

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

СВАН Ольга Борисівна

УДК 616.001.18

ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ В УМОВАХ СТРЕСУ І
ЛОКАЛЬНОЇ ГІПОТЕРМІЇ ШКІРИ ТА ЙОГО КОРЕКЦІЯ

14.03.04 — патологічна фізіологія

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Тернопіль – 2008

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в державному вищому навчальному закладі “Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського” МОЗ України

Науковий керівник – 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 і військової медицини

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Ткачук Світлана Сергіївна**, Буковинський державний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри фізіології

доктор медичних наук, старший науковий співробітник **Зінкович Ігор Івано-вич**, Донецький національний медичний університет ім. М. Горького МОЗ України, завідувач центральної науково-дослідної лабораторії

Захист відбудеться 27 листопада 2008 року о 14 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 58.601.01 у державному вищому навчальному закладі “Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського” МОЗ України (46001, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1).

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці державного вищого навчального закладу “Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського” МОЗ України (46001, м. Тернопіль, вул. Січових стрільців, 8).

Автореферат розісланий 21 жовтня 2008 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради

доктор медичних наук, професор

Я.Я. Боднар

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Зростання частоти стихійних лих, аварій і катастроф – актуальна проблема сьогодення. За останні 100 років, як свідчать дані ЮНЕСКО, вони стали причиною загибелі більше як 9 млн чоловік (А.П. Чадаев и соавт., 2005; W.B. Long et al., 2005).

Вплив екстремальних чинників на організм людини нерідко зумовлює тяжкі травматичні ураження й вимагає патогенетично обґрунтованих методів лікування і профілактики ускладнень (J.V. Murphy et al., 2000). Вагоме значення у патогенезі травматичної хвороби відіграють обмороження й холододовий стрес. Комбінація цих видів уражень, їх вплив на стан внутрішніх органів вивчені недостатньо, що ставить серйозні проблеми в комплексному лікуванні тяжкої травми (С.Н. Бочаров, А.Ф. Лоскутников, 2000; J. Hassi, 2000).

На сьогодні відомо, що локальна дія наднизьких температур окрім розвитку запалення і некрозу шкіри зумовлює системний вплив на організм, викликаючи зміни у внутрішніх органах, у тому числі й в печінці (О.О. Пентюк і співав., 1998). Існують переконливі докази порушення структурного стану печінки при локальній кріодеструкції шкіри в експерименті (О.Є. Маєвський, 2002, 2003; О.Є. Маєвський, І.В. Гунас, 2003). Цьому сприяє й неспецифічна відповідь організму в умовах стресу, яка супроводжується накопиченням легкоокиснюваних ліпідів, модифікацією клітинних мембран, надлишковим утворенням вільнорадикальних продуктів, порушенням мікроциркуляції та поступовим виснаженням біоантиоксидантів (И.С. Выборова и соавт., 2005; Л.В. Яковлева, О.Я. Міщенко, 2006; O.N. Voskresensky et al., 2003). Однак динаміка морфофункціонального стану печінки в умовах холододового стресу і кріодеструкції шкіри вивчена недостатньо.

Дискусійною продовжує залишатися лікувальна тактика стосовно глибоких локальних кріоуражень шкіри. Одним з її напрямків є раннє видалення нежиттєздатних тканин із подальшим місцевим лікуванням ран і проведенням відновних операцій після стихання явищ запалення (К.В. Липатов и соавт., 2004).

З метою тимчасового закриття опікових, донорських і скальпованих ран, трофічних виразок і механічних дефектів шкіри останніми роками широко впроваджуються ліофілізовані ксенотрансплантати шкіри свині. Їх ефективність у комплексному лікуванні опечених показана в багатьох роботах (В.В. Бігуняк і співав., 2002; В.В. Бігуняк і співав., 2003; В.В. Бігуняк і співав., 2004; В.В. Дем'яненко і співав., 2004). Після ранньої некректомії і ксенодермопластики суттєво знижується інтоксикація з вогнища ураження, попереджується розвиток інфекції в ранах, знижується інтенсивність опікової хвороби, швидше відновлюється шкірний покрив.

Ліофілізовані ксенодермотрансплантати, виготовлені за розробленою технологією в Тернопільському державному медичному університеті імені І.Я. Горбачевського (В.В. Бігуняк, 1993), затверджені Державним департаментом МОЗ України (свідectво про державну реєстрацію

№ 1067/2003), що дозволяє застосовувати їх у практичній охороні здоров'я.

Однак в умовах кріодеструкції шкіри й раннього видалення нежиттєздатних тканин застосування цього методу для тимчасового закриття ран і корекції функціонального стану внутрішніх органів практично не вивчено. Існуючі переконливі докази ефективності ксенодермотрансплантації в умовах опіків і механічних дефектів шкіри роблять їх перспективним засобом при низькотемпературних ураженнях шкіри, що вимагає спеціального дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедр загальної та оперативної хірургії з топографічною анатомією, травматологією та ортопедією, гістології, цитології та ембріології “Зміни ксенодермотрансплантата при впливі на нього фізичних чинників та ефективність їх використання у хворих з опіковою травмою” (номер держреєстрації № 0105U004112). Автор є співвиконавцем даної НДР. Тема дисертаційної роботи затверджена проблемною комісією МОЗ України “Патологічна фізіологія та імунологія” (протокол № 55 від 22.11.2006 року).

Мета дослідження. З'ясувати патогенетичні особливості гепатотропного впливу гострого холодового стресу і локальної гіпотермії шкіри та розробити методику корекції порушень з використанням ліофілізованих ксенодермотрансплантатів.

Завдання дослідження:

1. Вивчити в динаміці біохімічні і морфологічні показники, які характеризують стан печінки щурів після локальної кріодеструкції шкіри.
2. Встановити патогенетичні особливості впливу поєднання гострого холодового стресу і локального кріоураження шкіри на функціональну активність печінки.
3. Дослідити корегувальну ефективність раннього видалення нежиттєздатних тканин і застосування ксенодермотрансплантації на тлі модельованих патологічних процесів ізольованої та комбінованої травми.
4. Порівняти особливості функціонального стану печінки у стресованих і нестресованих тварин, яким здійснювали локальне кріоураження шкіри і виконували ксенодермопластику.
5. Визначити динаміку загоєння ран після локальної кріодеструкції шкіри, некретомії та накладання ксенодермотрансплантата, виявити особливості впливу на ці процеси гострого холодового стресу.

Об'єкт дослідження: локальна кріодеструкція шкіри та гострий холодовий стрес.

Предмет дослідження: функціональні, морфологічні та морфометричні зміни в печінці щурів, особливості загоєння рани шкіри в умовах кріоураження шкіри, гострого холодового стресу та їх корекції ліофілізованими ксенодермотрансплантатами.

Методи дослідження: з метою визначення функціонального стану печінки на тлі кріодеструкції шкіри і гострого холодового стресу встановлювали показники жовчоутворювальної,

жовчовидільної, поглинально-видільної та глікогенсинтезувальної функцій печінки; з метою уточнення гістологічних змін печінки проводили якісну і кількісну оцінку її структурної організації; з метою з'ясування динаміки ранового процесу визначали площу рани на шкірі; з метою статистичної обробки одержаного цифрового матеріалу застосовували математичні методи.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше доведена можливість використання лабораторних білих нелінійних щурів як об'єкта для дослідження морфо-функціонального стану ліофілізованих ксенотрансплантатів шкіри свині.

Вперше встановлено, що в умовах локальної кріодеструкції шкіри III ступеня виникає порушення функціонального стану печінки, максимум якого настає на 14 добу експерименту з поступовим відновленням показників до 28 доби. Раннє, через 1 добу, видалення на цьому тлі нежиттєздатної шкіри і накладання ліофілізованих ксенодермотрансплантатів супроводжується позитивним впливом на структурно-функціональну організацію печінки впродовж перших 14 діб після ураження, порівняно з тваринами, яким ксенодермопластику не виконували, що підтверджується за показниками жовчовидільної, поглинально-видільної і глікогенсинтезувальної функцій печінки. В цей термін спостереження створюються сприятливі умови для загоєння рани, меншою є сума деструктивних змін в паренхімі печінки.

На тлі гострого холодового стресу і локальної кріодеструкції шкіри виникають більш виражені порушення морфофункціонального стану печінки з максимумом на 7 добу експерименту. Використання в цих умовах ксенодермопластику забезпечує вищі показники функціонального і морфологічного стану печінки протягом усього терміну спостереження.

Практичне значення одержаних результатів. У роботі розкрито закономірності змін морфо-функціонального стану печінки у відповідь на локальне кріоураження шкіри в поєднанні з гострим холодовим стресом, а також проведено апробацію і доведено позитивний вплив ліофілізованих ксенодермотрансплантатів на печінку в умовах обмороження і гострого холодового стресу.

Одержані результати можуть стати теоретичною основою для подальшого доклінічного вивчення лікування обморожень шляхом раннього видалення нежиттєздатних тканин шкіри і покриття рани ліофілізованими ксенодермотрансплантатами.

Результати досліджень впроваджені в наукову роботу центральної науково-дослідної лабораторії і навчальний процес на кафедрі медицини катастроф і військової медицини Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського, на кафедрі оперативної хірургії та топографічної анатомії Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, патологічної фізіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, госпітальної хірургії медичного факультету Ужгородського національного університету.

Особистий внесок здобувача. Автор самостійно здійснила розробку основних теоретичних

і практичних положень роботи. Самостійно провела літературний і патентний пошуки за темою дисертаційної роботи, опанувала методи і виконала експериментальну програму дослідження, здійснила статистичну обробку отриманих результатів, написання розділів дисертаційної роботи та публікацій, разом із керівником сформулювала основні наукові положення та висновки. За безпосередньої участі автора виконано всі оперативні втручання на лабораторних тваринах та вивчено жовчоутворювальну, жовчовидільну, поглинально-видільну та глікоген-синтезувальну функції печінки, а також динаміку загоєння рани на шкірі. Самостійно провела забір матеріалу для гістологічних досліджень. Експериментальна частина роботи виконана на базі центральної науково-дослідної лабораторії Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського (атестат акредитації серія КДЛ № 001488 від 3.10.2003 р.). Гістологічне дослідження та мікрофотозйомка здійснена на кафедрі патологічної анатомії з секційним курсом та судової медицини Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського.

У наукових працях, опублікованих у співавторстві, здобувачу належить виконання експериментальних досліджень, статистична обробка та узагальнення одержаних даних, підготовка матеріалів до друку. У тій частині актів впровадження, що стосуються науково-практичної новизни, викладено фактичний матеріал автора.

Апробація результатів дослідження. Матеріали дисертації оприлюднені: на X і XI Міжнародних медичних конгресах студентів і молодих вчених (Тернопіль, 2006, 2007); II Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю “Політравма – сучасна концепція надання медичної допомоги” (Київ, 2006); підсумкових науково-практичних конференціях “Здобутки клінічної і експериментальної медицини” (Тернопіль, 2006, 2007); VI читаннях ім. В.В. Підвисоцького, присвячених до 150-річчя від дня народження (Одеса, 2007); науково-практичній конференції “Досвід і проблеми застосування сучасних морфологічних методів досліджень органів і тканин у нормі та при діагностиці патологічних процесів” (Тернопіль, 2007).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 11 наукових робіт, із них 3 – у наукових журналах, включених ВАК України до переліку фахових видань, 8 – у матеріалах і тезах конференцій, конгресів.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 192 сторінках, ілюстрована 24 таблицями і 41 рисунком. Структура дисертації складається зі вступу, п’яти розділів, висновків і списку використаних джерел, який налічує 206 найменувань вітчизняної та зарубіжної літератури, і додатків. Бібліографічний опис та додатки викладені на 28 сторінках.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріал і методи дослідження. Для реалізації поставленої мети і завдань проведено експериментальні дослідження, в яких використано 146 нелінійних білих щурів-самців масою 170-

180 г. Дослідження відповідали санітарно-гігієнічним нормам та принципам Європейської конвенції із захисту лабораторних тварин (Страсбург, 1985), та ухвалі Першого національного конгресу з білетики (Київ, 2000). Комісією з питань біоетики Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського (протокол № 14 від 18 жовтня 2007 року) порушень морально-етичних норм при проведенні науково-дослідної роботи не виявлено.

Виконано 3 серії експериментів. У першій серії (20 тварин) проведено апробацію ліофілізованих ксенотрансплантатів шкіри свині виробництва ПМП “Комбустіолог” (Тернопіль, Україна) при механічному дефекті 10 % поверхні шкіри щура й було доведено, що характер змін шкіри після накладання ксенотрансплантата в лабораторних білих щурів відповідав тим закономірностям, які спостерігаються і в морських свинок (Л.Д. Тупол, К.С. Волков, 2006). Це дозволило використати білих щурів як об’єкт для вивчення ефективності ліофілізованих ксенодермотрансплантатів при різних станах з дефектом шкірних покривів.

У другій серії (66 тварин) виконували кріодеструкцію шкіри і досліджували ефективність ранньої некректомії і ксенодермотрансплантації. Із метою наближення досліджуваної моделі до реальних умов, в яких можливі обмороження, виконали третю серію експериментів (60 тварин), у якій перед кріодеструкцією у тварин викликали гострий холодний стрес (ГХС).

Локальну холодну деструкцію шкіри (близько 10 % від загальної площі поверхні шкіри) виконували в умовах легкого ефірного знечулення за методикою І.В. Гунаса і співав. (1997) у нашій модифікації. До депільованої ділянки шкіри спини тварини прикладали на шість секунд мідну пластину (площею 28 см²), яка попередньо знаходилась в рідкому азоті (t= -196 °C). При цьому площа ушкодження складала 9-10 %. При цій моделі в щурів розвивалася кріотравма III ступеня з омертвінням всіх шарів шкіри. Відразу після кріообробки, в місцях контакту з холодоагентом, спостерігалось побіління поверхні шкіри, яке зникало через 2-3 хв. Через 1 добу шкіра, що піддавалася кріоураженню, була багрового відтінку з різко окресленими межами, що вказувало на зону некрозу. ГХС моделювали шляхом розміщення іммобілізованої тварини в холодильну камеру на 2 год при температурі 4 °C (Н. А. Быстрова и соавт., 2000).

Через 1 добу після кріодеструкції під легким ефірним знечуленням у половини тварин другої і третьої серій експериментів з дотриманням правил асептики і антисептики видаляли нежиттєздатні тканини шкіри. Одержаний дефект покривали ліофілізованими ксенотрансплантатами виробництва ПМП “Комбустіолог” (м. Тернопіль, Україна) відповідного розміру, який підшивали до країв рани і додатково накладали стерильну пов’язку (В.В. Бігуняк і співав., 2003). У решти тварин видалення нежиттєздатних тканин не проводили, на рану накладали стерильну пов’язку. Із третьої доби експерименту рани вели відкритим способом. Тварин утримували ізольовано одна від одної. Контрольну групу склали тварини, яких вводили в ефірний наркоз і проводили депіляцію шкіри спини.

Функціональний стан печінки оцінювали відповідно до рекомендацій із доклінічного вивчення лікарських препаратів за показниками жовчоутворювальної, жовчовидільної і поглинально-видільної функцій (О.В. Стефанов, 2001) на 3, 7, 14, 21 і 28 доби експерименту. У ці ж періоди фіксували площу раневих дефектів шкіри шляхом прикладання прозорої лінійки, розграфленої з кроком 5×5 мм. Підраховували кількість повних квадратів, які знаходилися над поверхнею шкіри.

Під тіопентало-натрієвим знечуленням ($60 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$) у тварин катетеризували загальну жовчну протоку і збирали жовч протягом 1 год. В отриманій жовчі визначали концентрації сумарних жовчних кислот, холестеролу, загального, прямого і непрямого білірубину. Крім цього, оцінювали літогенні властивості жовчі за холато-холестероловим коефіцієнтом: $\frac{\text{сумарні жовчні кислоти}}{\text{холестерол}}$, та ступінь кон'югації білірубину (%): $\frac{\text{прямий білірубін}}{\text{загальний білірубін}} \cdot 100$.

За одержаними концентраціями холестеролу, загальних жовчних кислот, загального білірубину та його фракцій розраховували швидкість екскреції цих речовин із розрахунку на годину й кілограм маси тварини. Після закінчення збирання жовчі щурам у стегнову вену вводили 0,6 % водний розчин бромсульфалеїну із розрахунку 5 мг на кілограм маси тварини. Визначали тривалість зникнення барвника в жовчі.

Тварин умертвляли методом швидкої декапітації й забирали певного розміру шматочки печінки з середньої частини центральної частки для гістологічного дослідження та наважки масою 25 мг визначення вмісту глікогену (М.И. Прохорова, З.Н. Тупикова, 1995). При гістологічному дослідженні печінки тканину фіксували в 10 % нейтральному формаліні. Після відповідного проведення через розчини етилового спирту різної концентрації досліджувану тканину заливали в парафін. Зрізи забарвлювали гематоксиліном і еозином (А.Г. Сапожников, А.Е. Доросевич, 2000). Для вивчення препаратів використовували мікроскоп "ЛОМО Биолам И" і систему цифрового виводу зображень гістологічних препаратів.

Отриманий цифровий матеріал був оброблений на персональному комп'ютері методом варіаційної статистики з використанням критерію Стьюдента (Г.Ф. Лакин, 2000). Розраховували середні арифметичні величини, середні квадратичні відхилення, похибки середніх арифметичних, а також коефіцієнти варіації. Відмінності між середніми величинами вважали достовірними при вірогідності альтернативної гіпотези не менше як 0,95.

Результати досліджень та їх обговорення. Експерименти показали, що у відповідь на локальне кріоураження 10 % поверхні шкіри порівняно з контрольною групою відмічалось суттєве зниження в жовчі вмісту жовчних кислот. Останні синтезуються з катаболічного пулу холестеролу в мікосомальній системі гепатоцитів і дозволяють одержати цінну інформацію про найбільш ранні відхилення функціонального стану мікосом (Е. Зесса, 2006). Суттєво зменшувалось холато-

холестеролове співвідношення, яке свідчить про зростання літогенних властивостей жовчі. На тлі гострого холодового ураження шкіри також істотно зменшувався відсоток кон'югованого білірубину, що вказувало на порушення детоксикаційної функції печінки шляхом утворення парних сполук. У дослідній групі тварин відмічалось статистично достовірне зниження швидкості екскреції жовчі, зменшувалася інтенсивність екскреції її досліджуваних компонентів. Так само порушувалася елімінація бромсульфалеїну з крові, знижувався вміст глікогену. Найбільші відхилення досліджуваних показників були виявлені на чотирнадцяту добу спостереження (табл.1).

Таблиця 1

Показники жовчовидільної функції печінки після кріодеструкції шкіри та її корекції ліофілізованими ксенодермотрансплантатами на 14 добу експерименту (M±m)

Показник	Контроль (n=6)	14 доба експерименту		p
		Пов'язка (n=6)	Ксенотранс- плантат (n=6)	
Швидкість жовчовиділення, мл·год ⁻¹ ·кг ⁻¹	2,22± 0,11	1,23± 0,08 ^{***}	1,63± 0,08 ^{**}	<0,05
Швидкість екскреції загальних жовчних кислот, мг·год ⁻¹ ·кг ⁻¹	8,08± 0,43	3,02± 0,22 ^{***}	4,56± 0,42 ^{***}	<0,001
Швидкість екскреції холестеролу, мг·год ⁻¹ ·кг ⁻¹	0,65± 0,04	0,35± 0,02 ^{***}	0,46± 0,02 ^{***}	<0,01
Швидкість екскреції загального білірубину, мкмоль·год ⁻¹ ·кг ⁻¹	215± 8	104± 9 ^{***}	140± 4 ^{***}	<0,001
Швидкість екскреції прямого білірубину, мкмоль·год ⁻¹ ·кг ⁻¹	148± 6	44,4± 4,0 ^{***}	72,9± 6,1 ^{***}	<0,001
Швидкість екскреції непрямого білірубину, мкмоль·год ⁻¹ ·кг ⁻¹	67,6± 4,6	60,2± 5,8	67,5± 6,1	>0,05
Примітка. Тут і в табл. 2: * – достовірність відмінностей показників дослідних і контрольної груп (* – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,001); p – достовірність відмінностей між дослідними групами.				

У цей термін спостереження порівняно з контрольною групою в жовчі концентрація загальних жовчних кислот зменшувалася на 32,9 %, прямого білірубину – на 46,2 %, швидкість жовчовиділення сповільнювалася на 44,7 %, тривалість елімінації бромсульфалеїну з жовчі подовжувалася на 75,8 %, концентрація глікогену в печінці знижувалася на 11,3 % (p<0,001). У

подальшому відмічалось покращення досліджуваних показників. На 28 добу тільки деякі з них не відповідали групі контрольних тварин.

Одержані результати в цілому відповідають дослідженням ряду авторів, які в аналогічні терміни спостереження вивчали тільки структурні та ультраструктурні зміни печінки після локальної 10 % кріодеструкції шкіри (И.В. Гунас , 1998; О.Є. Маєвський, 2002, 2003). Проте нами вперше встановлено, що в такі ж самі терміни спостереження відмічаються й відхилення функціонального стану печінки. Виявлені порушення після кріоураження шкіри, ймовірно, зумовлені деструктивними змінами різних мембранних структур гепатоцитів. Останні, у свою чергу, можуть спричинятися посиленням вільнорадикальних процесів, що доведено дослідженнями О.О. Пентюка і співавт. (1998).

В умовах поєднання ГХС і локальної кріодеструкції шкіри порівняно з контрольною групою виникали ще більші відхилення функціонального стану печінки (табл. 2). Вже на третю добу після ГХС і локальної кріодеструкції шкіри достовірно знижувалися швидкість жовчовиділення, інтенсивність екскреції загальних жовчних кислот, загального і прямого білірубину, концентрація в печінці глікогену, підвищувалася тривалість видалення з крові бромсульфалеїну. Максимум відхилень функціонального стану печінки настав на сьомий день експерименту. Так, концентрація загальних жовчних кислот у жовчі зменшувалася на 32,6 %, прямого білірубину – на 45,7 %, швидкість жовчовиділення сповільнювалася на 47,9 %, тривалість елімінації бромсульфалеїну з жовчі подовжувалася на 80,9 %, концентрація глікогену в печінці знижувалася на 17,9 % ($p < 0,001$). Привертає увагу той факт, що після перенесеного ГХС на 28 добу експерименту досліджувані показники не поверталися до рівня контрольної групи.

На тлі стресу, як свідчать літературні дані, настає метаболічна перебудова організму, спрямована на утворення додаткової кількості енергії, необхідної для нейтралізації пошкоджувальної дії та виживання організму (Л.В. Яковлева, О.Я. Міщенко, 2006). В умовах використаної моделі ГХС виконання кріодеструкції шкіри відповідало стадії тривоги (Н. А. Быстрова и соавт., 2000). У цій стадії відбувається мобілізація метаболічних джерел енергоутворення, переважаючими енергосубстратами стають ліпіди (Л.С. Васильева, У. Хаджав, И.С. Выборова, 2004). Виходячи з цього, однією з провідних патогенетичних ланок у реакціях організму на дію стресорного чинника є активація перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ). Ось чому на тлі ГХС локальна кріодеструкція призводила до прискорення і поглиблення порушення морфо-функціонального стану печінки.

Таблиця 2

Показники жовчовидільної функції печінки після гострого холодового стресу і кріодеструкції шкіри та її корекції ліофілізованими ксенодермотрансплантатами на 7 добу експерименту ($M \pm m$)

Показник	Контроль (n=6)	7 доба експерименту		p
		Пов'язка (n=5)	Ксенотранс- плантат (n=6)	
Швидкість жовчовиділення, мл·год ⁻¹ ·кг ⁻¹	2,22± 0,13	1,16± 0,03***	1,45± 0,06***	<0,01
Швидкість екскреції загальних жовчних кислот, мг·год ⁻¹ ·кг ⁻¹	8,08± 0,49	2,84± 0,06***	3,75± 0,28***	<0,001
Швидкість екскреції холестеролу, мг·год ⁻¹ ·кг ⁻¹	0,65± 0,04	0,29± 0,02***	0,39± 0,03***	<0,001
Швидкість екскреції загального білірубину, мкмоль·год ⁻¹ ·кг ⁻¹	215± 8	97,4± 2,3***	127± 10***	<0,05
Швидкість екскреції прямого білірубину, мкмоль·год ⁻¹ ·кг ⁻¹	148± 6	42,7± 5,2***	64,3± 7,4***	<0,001
Швидкість екскреції непрямого білірубину, мкмоль·год ⁻¹ ·кг ⁻¹	67,6± 4,6	54,7± 4,7	63,4± 9,6	>0,05

На тлі застосування ліофілізованих ксенодермотрансплантатів в умовах кріодеструкції шкіри порівняно з некорегованими показниками вже з третьої доби зменшувалася інтенсивність порушення функціонального стану печінки. У цих експериментальних умовах спостерігалися статистично достовірно менші відхилення швидкості жовчовиділення, швидкості екскреції загальних жовчних кислот і прямого білірубину. На сьому добу застосування ксенодермотрансплантації супроводжувалося ще більшим лікувальним ефектом. Спостерігалися істотно менші відхилення швидкості жовчовиділення, інтенсивності екскреції загальних жовчних кислот, загального і прямого білірубину, холато-холестеролового співвідношення, а також тривалості елімінації з крові бромсульфалеїну та вмісту глікогену в печінці. Найбільш виражений профілактичний ефект відмічався на чотирнадцяту добу експерименту (табл. 1). У цей термін спостереження на тлі ксенодермопластики порівняно з некорегованими показниками швидкість жовчовиділення виявилася більшою на 32,5 %, швидкість екскреції загальних жовчних кислот – на 51,4 %, прямого білірубину на – 64,2 % (p<0,05-0,001).

Привертає увагу той факт, що на тлі ксенодермопластики на 21 добу експерименту відмічалася погіршення досліджуваних показників, порівняно із групою, в якій застосовували лише стерильну пов'язку. Нижчими виявилися концентрації загальних жовчних кислот і прямого білірубину в жовчі, вміст глікогену в печінці, швидкість екскреції загальних жовчних кислот і

підвищувався час елімінації з крові бромсульфалеїну. До 28 доби показники покращувалися, проте не досягали рівня контрольної групи.

Отримані результати вказують про те, що протягом перших 14 днів спостерігається низка позитивних ефектів, які супроводжують застосування ксенодермотрансплантатів і описані в ряді публікацій (В.В. Бігуняк та співав., 2002, 2003; В.В. Бігуняк, М.Ю. Повстяний М.Ю., 2004), зокрема завдяки попередження прогресуючої інтоксикації з вогнища ураження, розвитку інфекції в ранах, створення умов для відновлення шкірного покриву. Ось чому відмічалися й позитивні зміни з боку печінки. Ці результати відповідають дослідженням інших авторів, які досліджували стан печінки при опіках (Л.Д. Тупол, К.С. Волков, 2006).

Разом із тим, певний інтерес представляє феномен “загострення”, який мав місце за функціональними показниками печінки на 21 добу спостереження після локальної кріодеструкції шкіри і ксенодермопластики. Як свідчать літературні дані, на 3-4 добу після накладання ксенодермотрансплантата при морфологічному дослідженні біоптатів відмічається проростання гемокапілярів грануляційної тканини в дерму ксенотрансплантата, що забезпечує тимчасове приживлення їх до рани (К.С. Волков та співав., 2002). На 11-12 добу трансплантати ущільнюються, підсихають із країв і відпадають. Ранова поверхня вкривається добре розвинутим епітеліальним регенератом (В.М. Таран та співав., 2001). Виходячи із зазначеного, можна припустити, що причиною цього явища є активне відторгнення трансплантата, зумовлене, ймовірно, гуморальними і клітинними імунними реакціями (Е.О. Щербаков и соавт., 2004; D. Ducloux, G. Motte , 2002). З літератури відомо, що взаємодія антитіл з антигеном на поверхні пересаджених клітин призводить до їх некрозу, а накопичення імунних комплексів у кровоносних судинах активує комплемент, що може призвести до розвитку гострого васкуліту далеко за межами пересадженої тканини. Крім цього сенсibilізовані Т-лімфоцити можуть спричинити пошкодження клітин шляхом безпосередньої цитотоксичності й секреції лімфокінів. Підтвердженням цьому може бути також і характеристика рани на 21 добу після травмування. Хоча від трансплантата залишалися лише сліди, відмічалися ознаки запалення, з'являлися серозні виділення з рани й зменшувалася інтенсивність її загоєння. Свідченням останнього стало сповільнення зниження площі поверхні рани порівняно з тваринами, яким накладали стерильну пов'язку.

Якими ж були особливості функціонального стану печінки на тлі ксенодермопластики і ГХС? На третю добу після ГХС і локальної кріодеструкції шкіри застосування ліофілізованих ксенодермотрансплантатів зумовлювало статистично достовірне зростання швидкості жовчовиділення, інтенсивності екскреції загальних жовчних кислот та прямого білірубину, а також тривалості екскреції бромсульфалеїну з жовчю, ніж у групі, в якій ксено-дермотрансплантація не виконувалася. На сьому добу після ГХС і локальної кріодеструкції шкіри відмічався виражений

профілактичний вплив ксенодермопластики, який проявлявся практично за всіма показниками жовчовиділення, а також поглинально-видільної й глікогенсинтетичної функцій (табл. 2). На 14 добу експерименту теж спостерігався певний профілактичний вплив: рівень загальних жовчних кислот жовчі, величина холато-холестеролового співвідношення, швидкість виділення жовчі та інтенсивність екскреції загальних жовчних кислот, а також вміст глікогену в печінці були статистично достовірно більшими, а швидкість виділення холестеролу й час елімінації бромсульфалеїну – меншими, ніж у тварин без ксенодермопластики. Решта показників у цих експериментальних умовах мали тенденцію до покращення.

На 21 добу експерименту в печінці відмічалися подальші відновні процеси. У цих умовах застосування ліофілізованих ксенодермотрансплантатів порівняно з групою некорегованих тварин зумовлювало нормалізацію і тенденцію до нормалізації ряду показників жовчоутворювальної функції, достовірно менші порушення глікогенсинтетичної функції печінки. Через 28 діб після моделювання ГХС і кріоураження шкіри у тварин на тлі ксенодермопластики відмічалася нормалізація показників жовчоутворювальної функції, достовірно менші порушення показників жовчовидільної функції печінки (швидкість жовчовиділення, інтенсивність екскреції загальних жовчних кислот і загального білірубіну), а також тенденція до нормалізації поглинально-видільної й глікогенсинтетичної функцій печінки.

Таким чином, упродовж усього терміну спостереження застосування ксенодермотрансплантатів в умовах кріоураження шкіри і ГХС супроводжувалося вираженим позитивним ефектом за більшістю досліджуваних показників функціонального стану печінки. Варто зазначити, що в цих експериментальних умовах не спостерігалася феномену “загострення”, який мав місце у нестресованих тварин. Можна припустити, що відсутність цього феномену зумовлена специфічним впливом модельованого ГХС на імунну систему. Фаза тривоги, як свідчать дані літератури, характеризується зменшенням маси наднирників, наростанням рівнів катехоламінів і глюкокортикоїдів у крові, зменшенням числа лімфоцитів, редукцією лімфоїдних органів (Г.М. Бутенко, О.П. Терешина, 2001), що призводить до ослаблення адаптивної імунної відповіді. Можна припустити, що на тлі ГХС саме завдяки пригніченню імунної відповіді, спрямованої на відторгнення трансплантата на 14-21 доби, не відмічалася феномену “загострення”. Додатковим підтвердженням цього припущення є той факт, що на тлі ГХС у тварин, яким ксенодермопластика не проводилася, в окремих випадках відмічалася нагноєння ран, що свідчить про зниження стійкості організму до зовнішнього агресивного мікробного оточення.

Із метою з'ясування ролі ГХС у патогенезі сукупності відхилень функціонального стану печінки у тварин з кріоураженням шкіри, яким виконували ранне видалення некротизованих тканин і проводили ксенодермопластику або накладали стерильну пов'язку, було співставлено показники функціонального стану печінки у стресованих і нестресованих тварин. Проведені

дослідження дозволили створити узагальнені схеми впливу ГХС на функціональний стан печінки як в умовах застосування стерильної пов'язки (рис. 1, А), так і в умовах ксенодермопластики (рис. 1, Б).

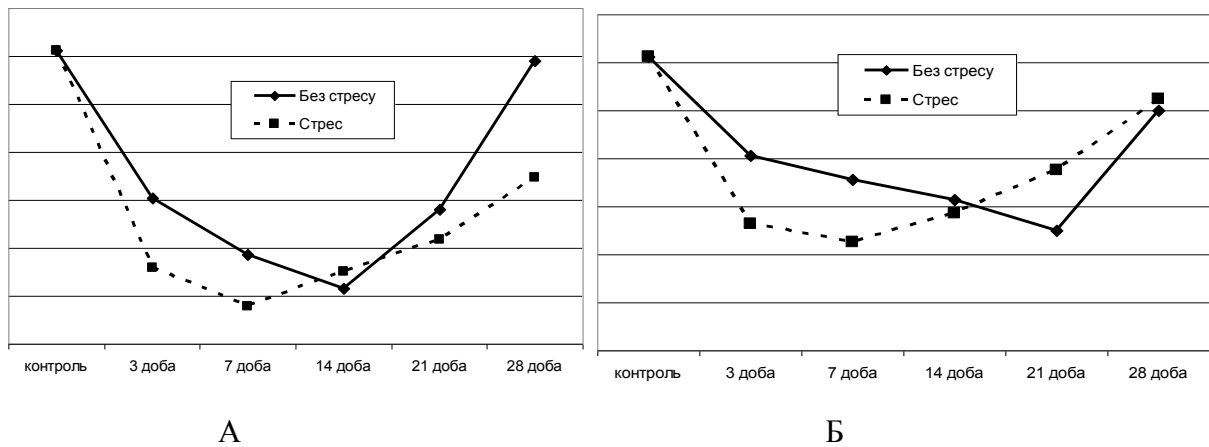


Рис. 1. Узагальнені схеми впливу ГХС на функціональний стан печінки в умовах кріотравми та застосування стерильної пов'язки (А) і ксеродермо-пластики (Б)

Із рисунків чітко видно, що ГХС зумовлює більші відхилення досліджуваних показників на 3 і 7 доби після кріотравми як на тлі стерильної пов'язки, так і ксенодермопластики. Привертає увагу той факт, що в умовах ксенодермотрансплантації ступінь відхилень показників є істотно меншим (рис. 1, Б). У тварин без ГХС на тлі пов'язки (рис. 1, А) мінімальний рівень показників настає на 14 добу з подальшою нормалізацією до 28 доби. У тварин з ГХС на тлі пов'язки з 14 доби настає відновлення показників, проте до 28 доби вони не досягають рівня контрольних тварин.

У тварин без ГХС на тлі ксенодермопластики (рис. 1, Б) відмічається погіршення показників з 14 доби, яке досягає максимуму на 21 добу і до 28 – не повертається до рівня контрольних тварин. У тварин з ГХС феномен “загострення” не відмічається, проте показники не досягають рівня контрольних тварин.

Отже, у цілому, для ГХС характерним є погіршення досліджуваних показників на 3-7 доби спостереження і сповільнення їх відновлення до 28 доби. Можна припустити, що ксенодермотрансплантатам притаманний системний вплив на організм, який зумовлює виражений профілактичний ефект на тлі стресу, порівняно із накладанням стерильної пов'язки. Очевидно, це пов'язано з механізмами лікувальної дії ксенодермотрансплантатів, які відмічаються при корекції опікових ран, зокрема завдяки попередженню втрати білків, води й електролітів через ранову поверхню, зниженню ступеня інтоксикації з вогнища ураження, пригнічення розвитку інфекції в ранах (Л.Д. Лучанко, К.С. Волков, 2005; В.В. Бігуняк і співавт., 2005).

Представляє інтерес характер загоєння рани в умовах проведених експериментів. Унаслідок

проведених досліджень було встановлено, що застосування ліофілізованих ксенодермотрансплантатів створювало сприятливі умови для загоєння рани на 7-14 доби. В умовах відторгнення трансплантата в рані виникали явища запалення, що сповільнювало темпи її загоєння. Після ГХС і локальної кріодеструкції шкіри загоєння рани перебігало мляво з формуванням струпа, який відторгався до 28 доби з розвитком явищ запалення. Застосування в цих експериментальних умовах ліофілізованих ксеродермо-трансплантатів супроводжувалося покращенням загоєння рани, яке найістотніше проявлялося на 28 добу експерименту. ГХС істотно уповільнював загоєння рани як на тлі застосування стерильної пов'язки, так і ксенодермотрансплантатів, починаючи з 7 доби спостереження.

У цілому, характер загоєння рани відповідав динаміці виявлених відхилень функціонального стану печінки. Можна припустити, що ступінь пошкодження шкіри віддзеркалює інтенсивність ураження внутрішніх органів. Також одержані результати дозволяють стверджувати, що ксенодермотрансплантати на тлі обмороження доцільно застосовувати впродовж 14 діб після ураження. В подальшому інтенсивне їх відторгнення може погіршити як процеси загоєння рани, так і функціональний стан внутрішніх органів. Ці дані збігаються із результатами досліджень інших авторів, які констатують, що до моменту відторгнення ксенодермопластика створює умови для загоєння власної рани і здійснює системний позитивний вплив на організм. У подальшому слід застосовувати інші методи корекції ран (автодермопластику та ін.) (В.М. Таран і співав., 2001).

Проведені гістологічні і морфометричні дослідження показали, що в умовах локального кріоураження шкіри виникали деструктивні явища в гепатоцитах, інтенсивність яких зростала до 14 доби і поступово зменшувалася до 28. З 21 доби суттєво зростали процеси регенерації. Збільшувалася кількість двоядерних гепатоцитів. Структура печінки до 28 дня не поверталася до вихідного стану. Ці результати, у цілому, відповідають сукупності відхилень структурного стану печінки на тлі відмороження III ступеня 9-10 % поверхні шкіри, наведених у роботах І.В. Гунаса і співавт. (1998) та О.М. Шаповал (1998).

В умовах застосування ксенодермотрансплантата впродовж усього терміну спостереження відмічалися менші деструктивні зміни в тканині печінки порівняно зі змінами в некорегованих тварин. Однак, на 21 добу було виявлено підвищення кровонаповнення центральних вен та синусоїдів, виникала дифузна лімфо-гістіоцитарна інфільтрація портальних трактів із присутністю в інфільтраті моноцитів, лімфоцитів та еозинофілів, які до 28 доби стихали. Отже, ксенодермопластика істотно запобігає проявам дистрофічних і деструктивних змін у паренхімі, а феномен “загострення” проявляється лише судинними розладами, які швидко минають.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення актуального наукового завдання, що виявляється у вивченні динаміки функціонального і морфологічного стану печінки після гострого холодового стресу і локальної кріодеструкції шкіри та встановлено ефективність раннього видалення нежиттєздатних тканин і ксенодермопластики, що має важливе значення для практики як теоретичне підґрунтя для застосування ксенодермотрансплантатів для корекції обморожень у клініці.

1. В умовах локальної кріодеструкції III ступеня 10 % поверхні шкіри відмічається суттєве зниження показників функціональної активності печінки, максимум якого настає на 14 добу. У цей термін спостереження в жовчі концентрація загальних жовчних кислот зменшується на 32,9 %, прямого білірубіну – на 46,2 %, швидкість жовчовиділення сповільнюється на 44,7 %, тривалість елімінації бромсульфалеїну з жовчі подовжується на 75,8 %, концентрація глікогену в печінці знижується на 11,3 % ($p < 0,001$). До 28 доби більшість показників функціонального стану печінки нормалізується.

2. Моделювання локальної кріодеструкції III ступеня 10 % поверхні шкіри на тлі гострого холодового стресу вже з 3 доби після травмування зумовлює виражені порушення показників функціональної активності печінки, які на 7 добу експерименту досягають максимуму. У жовчі концентрація загальних жовчних кислот зменшується на 32,6 %, прямого білірубіну – на 45,7 %, швидкість жовчовиділення сповільнюється на 47,9 %, тривалість елімінації бромсульфалеїну з жовчі подовжується на 80,9 %, концентрація глікогену в печінці знижується на 17,9 % ($p < 0,001$). До 28 доби досліджувані показники покращуються, проте не досягають вихідного рівня.

3. Проведення раннього видалення нежиттєздатних тканин і ксенодермопластики в умовах кріодеструкції III ступеня 10 % поверхні шкіри запобігає порушенням функціонального стану печінки впродовж перших 14 діб після нанесеної травми. У цей термін спостереження на тлі ксенодермопластики швидкість жовчовиділення більша на 32,5 %, швидкість екскреції загальних жовчних кислот – на 51,4 %, прямого білірубіну на – 64,2 % ($p < 0,05-0,001$) порівняно з некорегованими тваринами. На 21 добу при застосуванні ксенодермотранспластики відмічається погіршення показників функціональної активності печінки, які до 28 доби покращуються, проте не досягають контрольного рівня.

4. Застосування ранньої некректомії з ксенодермотрансплантацією в умовах гострого холодового стресу і низькотемпературного ураження шкіри порівняно з некорегованими тваринами зумовлює менші порушення показників функціонального стану печінки в усі терміни спостереження, проте на 28 добу вони не досягають величин контролю.

5. Патогенними проявами гострого холодового стресу на тлі кріоураження шкіри, корегованого накладанням стерильної пов'язки, є суттєве зниження показників жовчовидільної і поглинально-видільної функцій печінки на 3-7 доби експерименту, порушення утворення глікогену у всі терміни спостереження, а також сповільнення загоєння рани та збільшення ступеня деструктивних змін у печінці починаючи з 7 доби експерименту. На тлі ксенодермопластики відмічається суттєве порушення більшості досліджуваних показників на 3 і 7 доби експерименту, проте інтенсивність їх відновлення на 21 добу істотно більша, ніж у нестресованих тварин. На 28 добу експерименту показники морфо-функціонального стану печінки у тварин з модельованим гострим холодовим стресом незалежно від методів корекції не досягають вихідного рівня.

6. Раннє видалення нежиттєздатних тканин і накладання ліофілізованих ксенодермотрансплантатів при локальній кріодеструкції шкіри створюють сприятливі умови для загоєння рани на 7-14 добу експерименту. Площа ран у ці терміни на 10,7 і 16,5 % ($p < 0,001$) менша, ніж за відсутності корекції. Застосування запропонованого методу лікування в умовах поєднання гострого холодового стресу і кріоураження шкіри теж покращує загоєння рани, проте її площа стає статистично достовірно меншою (на 30,0 %, $p < 0,001$) лише на 28 добу експерименту.

7. На тлі кріодеструкції шкіри і гострого холодового стресу застосування ліофілізованої ксеношкіри має виражений профілактичний вплив на морфологічний стан печінки, який прослідковується в усі терміни спостереження і проявляється нижчим ступенем дистрофічних і некротичних процесів у печінці, наростанням явищ регенерації. У нестресованих тварин ксенодермопластика теж позитивно впливає на структуру печінки, проте на 21 добу виникає дифузна лімфо-гістіоцитарна інфільтрація портальних трактів моноцитами, лімфоцитами та еозинофілами, яка до 28 доби стихає.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Сван О. Б. Вплив локальної кріодеструкції шкіри на динаміку функціональної активності печінки та її корекція / О. Б. Сван, А. А. Гудима // Актуальні проблеми транспортної медицини. — 2007. — № 3. — С. 108-111. (Дисертантка самостійно здійснила дослідження, статистичну обробку, підготовку матеріалів до друку).

2. Сван О. Б. Вплив холодового стресу і локальної кріодеструкції шкіри на функціональний стан печінки в експерименті та його корекція / О. Б. Сван // Медична хімія. — 2007. — Т. 9, № 4. — С. 6-9.

3. Гудима А. А. Порушення морфофункціонального стану печінки в умовах локальної кріодеструкції шкіри та його корекція / А. А. Гудима, О. Б. Сван, Т. В. Дацко // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. — 2007. — № 2. — С. 183-188. (Дисертантка самостійно здійснила дослідження, статистичну обробку, підготовку матеріалів до друку).

4. Гудима А. А. Використання лабораторних білих щурів як об'єкту вивчення лікувальних властивостей ліофілізованих ксенодермотрансплантатів / А. А. Гудима, О. Б. Сван // Здобутки клінічної і експериментальної медицини: XLIX підсумкова наук.-практ. конф., 2 червня 2006 р.: матер. конф. — Тернопіль : Укрмедкнига, 2006. — С. 157-158. (Дисертантка самостійно здійснила дослідження, статистичну обробку, підготовку матеріалів до друку).

5. Модифікація методу визначення вмісту глікогену в печінці / О. Сван, О. Максимова, Ю. Підгірний, О. Гудима // X міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених, 11-13 травня 2006 р. : матер. конгр. — Тернопіль: Укрмедкнига, 2006. — С. 196-197. (Дисертантка самостійно здійснила дослідження, статистичну обробку, підготовку матеріалів до друку).

6. Підгірний В. Особливості застосування тіопенталу натрію для знечулення лабораторних білих щурів / В. Підгірний, О. Сван, О. Максимова // X міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених, 11-13 травня. 2006 р. : матер. конгр. — Тернопіль : Укрмедкнига, 2006. — С. 192. (Дисертантка самостійно здійснила дослідження, статистичну обробку, підготовку матеріалів до друку).

7. Гудима А. А. Застосування ліофілізованих ксенодермотрансплантатів при механічних дефектах шкірного покриву в експерименті / А. А. Гудима, О. Б. Сван // Політравма – сучасна концепція надання медичної допомоги: II всеукраїнська науково-практична конф. з між нар. участю, 18-19 травня 2006 р. : тези. доп. — Київ, 2006. — С. 114-115. (Дисертантка самостійно здійснила дослідження, статистичну обробку, підготовку матеріалів до друку).

8. Сван О. Вплив холодового стресу і механічної травми на функціональний стан печінки в експерименті / О. Сван, Т. Секела, М. Бондарук // 11 ювілейний міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених, 10-12 травня 2007 р. : матеріали конгр. — Тернопіль: (Дисертантка самостійно здійснила дослідження, статистичну обробку, підготовку матеріалів до друку).

9. Гудима А. А. Структурний стан печінки після механічної травми шкірних покривів і його корекція ліофілізованими ксенодермотрансплантатами / А. А. Гудима, О. Б. Сван, Т. В. Дацко // Досвід і проблеми застосування сучасних морфологічних методів досліджень органів і тканин у нормі та при діагностиці патологічних процесів, 22-25 травня 2007 р. : зб. матеріалів — Тернопіль: Укрмедкнига, 2007. — С. 32-34.

10. Гудима А. А. Вплив холодового стресу і локальної кріодеструкції шкіри на функціональний стан печінки в експерименті / А. А. Гудима, О. Б. Сван, Т. Я. Секела// Здобутки клінічної і експериментальної медицини: підсумкова науково-практ. конф., 8 червня 2007 р. : зб. матеріалів. — Тернопіль: Укрмедкнига, 2007. — С. 135-136. (Дисертантка самостійно здійснила дослідження, статистичну обробку, підготовку матеріалів до друку).

11. Сван О. Б. Застосування ліофілізованих ксенодермотрансплантатів шкіри свині для корекції обморожень в експерименті / О. Б. Сван, А. А. Гудима // Бюлетень VI читань ім. В.В.

Підвисоцького, привчених до 150-річчя з дня народження, 31 травня - 1 червня 2007 р. — Одеса, 2007. — С. 105-106. (Дисертантка самостійно здійснила дослідження, статистичну обробку, підготовку матеріалів до друку).

АНОТАЦІЯ

Сван О.Б. Патогенетичні особливості ураження печінки в умовах стресу і локальної гіпотермії шкіри та його корекція. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія. – державний вищий навчальний заклад “Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського” МОЗ України, Тернопіль, 2008 р.

Дисертація присвячена патогенетичному обґрунтуванню ксенодермопластики для попередження порушень морфо-функціонального стану печінки в умовах гострого холодового стресу і кріоураження шкіри.

Встановлено, що в умовах кріодеструкції III ступеня 10 % поверхні шкіри впродовж 14 діб відмічається зниження показників жовчоутворювальної, жовчовидільної, поглинально-видільної та глікоген-синтезувальної функцій печінки з наступною їх нормалізацією до 28 доби. Комбінація гострого холодового стресу та кріоураження зумовлюють більше порушення функціонального стану печінки вже на 3-7 добу та сповільнюють його відновлення. Видалення через 1 добу після кріоураження нежиттєздатних тканин і ксенодермопластика запобігають порушенням морфо-функціонального стану печінки продовж перших 14 діб після нанесеної травми. Одержані результати націлюють на застосування ксенодермотрансплантатів для корекції обморожень у клініці.

Ключові слова: печінка, гострий холодовий стрес, кріоураження шкіри, ксенодермопластика.

АННОТАЦИЯ

Сван О.Б. Патогенетические особенности поражения печени в условиях стресса и локальной гипотермии кожи и его коррекция. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.04 – патологическая физиология. – государственное высшее учебное заведение “Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского” МЗ Украины, Тернополь, 2008 г.

Диссертация посвящена патогенетическому обоснованию раннего удаления нежизнеспособных тканей и ксенодермопластики для предупреждения нарушений морфо-функционального состояния печени в условиях криповреждения кожи в сочетании с острым

холодовым стрессом.

Установлено, что в условиях локальной криодеструкции III степени 10 % поверхности кожи, по сравнению с контрольной группой, существенно снижаются показатели желчеобразовательной, желчевыделительной, поглотительно-выделительной и гликогенобразовательной функций печени, минимальный уровень которых наступает на 14 сутки. В этот период наблюдения в желчи концентрация общих желчных кислот уменьшается на 32,9 %, прямого билирубина – на 46,2 %, скорость желчевыделения замедляется на 44,7 %, время элиминации бромсульфалеина из желчи удлинняется на 75,8 %, концентрация гликогена в печени снижается на 11,3 % ($p < 0,001$). К 28 дню большинство показателей функционального состояния печени нормализуется.

Дополнительное моделирование острого холодового стресса на фоне локальной криодеструкции кожи, начиная с 3 суток после травмы, по сравнению с контрольной группой предопределяет более значительные нарушения функциональной активности печени. На 7 сутки эксперимента они достигают максимума. В желчи концентрация общих желчных кислот уменьшается на 32,6 %, прямого билирубина – на 45,7 %, скорость желчевыделения замедляется на 47,9 %, длительность элиминации бромсульфалеина из желчи удлинняется на 80,9 %, концентрация гликогена в печени снижается на 17,9 % ($p < 0,001$). К 28 дню исследуемые показатели улучшаются, хотя и не достигают уровня контрольной группы.

Удаление нежизнеспособных тканей кожи на 1 сутки после локального криовоздействия с последующей ксенодермопластикой, по сравнению с животными, повреждение кожи которых покрывали стерильной повязкой, сопровождается менее выраженными нарушениями функционального состояния печени на протяжении 14 суток после криоповреждения. В этот срок наблюдения на фоне ксенодермопластики скорость желчевыделения больше на 32,5 %, скорость экскреции общих желчных кислот – на 51,4 %, прямого билирубина на – 64,2 % ($p < 0,05-0,001$) по сравнению с некоррегированными животными. К 21 дню от начала эксперимента на фоне применения ксенодермотрансплантатов отмечается ухудшение показателей функциональной активности печени, которые частично восстанавливаются лишь на 28 день и при этом не достигают уровня показателей животных контрольной группы.

Патогенными проявлениями острого холодового стресса на фоне криопоражения кожи, коррегированного наложением стерильной повязки, является существенное снижение показателей желчевыделительной и поглотительно-выделительной функций печени на 3-7 сутки эксперимента, нарушения образования гликогена во все сроки наблюдения, а также замедление заживления раны и увеличения степени деструктивных изменений в печени, начиная с 7 дня эксперимента. На фоне ксенодермопластики отмечается значительное нарушение большинства исследуемых показателей на 3 и 7 сутки эксперимента, однако интенсивность их восстановления на 21 сутки становится

существенно большей, чем у нестрессированных животных. На 28 сутки эксперимента показатели морфо-функционального состояния печени у животных с моделируемым острым холодным стрессом, независимо от методов коррекции, не достигают исходного уровня.

Раннее удаление нежизнеспособных тканей и наложение лиофилизированных ксенодермотрансплантатов при локальной криодеструкции кожи создает благоприятные условия для заживления раны на 7-14 сутки эксперимента. Площадь ран в эти сроки на 10,7 и 16,5 % ($p < 0,001$) меньше, чем при отсутствии коррекции. Применение предложенного метода лечения в условиях сочетания острого холодного стресса и криопоражения кожи тоже улучшает заживление раны, однако ее площадь становится статистически достоверно меньше (на 30,0 %, $p < 0,001$) лишь на 28 день эксперимента.

На фоне криодеструкции кожи и острого холодного стресса применение лиофилизированной ксенокожи обладает выраженным профилактическим влиянием на морфологическое состояние печени, которое имеет место во все сроки наблюдения и проявляется меньшей степенью дистрофических и некротических процессов в печени, нарастанием явлений регенерации. У нестрессированных животных ксенодермопластика тоже положительно влияет на структуру печени, однако на 21 сутки возникает диффузная лимфо-гистиоцитарная инфильтрация портальных трактов моноцитами, лимфоцитами и эозинофилами, которая к 28 суткам стихает.

На основании изучения динамики функционального и морфологического состояния печени после локальной криодеструкции кожи III степени и острого холодного стресса установлена эффективность раннего удаления нежизнеспособных тканей с последующим покрытием раневой поверхности ксенодермотрансплантатами. Они оказывают системное влияние на организм на протяжении 14 суток после травмы и существенно снижают нарушение морфо-функционального состояния печени. Полученные результаты имеют важное практическое значение как теоретическое обоснование ксенодермопластики для коррекции обморожений в клинике.

Ключевые слова: печень, острый холодный стресс, криоповреждение кожи, ксенодермопластика.

SUMMARY

Svan O.B. Nosotropic features of defeat of liver due to stress and local hypothermia of skin and its correction – Manuscript.

Dissertation on the competition of graduate degree of candidate of medical sciences on speciality 14.03.04 – pathological physiology. – State Higher Educational Establishment “I.Ya. Horbachevsky Ternopil state medical university” MNP of Ukraine, Ternopil, 2008.

Dissertation is devoted the patogenetic ground of xenodermoplastics with the purpose of prevention of violations of the morphological and functional status of liver in the conditions frosty stress

and cryo-damage of the skin. It is discovered that cryo-destruction of the 3 degree 10 % during 14 days is represented with diminishing of indexes of gall creating, gall-excreting, absorptive-secretory and glycogen-creating functions of liver with subsequent of their normalization to 28 day. Combination of an acute frosty stress and cryo-damage of the skin is stipulated with more expressed violations of the liver function and makes slower their restoring. Delete during the first days after cryo-destruction the necrotic changed tissues with next xenodermoplastics warn violations of the morpo-functional status of liver during first 14 days after a trauma. The obtained results aim at application of xenodermoplastics for the correction of cool trauma in clinical practice.

Key-words: liver, acute frosty stress, skin cryo-destruction, xenodermoplastics.