноглобулинов А и G. До 28 суток ряд показателей достигал уровня контрольной группы. Значительно улучшалось микроскопическое и ультраструктурное строение печени, легких и сердца, снижался уровень дистрофических расстройств, усиливались регенераторные процессы.

Ключевые слова: политравма, карбацетам, печень, легкие, сердце.

ANNOTATION

Kozak D. V. Systemic deviations in the pathogenesis of the early and late period of traumatic disease and their correction. – Manuscript.

Dissertation for obtaining a scientific degree of Doctor of Medical Sciences on Speciality 14.03.04 – Pathological Physiology. State Higher Educational Institution «I. Ya. Horbachevsky Ternopil State Medical University of the Ministry of Healthcare of Ukraine», Ternopil, 2015.

This thesis is devoted to the dynamics of systemic deviations in pathogenesis of severe injury in the acute period, the early and late manifestations of traumatic disease and medical efficacy with neuroprotective action «Carbacetam» in their correction.

It is shown that in the pathogenesis of systemic deviation by multiple trauma the leading role is played by the activation of processes of lipid peroxidation, cytolysis and endogenous intoxication, decreasing of antioxidant protection, increasing antigenic load on the body, violation of the immunoglobulin content, and accumulation of proinflammatory cytokines. Marked disturbances of the functional state of the liver, central hemodynamics, autonomic homeostasis, microscopic and ultrastructure structure of the liver, lungs and heart occurred. The dynamics of most of the investigated parameters have recorded two maximal violations – 3–7 and 21 days post-traumatic period.

Basic similarity of pathogenic patterns of acute period and early and late manifestations of traumatic disease in experimental animals and humans has been proven.

New approach to immunosuppressive therapy system violations due to trauma with the use of drug with neuro-protective action of Carbacetam was established. Under these conditions, the intensity of lipid peroxidation lowered, antioxidant protection improved; the intensity of endotoxemia, content cytolysis markers and circulating immune complexes decreased. Disturbances of humoral immunity, microscopic and ultrastructural violations of liver, lungs and heart tissues were determined. Maximal effect was marked in 28 days when the signs of regenerative processes prevailed.

Keywords: polytrauma, Carbacetam, liver, lungs, heart.