

Міністерство охорони здоров'я України
Тернопільський національний медичний університет
імені І.Я.Горбачевського МОЗ України
Тернопільський національний медичний університет
імені І.Я. Горбачевського МОЗ України

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Корицький Віталій Григорович

УДК: 616.441-091.8-02:616-001.17-085.324:599.731.4-035.51]-092.9

ДИСЕРТАЦІЯ
МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ПРИ
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ТЕРМІЧНІЙ ТРАВМІ ТА ЗАСТОСУВАННІ
ЛЮФІЛІЗОВАНОЇ КСЕНОШКІРИ

222 «Медицина»

22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії.

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

_____ В.Г. Корицький

Науковий керівник: Небесна Зоя Михайлівна, доктор біологічних наук,
професор

Тернопіль – 2021

АНОТАЦІЯ

Корицький В.Г. Морфофункціональні зміни щитоподібної залози при експериментальній термічній травмі та застосуванні ліофілізованої ксеношкіри.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (22 «Охорона здоров'я»). – Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, 2021.

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль 2021.

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення актуального наукового завдання щодо встановлення особливостей реорганізації структурних компонентів щитоподібної залози при експериментальній термічній травмі та застосуванні з метою корекції субстрата ліофілізованої ксеношкіри.

Експерименти проведено на 130 статевозрілих білих щурах-самцях маса тіла яких становила 180-200 г. Тварини були розподілені на такі групи: 1-а група – інтактні білі щури; 2-а – тварини з важкою опіковою травмою; 3-я – тварини з термічною травмою, яким після ранньої проведення ранньої некретомії пошкодженої шкіри, рани покривали субстратом ліофілізованої ксеношкіри.

Опік III ступеня наносили під знечуленням кетаміновим наркозом, мідними пластинами нагрітими у кип'яченій воді до температури 97-100 °C на епільовану поверхню тіла тварини протягом 15 секунд. Розміри ділянки ураження складала 18-20 % поверхні тіла.

Тварин виводили з дослідів під кетаміновим наркозом (внутрішньоочеревинне введення з розрахунку 75 мг/кг маси тіла тварини) на 1, 7, 14 і 21 доби, в терміни, що узгоджуються із стадіями опікової хвороби: опікового шоку, ранньої та пізньої токсемії і септикотоксемії.

У третій групі тварин через 1 добу після опікової травми проводили ранню некректомію пошкоджених тканин з наступним покриттям рани субстратом ліофілізованої ксеношкіри. Тому, виведення тварин з експерименту і вивчення морфологічних змін щитоподібної залози здійснювали на 7, 14 і 21 доби після моделювання опікової травми.

У роботі використано такі методи дослідження: макроскопічний – для візуального встановлення форми та топографії щитоподібної залози; масометричний – для кількісного визначення абсолютної та відносної маси органу; ін'єкційний – для визначення структурної перебудови судинного русла щитоподібної залози; гістологічний та електронномікроскопічний – для встановлення якісних змін структурних компонентів щитоподібної залози; морфометричні – для отримання кількісних параметрів морфологічних компонентів щитоподібної залози; імуноферментний – для визначення вмісту гормонів гіпофізарно-тиреоїдної системи; біохімічний – для визначення еритроцитарного індексу інтоксикації та концентрації молекул середньої маси у плазмі крові; статистичний – для аналізу достовірності кількісних результатів дослідження.

Встановлено, що у щитоподібній залозі інтактних білих щурів є незначна кількість міжфолікулярної сполучної тканини, фолікулярний епітелій низькопризматичний (кубічний), у навколофолікулярних ділянках чітко визначаються гемокапіляри. Цитоплазма клітин оксифільна, вакуолізована, ядра великі, базофільні, розміщуються базально. Просвіт фолікулів заповнений колоїдом, рівномірно слабо оксифільно забарвленим. Виявляються поодинокі вакуолі резорбції.

Маса органу у статевозрілих особин з середньою масою тіла ($193,4 \pm 6,3$) г становить ($24,18 \pm 0,24$) мг, а відносна маса ($0,0125 \pm 0,0001$) %.

Морфометрично виявлено, що в органі наявні фолікули 3 типів – великі, середні та малі, а їх відсоток становить відповідно $14,45 \pm 0,54$, $47,09 \pm 2,02$, $38,46 \pm 1,37$. Досліджено, що середнє значення площі малого фолікула становить ($2342,54 \pm 98,43$) мкм², середнього – ($3722,53 \pm$

130,44) мкм², великого – (5733,77 ± 203,67) мкм². Відповідно середні значення площі колоїду дорівнюють (797,38 ± 34,98) мкм², (1324,33 ± 54,67) мкм², (2102,46 ± 92,48) мкм². Середнє значення висоти тироцита складає (11,43 ± 0,41) мкм.

Середнє значення площі фолікулярного епітелію малого фолікула дорівнює (1545,16 ± 72,90) мкм², середнього (2398,20 ± 86,67) мкм² та великого відповідно (3631,31 ± 157,23) мкм².

Середнє значення фолікулярно–колоїдного індексу для малих фолікулів становить – 1,94 ± 0,08, для середніх – 1,81 ± 0,04 і для великих – 1,73 ± 0,05.

Про інтенсифікацію синтетичних та резорбтивних процесів у фолікулах органу свідчить показник індексу накопичення колоїду, середнє значення якого для малих фолікулів становить 2,60 ± 0,12, середніх – 4,18 ± 0,19, великих – 6,27 ± 0,29.

За результатами імуноферментного аналізу рівень гормону Т3 становив (1,88 ± 0,13) нмоль/л, Т4 – (41,15 ± 1,56) нмоль/л, ТТГ – (0,124 ± 0,01) мкМО/мл.

Дані показники структурних компонентів щитоподібної залози відмінні від інших тварин і людей. Отримані дані якісних та кількісних показників є контрольними для порівняння з результатами дослідів.

У ранні терміни після термічної травми (1, 7 доби досліду) виявлені пристосувально-компенсаторні процеси та ознаки деструктивних змін у структурі щитоподібної залози. Мікроскопічно та за допомогою ін'єкційного методу виявлено, що для судин органу характерне розширення та кровонаповнення, як артеріальної, так і венозної ланки, наявний набряк усіх оболонок стінки судин та помірна лейкоцитарна інфільтрація адвентиції. Часточки органу диференційовані на центральну, яка представлена переважно малими фолікулами та інтерфолікулярними острівцями, і периферичну частини – в якій наявні переважно великі, перерозтягнуті

фолікули з щільним гомогенним колоїдом. Відсоток великих фолікулів у 1,58 раза ($p < 0,001$) більший у порівнянні з таким у інтактних тварин. Встановлено, що середнє значення площі таких великих фолікулів та площі фолікулярного епітелію недостовірно зменшується порівняно з інтактним показником відповідно у 1,02 та в 1,06 раза, а площа їх колоїду натомість недостовірно зростає у 1,11 раза. Поліморфність фолікулів характеризується зміною розмірів та форми, частина з них деформовані, витягнуті. Колоїд в фолікулах середніх та малих розмірів дрібнодисперсний, помірно щільний, часто взагалі відсутній, виявляється багато вакуолей резорбції, що свідчить про переважання резорбтивних процесів в тироцитах над синтетичними. Про зниження функціональної активності в органі свідчить достовірне ($p < 0,001$) зниження на 7 добу досліду висоти тироцитів в 1,29 раза порівняно з показником норми.

Про зрив адаптаційних процесів та початок розвитку деструктивних змін у органі свідчить достовірне зниження значення фолікулярно-колоїдного індексу до $1,59 \pm 0,03$ у малих, $1,64 \pm 0,06$ – середніх та $1,42 \pm 0,04$ – у великих фолікулах. Також в цей термін досліду відбувається порушення балансу синтетичних та резорбтивних процесів у залозі про що свідчить достовірне ($p < 0,001$) зростання значень індексу накопичення колоїду у 1,19, 1,26 і 1,29 раза відповідно у малих, середніх та великих фолікулах порівняно з показником інтактної групи тварин.

Результати імуноферментного дослідження показали, що через добу після опіку рівень ТЗ знизився до 65,9 % від початкового рівня, а через 7 діб – до 70,7 %. Концентрація тироксину знижувалась поступово. Так, через добу після змодельованого опіку вона складала ($41,15 \pm 1,56$) нмоль/л і практично не відрізнялася від аналогічного показника у групі інтактних тварин. Через 7 діб після опікової травми рівень тироксину знижувався на 18,6 % від вихідної величини. Дослідження концентрації ТТГ теж показало значні зміни. Вже через добу після змодельованого опіку даний показник

достовірно зростав у 9,9 рази порівняно з відповідним показником у групі контрольних тварин.

Згідно біохімічних досліджень виявлено достовірне ($p < 0,001$) зростання еритроцитарного індекса інтоксикації в 1,48 рази та токсичності плазми крові в 1,43 рази.

Встановлено, що на 14 і особливо 21 добу експерименту за умов достовірного ($p < 0,001$) зростання рівня показників еритроцитарного індексу інтоксикації та молекул середньої маси розвиваються деструктивні зміни структурних компонентів щитоподібної залози, відмічено пригнічення процесів регенерації. Гістологічно, особливо на 21 добу після опіку, виявлено деструктивно-дегенеративні зміни фолікулів, тиреоїдного епітелію, судин та стромы. В часточках органу переважають великі, неправильної форми перерозтягнуті фолікули, із щільним колоїдом у якому спостерігаються десквамовані, деструктивно змінені клітини. Так, відсоток великих фолікулів в цей термін становив $53,50 \pm 2,79$, що достовірно ($p < 0,001$) більше в 3,70 рази, ніж у тварин першої групи. Площа колоїду таких фолікулів достовірно ($p < 0,05$) в 1,21 рази перевищувала площу колоїду у великих фолікулах інтактних тварин. Тироцити в складі стінки фолікулів мають плоску форму, їх цитоплазма гомогенна, ядра пікнотичні, гіперхромні. Середня висота тироцитів достовірно ($p < 0,001$) зменшувалась на 14 добу експерименту та досягала мінімального значення ($3,45 \pm 0,12$) мкм ($p < 0,001$) на 21 добу.

На мікроскопічному рівні та за допомогою ін'єкційного методу досліджено гетерогенні зміни судин гемомікроциркуляторного русла. В просвітах частини із них виявляються змішані тромби та сладж-феномен еритроцитів. У м'язовій оболонці стінки також наявний набряк гладком'язових клітин, їх гомогенізація або атрофія. Деградація інтими та медії супроводжується склерозом адвентиції судин, як артеріального так і венозного русла органу із редукцією частини гемокапілярів.

На фоні деструктивних змін судин зазнають дегенерації структурні компоненти органу і на субмікроскопічному рівні. Так, на 21 добу після

опікової травми в дистрофічно змінених тироцитах виявляються ядра видовженої форми, ущільнені, пікнотичні, осміофільні, з нечіткими контурами каріолеми, в яких вогнищево розширені перинуклеарні простори. Для цитоплазми характерний значний внутрішньоклітинний набряк та порушення цілісності більшості мембранних органел, спостерігається значна кількість осміофільних первинних і вторинних лізосом, що, імовірно, пов'язано із підвищенням резорбції колоїду та в більшій мірі із аутофагоцитозом пошкоджених, дегенеративно змінених органел. На апікальній поверхні клітин мікрроворсинки практично відсутні.

Дані морфологічні зміни зумовлюють і гормональні порушення. Проведені імуноферментні дослідження показали, що через 14 діб опікової травми рівень трийодтироніну знизився до 77,7 %, а через 21 добу – 83,5 % ($p < 0,001$) від початкового рівня. Концентрація тироксину на 14 та 21 доби експерименту знижувалась на 50,4 % ($p < 0,001$) та 60,1 % ($p < 0,001$) відповідно порівняно з показником групи практично здорових тварин. Натомість, концентрація ТТГ стабільно зростала ($p < 0,001$) у 17,1 та у 20,4 рази відповідно на 14 та 21 доби дослідження. Дані результати свідчать про гіпофункцію щитоподібної залози в умовах опікової травми.

В умовах застосування в якості коригуючого чинника ксенодермального ліофілізованого субстрату після ранньої некректомії уражених тканин шкіри достовірно зменшується вміст токсичних продуктів у плазмі крові у всі терміни дослідження. Відносна маса щитоподібної залози на 7 добу дослідження за умов корекції становить $(0,0126 \pm 0,0001)$ %, що максимально наближено до показника інтактних тварин.

У ранні терміни дослідження активізуються процеси репаративної регенерації судин гемомікроциркуляторного русла. Встановлено, що просвіти більшості судин незначно розширені та кровонаповнені, спостерігається зменшення периваскулярного набряку в органі порівняно з тваринами, яким корекцію термічної травми не проводили. Лише частина вен і венул мають розширені просвіти, заповнені переважно еритроцитами.

Фолікулярні клітини в цей термін досліду невисокі, мають переважно низькопризматичну форму, достовірно ($p < 0,001$) у 1,28 раза менші за висотою порівняно з тироцитами фолікулів інтактної групи. В них наявні округлі ядра зі значними інвагінаціями каріолеми, а в каріоплазмі знаходиться переважно еухроматин. У цитоплазмі виявляються менші деструктивні зміни органел та структур, які здійснюють секреторну та резорбтивну функцію, порівняно із групою тварин без корекції термічної травми. На апікальній поверхні тироцитів містяться невисокі мікрворсинки.

У пізні терміни досліду біохімічно встановлено, що за умов використання ліофілізованої ксеношкіри еритроцитарний індекс інтоксикації та концентрація молекул середньої маси достовірно не відрізняються від показників інтактної групи тварин. Це сприяє активізації регенераторних процесів у щитоподібній залозі, відносній нормалізації морфометричних показників її компонентів та гістоструктури органу в цілому. Відсоткове значення кількості малих та середніх фолікулів наближене до показників групи інтактних тварин, проте достовірно ($p < 0,001$) більше, ніж у тварин з опіковою травмою. Кількість великих фолікулів на 21 добу досліду за умов корекції достовірно ($p < 0,05$) більша за показник норми, проте з достовірністю ($p < 0,001$) менша у 3,24 раза за контрольний показник. Середня висота тироцитів на 21 добу експерименту в умовах корекції становить $(10,03 \pm 0,44)$ мкм, що достовірно ($p < 0,05$) в 1,14 раза менше за показник інтактних тварин, проте достовірно ($p < 0,001$) у 2,91 раза перевищує даний параметр контрольної групи. Площі фолікулів, колоїду та фолікулярного епітелію, а також фолікулярно-колоїдний індекс достовірно не відрізняються від аналогічних параметрів інтактних тварин. Індекс накопичення колоїду у великих фолікулах на 21 добу перевищував показник норми у 1,15 раза ($p < 0,05$), проте був нижчим ($p < 0,001$) за показник контрольної групи у 2,8 раза.

За умов проведеної корекції концентрація ТЗ в сироватці крові зростала у всі терміни спостереження порівняно з групою уражених тварин: на 7

добу – на 10,9 %, на 14 добу – на 61,9 % та на 21 добу – у 3.4 раза ($p < 0,001$ для всіх величин).

Застосування субстрату ксеношкіри з метою корекції опікової травми призвело також до вираженого зростання концентрації Т4 у сироватці крові. Так, концентрація Т4 на 7 добу спостереження зросла на 3,7 %, на 14 добу – на 89,2 %, на 21 добу – на 148,9 % порівняно з аналогічним показником у групі тварин з термічним опіком, яким корекцію не здійснювали.

В умовах корекції опікової травми концентрація ТТГ знижувалась на 7 добу від початку експерименту на 39,4 %, на 14 добу – на 67,3 % та на 21 добу спостереження – на 86,5 % порівняно з аналогічним показником у групі тварин з термічною травмою.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше з застосуванням комплексу морфологічних методів дослідження вивчені особливості структурних змін компонентів щитоподібної залози піддослідних тварин після термічної травми шкіри. Встановлені макроскопічні, масометричні, морфометричні, мікро- та субмікроскопічні зміни розкривають особливості пристосувально-компенсаторних, регенераторних та деструктивно-дегенеративних змін органу за умов експериментальної опікової травми.

З'ясовано, що ступінь морфологічних змін фолікулів, судин, строми та метаболічних порушень щитоподібної залози дослідних тварин різняться в динаміці досліду, а їх характер і важкість залежать від терміну спостереження.

Встановлено, що за умов використання ксенодермального субстрату після ранньої некретомії пошкодженої опіком шкіри вже в ранні терміни знижується ступінь деструктивних змін фолікулярного епітелію, судин та інтерстицію, а у віддалені терміни активно відбуваються репаративні процеси та нормалізація структурних компонентів щитоподібної залози.

Практичне значення одержаних результатів. Отримані в процесі дисертаційного дослідження нові результати розкривають особливості морфологічних змін щитоподібної залози при важкій опіковій травмі. Застосування ксенодермального субстрату після ранньої некретомії позитивно

впливає на репаративні та відновні процеси в компонентах щитоподібної залози та є прогностичним науковим підґрунтям для застосування в комплексному лікуванні важкоопечених. Одержані нові, наукові результати є теоретичною і практичною основою для розпрацювання ефективних методів корекції ускладнень опікової травми.

Основні тези та висновки дисертаційного дослідження впроваджені в навчальний процес та наукову роботу на кафедрі нормальної анатомії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького; кафедрі анатомії людини Івано-Франківського національного медичного університету; кафедрі анатомії людини і гістології ДВНЗ «Ужгородський національний університет»; кафедрі морфології Медичного інституту Сумського державного університету; кафедрі нормальної та патологічної клінічної анатомії Одеського національного медичного університету; кафедрі анатомії людини Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; кафедрі анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії Запорізького державного медичного університету; кафедрі анатомії людини імені М.Г. Туркевича ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет».

Ключові слова: морфофункціональні зміни, щитоподібна залоза, експериментальна термічна травма, субстрат ліофілізованої ксеношкіри.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Корицький ВГ. Особливості структурної реорганізації судин щитоподібної залози в динаміці після експериментальної термічної травми. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2018;22(4):610-15.

2. Koritskiy VG, Nebesna ZM. Features of the thyroid gland structural components remodeling in the toxemia stage after experimental thermal injury. *Reports of morphology*. 2018;24(3):37-42.
3. Корицький ВГ, Небесна ЗМ, Лихацький ПГ. Ультраструктурні зміни щитоподібної залози в динаміці після експериментальної термічної травми за умов застосування подрібненого субстрату ліофілізованої ксеношкіри. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*. 2018;17(4):30-5.
4. Небесна ЗМ, Корицький ВГ. Гістологічні зміни структурних компонентів щитоподібної залози в стадії септикотоксемії після експериментальної термічної травми. *Вісник наукових досліджень*. 2019;1:140-4.
5. Korytskyi VG, Nebesna ZM, Kramar SB. Restructuring of vessels of the thyroid gland after experimental thermal injury along with application of minced substrate of freeze-dried xenograft. *Світ медицини та біології*. 2019;2(68):183-7.
6. Korytskyi V, Nebesna Z, Lisnychuk N. Hormonal condition of the thyroid gland in the circumstances of burn trauma with the following correction by lyophilized xenograft. *Sciences of Europe*. 2019;2(45):20-1.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

7. Небесна ЗМ, Корицький ВГ, Литвинюк СО. Структурна реорганізація щитоподібної залози в стадії шоку після експериментальної термічної травми. Матеріали підсумкової LX науково-практичної конференції: Здобутки клінічної та експериментальної медицини. 2017 Черв 14; Тернопіль; 2017, с. 333-4.
8. Корицький В. Особливості ультраструктурних змін гемокапілярів щитоподібної залози в стадії шоку після експериментальної термічної травми. Матеріали XXI Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених присвячений 60 - річчю Тернопільського державного

медичного університету ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України. 2017 Квіт 24-26; Тернопіль; 2017, с. 308.

9. Корицький ВГ, Небесна ЗМ, Литвинюк СО. Ультраструктурна реорганізація тироцитів щитоподібної залози в стадії ранньої токсемії після експериментальної термічної травми. Матеріали підсумкової LXI науково-практичної конференції. Здобутки клінічної та експериментальної медицини; 2018 Черв 7; Тернопіль; 2018, с 232-3.

10. Корицький ВГ, Небесна ЗМ, Субмікроскопічні зміни щитоподібної залози в пізній термін після експериментальної термічної травми та застосуванні субстрату ліофілізованої ксеношкіри. Матеріали роботи науково-практичної конференції з міжнародною участю. Індивідуальна анатомічна мінливість органів та структур організму в онтогенезі», присвячена 60-річчю від дня народження професора Ю.Т. Ахтемійчука; 2018 Вер 13-15; Чернівці; 2018, с. 111-3

11. Корицький ВГ, Небесна ЗМ. Ультраструктурний стан гемокапілярів щитоподібної залози в динаміці після термічної травми та за умов корекції подрібненим субстратом ліофілізованої ксеношкіри. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю. Актуальні питання морфогенезу та ремоделювання тканин і органів у нормі та патології; 2018 Вер 20-21; Тернопіль; 2018, с. 68-70

12. Корицький В, Остапчук В. Субмікроскопічні зміни гемокапілярів через 21 добу після експериментальної термічної травми. Матеріали XXIII Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених. 2019 Квіт 15-17; Тернопіль; 2019, с. 339-40.

13. Корицький ВГ. Ультраструктурні зміни тироцитів щитоподібної залози в стадії пізньої токсемії після експериментальної термічної травми. Матеріали VII Конгресу наукового товариства анатомів, гістологів, ембріологів, топографоанатомів України. 2019 Жовт 02-04; Одеса; 2019, с. 350-1.

14. Корицький ВГ., Кульбіцька ВВ., Волков КС. Структурна організація надниркових та щитоподібної залоз інтактних білих щурів. Матеріали науково-практичної конференції. Прикладні аспекти морфології експериментальних і клінічних досліджень. 2019 Жовт 10-11; Тернопіль; 2019, с. 90-2.

15. Корицький ВГ, Небесна ЗМ. Ультроструктурна організація тироцитів щитоподібної залози білих лабораторних щурів у нормі. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю. Актуальні проблеми морфології в теоретичній та практичній медицині, приуроченої 75-річчю з дня заснування Вищого державного навчального закладу України “Буковинський державний медичний університет”. 2019 Жовт 25-26; Чернівці; 2019, с. 62-3.

ANNOTATION

Korytskyi V.G. Morphofunctional changes of the thyroid gland after experimental thermal trauma and in combined use of lyophilized xenograft skin substrate.

Dissertation for obtaining a degree of Doctor of Philosophy in the field of study 22 Health Care in speciality 222 "Medicine". – Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, 2021.

Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, 2021.

The dissertation presents a theoretical generalization and a new solution of the current scientific problem to establish the features of the thyroid gland structural components reorganization after experimental thermal trauma and its correction by lyophilized xenograft skin substrate.

The experiments were conducted on 130 mature white male rats with the body weight of 180-200 g. The animals were divided into the following groups: 1st group – intact white rats; 2nd – animals with severe burns; 3rd – animals with

thermal trauma, their wounds after early necrectomy of damaged skin were covered with a lyophilized xenograft skin substrate.

Third degree burns were applied under ketamine anesthesia with copper plates heated in boiled water to a temperature of 97-100°C on the epilated surface of the animal's body for 15 seconds. The size of the lesions was 18-20% of the body surface.

Animals were removed from the experiment under ketamine anesthesia (intraperitoneal administration at the rate of 75 mg/kg body weight of the animal) on 1st, 7th, 14th and 21st days, at times consistent with the stages of burn disease: acute shock, early and late toxemia and septicotoxemia.

In the third group of animals 1 day after the burn injury early necrectomy of damaged tissues was performed, followed by the wound closure by the lyophilized xenograft skin substrate. Therefore, the removal of animals from the experiment and the study of morphological changes of the thyroid gland was carried out on 7th, 14th and 21st days after modeling the burn injury.

The following research methods were used in the work: macroscopic - for visual establishment of the shape and topography of the thyroid gland; massometric - to quantify the absolute and relative mass of the body; injection – to determine the structural adjustment of the vascular bed of the thyroid gland; histological and electron microscopic – to establish qualitative changes in the structural components of the thyroid gland; morphometric – to obtain quantitative parameters of morphological components of the thyroid gland; enzyme-linked immunosorbent assay – to determine the content of hormones of the pituitary-thyroid system; biochemical – to determine the erythrocyte index of intoxication and the concentration of average molecular weight in blood plasma; statistical - to analyze the reliability of quantitative research results.

It has been established that in the thyroid gland of intact white rats there is a small amount of interfollicular connective tissue, the follicular epithelium is low-prismatic (cuboidal), and hemocapillaries are clearly defined in the perifollicular areas. The cytoplasm of cells is oxyphilic, vacuolated, the nuclei are large,

basophilic, located basally. The lumen of the follicles is filled with colloid, uniformly weakly oxyphilic in color. Single resorption vacuoles are detected.

The mass of the organ in mature animals with an average body weight ($193,4 \pm 6,3$) g is ($24,18 \pm 0,24$) mg, and the relative weight ($0,0125 \pm 0,0001$)%.

Morphometrically it was found that there are 3 types of follicles in the organ – large, medium and small, and their percentage is, respectively, $14,45 \pm 0,54$, $47,09 \pm 2,02$, $38,46 \pm 1,37$. It was investigated that the average value of the area of a small follicle is ($2342,54 \pm 98,43$) μm^2 , the medium – ($3722,53 \pm 130,44$) μm^2 , large – ($5733,77 \pm 203,67$) μm^2 . Accordingly, the average values of the area of the colloid are equal to ($797,38 \pm 34,98$) μm^2 , ($1324,33 \pm 54,67$) μm^2 , ($2102,46 \pm 92,48$) μm^2 . The average value of thyrocyte height is ($11,43 \pm 0,41$) μm .

The average value of the area of the small follicle follicular epithelium is equal to ($1545,16 \pm 72,90$) μm^2 , medium ($2398,20 \pm 86,67$) μm^2 and large respectively ($3631,31 \pm 157,23$) μm^2 .

The average value of the follicular-colloidal index for small follicles is – $1,94 \pm 0,08$, for medium – $1,81 \pm 0,04$ and for large – $1,73 \pm 0,05$.

The intensification of synthetic and resorptive processes in the follicles of the organ is evidenced by the index of colloid accumulation index, the average value of which for small follicles is $2,60 \pm 0,12$, medium – $4,18 \pm 0,19$, large – $6,27 \pm 0,29$.

According to the results of enzyme-linked immunosorbent assay, the level of the hormone T3 was ($1,88 \pm 0,13$) nmol/l, T4 – ($41,15 \pm 1,56$) nmol/l, TSH – ($0,124 \pm 0,01$) $\mu\text{IU/ml}$.

These indicators of the thyroid gland structural components are different from other animals and humans. The obtained data of qualitative and quantitative indicators are control for comparison with the results of experiments.

In the early period after thermal trauma (1st, 7th days of the experiment) adaptive-compensatory processes and signs of destructive changes in the structure

of the thyroid gland were detected. Microscopically and by injection, the vessels of the organ were dilated and blood-filled, both arterial and venous part, the presence of edema of all layers of the vessel wall and moderate leukocyte infiltration of the adventitia. The lobules of the organ are differentiated into a central part, which is represented mainly by small follicles and interfollicular islands, and a peripheral part, in which there are mainly large, overstretched follicles with a dense homogeneous colloid. The percentage of large follicles 1,58 times ($p < 0,001$) higher than that of intact animals. It was found that the average value of the area of such large follicles and the area of the follicular epithelium decreases insignificantly compared to the intact index by 1,02 and 1,06 times, respectively, and the area of their colloid instead increases insignificantly by 1,11 times. Polymorphism of follicles is characterized by changes in size and shape, some of them are deformed, elongated. The colloid in the medium and small size follicles is finely dispersed, moderately dense, often completely absent, there are many vacuoles of resorption, which indicates the predominance of resorptive processes in thyrocytes over synthetic ones. The decrease in functional activity in the organ is evidenced by a significant ($p < 0,001$) decrease of the height of thyrocytes in 1,29 times compared with normal on the 7th day of the experiment.

The failure of adaptation processes and the beginning of the destructive changes development in the body is evidenced by a significant decrease in the value of the follicular-colloidal index to $1,59 \pm 0,03$ in small, $1,64 \pm 0,06$ – medium and $1,42 \pm 0,04$ – in large follicles. Also in this period of the experiment there is a violation of the balance of synthetic and resorptive processes in the gland as evidenced by a significant ($p < 0,001$) increase in the values of the colloid accumulation index by 1,19, 1,26 and 1,29 times, respectively, in small, medium and large follicles with an indicator of the intact group of animals.

The results of enzyme-linked immunosorbent assay showed that a day after the burn, the level of T3 decreased to 65,9% from baseline, and after 7 days – to 70,7%. Thyroxine concentration decreased gradually. Thus, a day after the simulated burn, it was $(41,15 \pm 1,56)$ nmol/l and did not differ from the same

indicator in the group of intact animals. 7 days after the burn injury, the thyroxine level decreased by 18,6% from baseline. The study of TSH concentration also showed significant changes. One day after the simulated burn, this figure increased significantly by 9,9 times compared to the corresponding figure in the control animals.

According to biochemical studies, a significant ($p < 0,001$) increase in erythrocyte index of intoxication in 1,48 times and blood plasma toxicity in 1,43 times.

It was found that on the 14th and especially on the 21st day of the experiment under conditions of significant ($p < 0,001$) increase in the level of erythrocyte intoxication index and average molecular weight, destructive changes in the structural components of the thyroid gland are developed, inhibition of regeneration processes is noted. Histologically, especially on the 21st day after the burn, destructive-degenerative changes of follicles, thyroid epithelium, vessels and stroma were detected. In the lobules of the organ, there are large, irregularly shaped overstretched follicles predominately, with a dense colloid in which there are desquamated, destructively changed cells. Thus, the percentage of large follicles in this period was $53,50 \pm 2,79$, which is significantly ($p < 0,001$) 3,70 times higher than in animals of the first group. The area of the colloid of such follicles was significantly ($p < 0,05$) 1,21 times larger than the area of the colloid in large follicles of intact animals. Thyrocytes in the follicle wall have a flat shape, their cytoplasm is homogeneous, nuclei are pyknotic, hyperchromic. The average height of thyrocytes significantly ($p < 0,001$) decreased on the 14th day of the experiment and reached the minimum value ($3,45 \pm 0,12$) μm ($p < 0,001$) on the 21st day.

Heterogeneous changes in the vessels of the hemomicrocirculatory bad were studied at the microscopic level and by injection. Mixed thrombi and sludge phenomenon of erythrocytes are found in the lumens of some vessels. Swelling of smooth muscle cells, their homogenization or atrophy are also present in the muscular wall. Degradation of the intima and media is accompanied by sclerosis of

the vessels adventitia, both arterial and venous parts of the organ with a reduction of hemocapillaries.

Against the background of destructive changes in blood vessels, the structural components of the organ undergo degeneration at the submicroscopic level. Thus, on the 21st day after burn injury in dystrophically changed thyrocytes there are nuclei of elongated shape, compacted, pyknotic, osmiophilic, with indistinct contours of the karyolemma, in which are the foci of dilated perinuclear spaces. The cytoplasm is characterized by significant intracellular edema and disruption of the integrity of most membrane organelles, a significant number of osmiophilic primary and secondary lysosomes, which is probably associated with increased colloid resorption and to a greater extent with autophagocytosis of damaged, degenerative changes. On the apical surface of the cells microvilli are almost absent.

These morphological changes also cause hormonal disorders. Enzyme-linked immunosorbent assays showed that after 14 days of burn injury, the level of triiodothyronine decreased to 77,7%, and after 21 days – 83,5% ($p < 0,001$) from baseline. Thyroxine concentration on days 14 and 21 of the experiment decreased by 50.4% ($p < 0,001$) and 60,1% ($p < 0,001$), respectively, compared with the group of almost healthy animals. Instead, the concentration of TSH steadily increased ($p < 0,001$) by 17,1 and 20,4 times, respectively, on days 14 and 21 of the experiment. These results indicate hypofunction of the thyroid gland in terms of burn injury.

Under the conditions of correction by lyophilized xenograft skin substrate after early necrectomy of the affected skin tissues, the content of toxic products in blood plasma at all times of the experiment reduces significantly. The relative weight of the thyroid gland on the 7th day of the experiment under the conditions of correction is $(0,0126 \pm 0,0001)\%$, which is as close as possible to the rate of intact animals.

In the early stages of the experiment, the processes of reparative regeneration of the hemomicrocirculatory bed vessels are activated. It was found

that the lumen of most vessels are slightly dilated and blood-filled, there is a decrease in perivascular edema in the organ compared with animals that did not undergo thermal injury correction. Only part of the veins and venules have dilated lumens, filled mainly with erythrocytes.

Follicular cells in this period of the experiment are low, they have predominantly low-prismatic shape, significantly ($p < 0,001$) 1,28 times smaller than height compared to thyrocytes of follicles of the intact group. They have rounded nuclei with significant invagination of the karyolemma, and in the karyoplasm is mainly euchromatin. In the cytoplasm there are smaller destructive changes of organelles and structures that perform secretory and resorptive function, compared with a group of animals without correction of thermal injury. The apical surface of thyrocytes contains low microvilli.

In the later stages of the experiment it was biochemically established that under the conditions of using lyophilized xenograft skin substrate the erythrocyte intoxication index and the concentration of medium molecular weight components do not differ significantly from the indicators of the intact group of animals. This contributes to the activation of regenerative processes in the thyroid gland, the relative normalization of morphometric parameters of its components and the histostructure of the body as a whole. The percentage of small and medium-sized follicles is close to that of intact animals, but significantly ($p < 0,001$) higher than in animals with burns. The number of large follicles on the 21st day of the experiment under conditions of correction is significantly ($p < 0,05$) higher than normal, but with a reliability ($p < 0,001$) less than 3,24 times lower than the control indicator. The average height of thyrocytes on the 21st day of the experiment under conditions of correction is $(10,03 \pm 0,44) \mu\text{m}$, which is significantly ($p < 0,05$) 1,14 times less than of intact animals, but significantly ($p < 0,001$) in 2,91 times higher than this parameter of the control group. The areas of follicles, colloid and follicular epithelium, as well as the follicular-colloidal index do not differ significantly from similar parameters of intact animals. The index of colloid

accumulation in large follicles on 21st day exceeded the norm by 1,15 times ($p < 0,05$), but was lower ($p < 0,001$) than the control group by 2,8 times.

Under the conditions of the correction, the concentration of T3 in the serum increased in all observation periods compared with the group of affected animals: on the 7th day – by 10,9%, on the 14th day – by 61,9% and on the 21st day – by 3,4 times ($p < 0,001$ for all values).

The use of xenograft skin substrate to correct burn injuries also led to a marked increase of T4 concentration in serum. Thus, the concentration of T4 on the 7th day of observation increased by 3,7%, on the 14th day – by 89,2%, on the 21st day – by 148,9% compared with the same indicator in the group of animals with thermal burns, which were not corrected.

In the conditions of correction of burn injury, the concentration of TSH decreased on the 7th day from the beginning of the experiment by 39,4%, on the 14th day – by 67,3% and on the 21st day of observation – by 86,5% compared to the same indicator in the group of animals with thermal trauma.

The scientific novelty of the obtained results. For the first time with the use of a set of morphological methods of research the peculiarities of structural changes of the thyroid gland components of experimental animals after thermal trauma of the skin were studied. There were macroscopic, massometric, morphometric, micro- and submicroscopic changes established, which reveal the features of adaptive-compensatory, regenerative and destructive-degenerative changes of the organ under the conditions of experimental burn injury.

It was found that the degree of morphological changes in the follicles, vessels, stroma and metabolic disorders of the thyroid gland of experimental animals differ in the dynamics of the experiment, and their nature and severity depend on the observation period.

It is established that under the conditions of correction by use of xenograft skin substrate after early necrectomy of skin damaged by burns, the degree of destructive changes of follicular epithelium, vessels and interstitium decreases in

early stages, and in the long run reparative processes are actively taking place and normalization of structural components of thyroid gland is performed.

The practical significance of the obtained results. The new results obtained in the process of dissertation research reveal the features of morphological changes of the thyroid gland in severe burn injury. The use of xenograft skin substrate after early necrectomy has a positive effect on reparative and restorative processes in the components of the thyroid gland and is a prognostic scientific basis for use it in the complex treatment of severe burns. The obtained new, scientific results are theoretical and practical basis for the development of effective methods of correction of complications after burn injuries.

The main theses and conclusions of the dissertation research are introduced into the educational process and scientific work at the Department of Normal Anatomy of Danylo Halytsky Lviv National Medical University; Department of Human Anatomy, Ivano-Frankivsk National Medical University; Department of Human Anatomy and Histology, Uzhhorod National University; Department of Morphology, Medical Institute Sumy State University; Department of Normal and Pathological Clinical Anatomy, Odessa National Medical University; Department of Human Anatomy, Vinnytsya National Pirogov Memorial Medical University; Department of Human Anatomy, Operative Surgery and Topographic Anatomy, Zaporizhzhia State Medical University; Department of Human Anatomy named after MG Turkevych of HSEI of Ukraine “Bukovynian State Medical University”.

Key words: morphofunctional changes, thyroid gland, experimental thermal trauma, lyophilized xenograft skin substrate.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	24
ВСТУП.....	25
РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	31
1.1 Структурно-функціональна організація щитоподібної залози.....	31
1.2 Морфофункціональні зміни щитоподібної залози при дії різних факторів.....	41
1.3 Використання ліофілізованої ксеношкіри при тяжкій термічній травмі.....	46
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	52
2.1 Постановка досліду та об'єкт досліджень.....	52
2.2 Методи досліджень та їх обґрунтування.....	55
РОЗДІЛ 3 МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНА ОРГАНІЗАЦІЯ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ЩУРІВ ІНТАКТНОЇ ГРУПИ ТА ЇЇ РЕОРГАНІЗАЦІЯ ПІСЛЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ТЕРМІЧНОЇ ТРАВМИ.....	59
3.1 Макроскопічна, мікроскопічна, морфометрична та електронномікроскопічна характеристика структурних компонентів щитоподібної залози та імуноферментні показники її функціонування у тварин інтактною групи.....	59
3.2 Особливості макроскопічних, гістологічних, електронномікроскопічних, морфометричних змін у щитоподібній залозі в ранні терміни після термічної травми.	68
3.3 Особливості макроскопічних, гістологічних, електронномікроскопічних, морфометричних змін у щитоподібній залозі в пізні терміни після термічної травми.....	83

3.4	Показники вмісту гормонів гіпофізарно-тиреоїдної системи та біохімічні показники ендогенної інтоксикації білих щурів в динаміці після експериментальної термічної травми.....	101
РОЗДІЛ 4	МОРФОЛОГІЧНИЙ СТАН ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ТВАРИН ЗА УМОВ ЗАСТОСУВАННЯ СУБСТРАТУ КСЕНОШКІРИ ПІСЛЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ТЕРМІЧНОЇ ТРАВМИ.....	105
4.1	Макроскопічні, гістологічні, морфометричні зміни щитоподібної залози в ранній термін після термічної травми за умов корекції.....	105
4.2	Макроскопічні, гістологічні, морфометричні зміни щитоподібної залози в пізні терміни після термічної травми за умов корекції.....	115
4.3	Показники вмісту гормонів гіпофізарно-тиреоїдної системи та біохімічні показники ендогенної інтоксикації білих щурів за умов застосування ксенодермального субстрату після експериментальної термічної травми.....	127
РОЗДІЛ 5	АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	131
	ВИСНОВКИ.....	151
	СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	154
	ДОДАТКИ.....	182

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ЕІ	– ендогенна інтоксикація;
ЕІІ	– еритроцитарний індекс інтоксикації;
МСМ	– молекули середньої маси;
МСМ ₁	– вміст МСМ, визначений при довжині хвилі 254 нм;
МСМ ₂	– вміст СМП, визначений при довжині хвилі 280 нм;
ПСЛК	– подрібнений субстрат ліофілізованої ксеношкіри;
Т3	– трийодтиронін;
Т4	– тироксин;
ТТГ	– тиреотропний гормон.
ЩЗ	– щитоподібна залоза;

ВСТУП

Актуальність теми. Щитоподібна залоза (ЩЗ) – це орган периферійної ендокринної системи, гормони якої (тироксин і трийодтиронін) мають вплив практично на всі процеси в організмі [21, 118, 131, 137, 143]. Згідно статистичних даних Всесвітньої організації охорони здоров'я, захворювання ЩЗ займають друге місце серед усіх ендокринних патологій. У світі більше 200 млн людей страждає на розлади в роботі цього органу. За останні роки в економічно розвинених країнах спостерігається приріст захворювань ЩЗ серед жінок на 52%, чоловіків – на 17%. Схожа тенденція наявна і в Україні, де кількість захворювань залози зросла у 5 разів [52, 128, 131, 138, 143]. На функціонування ЩЗ впливає низка факторів, зокрема екологія, дефіцит йоду, харчування, спосіб життя, стрес, інтоксикація організму. Відомо, що ЩЗ має високу чутливість до впливу несприятливих чинників навколишнього середовища, зокрема опікових травм [14, 38, 62, 87, 98, 109, 132, 148, 153].

Опікова травма – широко розповсюджене пошкодження, яке спостерігається у 5,6–12,0 % від усіх потерпілих з іншими видами травматизму [34, 85, 155, 156]. У відповідь на це ураження в організмі розвивається велика кількість патологічних процесів, які охоплюють практично усі органи і системи, приводячи до вираженого порушення гомеостазу, зриву адаптаційних процесів [20, 34, 85, 86, 123]. При важких термічних травмах, ЩЗ в зв'язку з притаманними їй морфофункціональними особливостями також є своєрідним органом-мішенню [98, 113, 148]. Вже на першу добу після опіку у плазмі крові зростає концентрація пептидів середньої молекулярної маси, які спричиняють розвиток синдрому ендогенної інтоксикації. Потрапляючи у кров, ці токсини зумовлюють порушення кровообігу, зміну проникності судинних стінок, фізико-хімічних властивостей клітинних мембран, чинячи негативний ефект на органи та організм в цілому [28, 34, 85, 86, 148].

Саме тому, у комбустіологічній практиці актуальним є пошук та розробка коригуючих засобів з високими адсорбційними властивостями. На даний час для лікування опіків розроблено велику кількість препаратів з різним механізмом дії на основі як природніх, так і синтетичних компонентів [20, 22, 49, 89, 111, 116, 147, 150, 160, 166]. Комплексне лікування термічних опіків та вивчення особливостей загоєння опікових ран безпосередньо залежить від багатьох факторів, а саме місця та площі обпеченої поверхні, етапу ранового процесу і що не менш важливо від глибини ураження [8, 10, 29, 32, 86, 91, 133, 163]. У комбустіологічній практиці широкого застосування набули ліофілізовані ксенодермотрансплантати [28, 33, 223], а в останні роки і їх модифіковані варіанти, зокрема ксенодермальний субстрат. Дослідження фізико-хімічних властивостей даного продукту встановили його високі сорбційно-антитоксичний, пластичний, метаболічний, окисно-відновний потенціали та багатий на амінокислоти та мікроелементи склад [19, 111].

Згідно низки наукових результатів [54, 55, 56, 77, 81, 110], подрібнений субстрат ліофілізованої ксеношкіри (ПСЛК) з високою ефективністю впливає на процеси репаративної регенерації пошкоджених опіком ділянок шкіри, сприяє покращенню морфофункціонального стану внутрішніх органів, зокрема легень, нирок, яєчок.

Однак вивчення структурної перебудови компонентів щитоподібної залози при опіках є недостатніми, а за умов корекції опікових уражень ПСЛК потребують дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом комплексної науково-дослідної міжкафедральної теми Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України “Встановлення особливостей репаративних процесів опікової рани і морфо-функціональних змін внутрішніх органів та клініко-патогенетичне обґрунтування застосування кріоліофілізованих ксенотканин при термічній травмі” (номер

державної реєстрації 0115U001531). Здобувач є співвиконавцем даної науково-дослідної роботи.

Мета дослідження. Встановити особливості морфофункціональних змін компонентів щитоподібної залози при експериментальній термічній травмі та застосуванні ксенодермального субстрату.

Завдання дослідження:

1. Провести комплексний морфологічний, морфометричний аналіз структурних компонентів щитоподібної залози інтактних білих щурів.

2. Дослідити макроскопічні, мікроскопічні, електронномікроскопічні, морфометричні зміни щитоподібної залози експериментальних тварин, показники гормонального стану гіпофізарно-тиреоїдної системи і ступінь ендогенної інтоксикації у ранні терміни після термічної травми.

3. Встановити морфологічні та морфометричні зміни структурних компонентів щитоподібної залози, концентрацію гормонів гіпофізарно-тиреоїдної системи і ступінь ендогенної інтоксикації у пізні терміни після опіку.

4. Виявити особливості структурної перебудови компонентів щитоподібної залози, визначити їхні морфометричні параметри, концентрацію гормонів гіпофізарно-тиреоїдної системи та рівень ендогенної інтоксикації при опіках за умов використання ксенодермального субстрату у ранні терміни дослідження.

5. З'ясувати морфологічний стан щитоподібної залози, її морфометричні зміни, гормон-продукуючу активність та рівень ендогенної інтоксикації у пізні терміни при застосуванні субстрату ліофілізованої ксеношкіри.

Об'єкт дослідження: структурна реорганізація щитоподібної залози при експериментальній термічній травмі та при застосуванні подрібненого субстрату ліофілізованої ксеношкіри.

Предмет дослідження: морфофункціональні зміни структурних компонентів щитоподібної залози експериментальних тварин при термічній травмі та за умов застосування ксенодермального субстрату.

Методи дослідження: макроскопічний – для візуального встановлення форми та топографії щитоподібної залози; масометричний – для кількісного визначення абсолютної та відносної маси органу; ін'єкційний – для визначення структурної перебудови судинного русла щитоподібної залози; гістологічний та електронномікроскопічний – для встановлення якісних змін структурних компонентів щитоподібної залози; морфометричні – для отримання кількісних параметрів морфологічних компонентів щитоподібної залози; імуноферментний – для визначення вмісту гормонів гіпофізарно-тиреоїдної системи; біохімічний – для визначення еритроцитарного індексу інтоксикації та концентрації молекул середньої маси у плазмі крові; статистичний – для аналізу достовірності кількісних результатів дослідження.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше з застосуванням комплексу морфологічних методів дослідження вивчені особливості структурних змін компонентів щитоподібної залози піддослідних тварин після термічної травми шкіри. Встановлені макроскопічні, масометричні, морфометричні, мікро- та субмікроскопічні зміни розкривають особливості пристосувально-компенсаторних, регенераторних та деструктивно-дегенеративних змін органу за умов експериментальної опікової травми.

З'ясовано, що ступінь морфологічних змін фолікулів, судин, стромы та метаболічних порушень щитоподібної залози дослідних тварин різняться в динаміці досліду, а їх характер і важкість залежать від терміну спостереження.

Встановлено, що за умов використання ксенодермального субстрату після ранньої некретомії пошкодженої опіком шкіри вже в ранні терміни знижується ступінь деструктивних змін фолікулярного епітелію, судин та інтерстицію, а у віддалені терміни активно відбуваються репаративні процеси та нормалізація структурних компонентів щитоподібної залози.

Практичне значення одержаних результатів. Отримані в процесі дисертаційного дослідження нові результати розкривають особливості морфологічних змін щитоподібної залози при важкій опіковій травмі. Застосування ксенодермального субстрату після ранньої некректомії позитивно впливає на репаративні та відновні процеси в компонентах щитоподібної залози та є прогностичним науковим підґрунтям для застосування в комплексному лікуванні важкоопечених. Одержані нові, наукові результати є теоретичною і практичною основою для розпрацювання ефективних методів корекції ускладнень опікової травми.

Основні тези та висновки дисертаційного дослідження впроваджені в навчальний процес та наукову роботу на кафедрі нормальної анатомії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького; кафедрі анатомії людини Івано-Франківського національного медичного університету; кафедрі анатомії людини і гістології ДВНЗ «Ужгородський національний університет»; кафедрі морфології Медичного інституту Сумського державного університету; кафедрі нормальної та патологічної клінічної анатомії Одеського національного медичного університету; кафедрі анатомії людини Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; кафедрі анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії Запорізького державного медичного університету; кафедрі анатомії людини імені М.Г. Туркевича ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет».

Особистий внесок здобувача. Автором самостійно проведено патентно-інформаційний пошук, аналіз та узагальнення основних результатів наукових досліджень з обраної теми; підібрано та опановано адекватні методи експериментального дослідження; виконано морфологічні дослідження. Здобувачем особисто написано та проілюстровано всі розділи дисертації, проведено статистичну обробку й аналіз отриманих даних. Основні наукові положення і висновки сформульовані разом із науковим керівником.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи оприлюднені на XXI, XXIII міжнародних медичних конгресах студентів та молодих вчених (Тернопіль, 2017, 2019); підсумкових науково-практичних конференціях “Здобутки клінічної та експериментальної медицини” (Тернопіль, 2017, 2018); науково-практичній конференції “Актуальні питання морфогенезу та ремоделювання тканин і органів у нормі та патології” (Тернопіль, 2018); науково-практичній конференції з міжнародною участю “Індивідуальна анатомічна мінливість органів та структур організму в онтогенезі”, присвяченій 60-річчю від дня народження професора Ю.Т. Ахтемійчука (Чернівці, 2018); VII Конгресі наукового товариства анатомів, гістологів, ембріологів, топографоанатомів України (Одеса, 2019).

Публікації. За результатами дисертаційної роботи опубліковано 15 наукових праць, із них 5 статей у фахових наукових виданнях України (1 – у виданні, що цитується наукометричною базою даних Web of Science), 1 стаття у періодичному виданні країн, які входять до Організації економічного співробітництва та розвитку та/або Європейського Союзу) та 9 тез у матеріалах наукових конференцій та конгресів.

Структура і обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена на 193 сторінках друкованого тексту, складається з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, 2 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, списку використаних джерел, який включає 241 бібліографічний опис, додатків. Робота ілюстрована 12 таблицями та 68 рисунками. Список використаних джерел і додатки викладено на 40 сторінках комп’ютерного тексту.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Структурно-функціональна організація щитоподібної залози

Щитоподібна залоза – це орган периферійної ендокринної системи, який розташований у передній ділянці шиї попереду гортані і шийної частини трахеї, на рівні V-VII шийних хребців. Залоза складається з двох полігональних часток – правої та лівої, які з'єднуються між собою вузьким перешийком щитоподібної залози. Від перешийка або від однієї з часток відходить вгору пірамідальна частка. Залоза вкрита фіброзною капсулою, від якої йдуть відростки (трабекули), що ділять її на часточки, у яких знаходиться паренхіма органу і представлена фолікулами з колоїдом [27, 112].

Ембріональний розвиток щитоподібної залози починається між першою і другою глотковими кишнями біля основи язика. На третьому тижні гестації, приблизно на 20-24 день, ентодермальні клітини розмножуються, створюючи дивертикулум щитоподібної залози, далі мігрує каудально по середній лінії, опускаючись спереду до під'язикової кістки та хряща гортані. Під час міграції щитоподібна залоза залишається прикріпленою до язика через тиреоглосальну протоку. На початку спуску залоза порожниста, але потім застигає під час міграції, утворюючи фолікулярні елементи. Поділ на праву і ліву частки відбувається на п'ятому тижні вагітності. Крім того, протягом даного періоду виникають ультимобранхіальні тіла із четвертої-п'ятої глоткових кишень, які у кінцевому результаті диференціюються в парафолікулярні С-клітини, що відіграють важливу роль у гомеостазі кальцію [192, 196, 220].

Традиційно вважалося, що парафолікулярні С-клітини виникають із клітин нервового гребеня, але останні роботи заперечують це, припускаючи, що вони походять від ентодерми. Потім парафолікулярні С-клітини

поширюються в щитоподібну залозу, але, як правило, залишаються обмеженими суперолатеральними аспектами щитовидної залози, тоді як нижня третина щитовидної залози в основному залишається без С-клітин. Повністю розвинені С-клітини секретують кальцитонін, який знижує вміст кальцію в сироватці крові, пригнічуючи функцію остеокластів [131, 170, 192].

На сьомому тижні вагітності щитоподібна залоза досягає остаточного пункту призначення в шиї. Зазвичай тиреоглосальна протока дегенерує до десятого тижня гестації. У деяких випадках неповна облітерація протоки може призвести до відхилень, включаючи кісти щитовидно-язикової протоки. Потім клітинна диференціація та дозрівання продовжуються доти, поки щитоподібна залоза функціонально не дозріє до дванадцятого гестаційного тижня [131, 196].

У просторі між зовнішньою і внутрішньою капсулами знаходяться судини, поворотний нерв та прищитоподібна залоза. Судини щитовидної залози представлені інтракапсулярними, міжчасточковими артеріями, перифолікулярними артеріолами, капілярною мережею, венулами, міжчасточковими і інтракапсулярними венами [26, 105, 129].

Кровообіг забезпечується правою та лівою щитоподібними артеріями, що відходять від зовнішньої сонної артерії, і правою та лівою нижніми щитоподібними артеріями, які відходять від тиреоцервікальних стовбурів підключичних артерій. Формуючи сітку анастомозів, артерії щитоподібної залози виконують роль в утворенні колатерального кровообігу шийного відділу та голови. Система колатералей органу складається з повздовжніх та поперекових анастомозів щитоподібної артерії. Друга система включає мережу анастомозів з артеріями глотки, стравоходу, гортані та трахеї [105, 131, 143]

Гілки краніальної і каудальної щитоподібної артерії входять в залозу через капсулу і розгалужуються далі на міжчасточкові і інтерфолікулярні судини. Внутрішня оболонка артерій представлена ендотеліальними

клітинами з овальними або круглої форми ядрами, які прилягають до внутрішньої еластичної мембрани. Медіа складається із гладких міоцитів, розташованих в спіральному і циркулярному напрямках, між якими розташовуються колагенові та еластичні волокна. Середня оболонка чітко контурована з обох сторін внутрішньою і зовнішньою еластичними мембранами [105, 129, 143, 174].

Вени щитоподібної залози впадають у внутрішню яремну, плечоголовну й іноді в передню яремну вену, між якими формується велика кількість колатералей. Вони обплітають часточки та перешийок, утворюючи сплетення. Густа мережа судин мікроциркуляторного русла обплітає кожен фолікул. В загальному архітектура артерій і вен вказує на те, що кров, яка циркулює має однонаправлений рух, чим пояснюється відсутність всередині часток зустрічних проток. Існує тісний взаємозв'язок між станом паренхіми щитоподібної залози та кровопостачанням. Визначено, що чим швидше циркулює кров в органі, тим активніше відбуваються обмінні процеси в тироцитах, що призводить до підвищення резорбції колоїду та накопичення йоду в щитоподібній залозі [131, 172, 212].

У щитоподібній залозі наявна мережа лімфатичних капілярів, які формують трьохвимірну систему. Вони залягають між фолікулами, контактуючи у більшості випадків з чотирма одразу. Лімфатичні капіляри впадають спочатку в щитоподібні лімфатичні вузли, далі у передгортанні і претрахеїні, проте частина з лімфатичних судин впадають прямо у яремний стовбур [26, 71, 101].

Джерелами іннервації щитоподібної залози є чутливі та вегетативні нерви, що йдуть в залозу від шийних спінальних і вегетативних гангліїв та блукаючого нерва. Їх хід, товщина пучків і волокон, характер розгалуження і взаємодія з основними органами структурами свідчать про морфологічну сформованість органу. Перифолікулярні волокна густою мережею обплітають кожен фолікул і анастомозують своїми гілочками, формуючи своєрідний зовнішній каркас з нервових елементів. Від цих структур

численні волокна занурюються в фолікул, між тироцитами, оперізують їх, утворюючи на тілах клітин кінцеві закінчення, частина яких проникає і в колоїд фолікула. Симпатична нервова система призводить до посилення функцій щитоподібної залози, а парасимпатична до сповільнення функціональної активності тироцитів. На тиреотропний гормон припадає основна регуляторна функція. Стимуляція симпатичних нервових волокон призводить до незначного посилення, а парасимпатичних – до пригнічення функції фолікулярних ендокриноцитів [101, 108, 125, 132].

Паренхіматозний тип будови властивий для щитоподібної залози. Щитоподібна залоза вкрита двома капсулами: зовнішня є частиною продовження глибокої фасції шиї. Істинною капсулою слід вважати її внутрішню капсулу: вона утворена фіброзно-еластичною сполучною тканиною, від якої у глиб проростають перетинки, які слугують внутрішнім опорним компонентом та містять у своїй товщі судини та нерви. Ці сполучнотканинні прошарки ділять залозу на часточки, межі яких нечітко помітні з поверхні залози; перетинки не сполучаються одна з одною та не ізолюють цілком одну частку від іншої, щитоподібна залоза псевдочасточкова [189, 222].

Мікроскопічна будова є типовою для залоз внутрішньої секреції: не має вивідних проток, а тому кожний фолікул перебуває у тісній взаємодії із елементами кровоносної системи [26, 71, 131].

Фолікул – структурно-функціональна одиниця щитоподібної залози. Їх розмір залежить від вікових меж і коливаються від 45 до 600 мкм, тоді як форма визначається активністю роботи залози. Сплющений епітелій та інтенсивно забарвлений колоїд характерний для фолікулів, які перебувають у стані спокою і мають великі розміри. Якщо залоза перебуває у функціонально активному стані – фолікули менші за величиною з блідуватим колоїдом, вистелені циліндричним епітелієм [4, 38, 189, 191].

Колоїд, яким заповнений фолікул за своїми фізико-хімічними характеристиками це в'язка рідина, у склад якої входить білок

гормоноподібного походження тиреоглобулін різного ступеня зрілості. При застосуванні універсальних гістологічних барвників має оксифільне забарвлення. Густина колоїду залежить від навантаження щитоподібної залози: розріджений при сильній функціональній активності, згущений за умов сповільненої роботи [38, 66, 94, 104].

Стінку фолікула утворюють епітеліальні фолікулярні клітини, які лежать на базальній мембрані. Тироцити найчисленніші клітини щитоподібної залози, формують вміст фолікула, синтезують та секретують у колоїд тиреоглобулін. Тирелпероксидаза і рецептор N-ацетилглюкозаміна продукуються фолікулярними клітинами. Основна функція тироцитів проявляється у багатоступінчастому процесі синтезу і секреції тироксину та трийодтироніну. Власне ендокринна функція щитоподібної залози характеризує тиреоїний статус. Висота тироцитів пропорційна процесам, які відбуваються в органі. Вони мають добре виражену полярну диференціацію [109, 120, 127].

Базальна частина клітин містить ядро, гранулярну та агранулярну ендоплазматичну сітку. У плазмолему вбудовані рецептори тиреотропного гормону, її можлива складчастість відображає процес інтенсивного обміну між клітинами і кровоносними капілярами. Латеральна частина тироцита містить міжклітинні контакти, які запобігають просочуванню колоїду. Апікальна частина має добре виражений комплекс Гольджі, у якому формуються секреторні гранули. Наявні також мікрворсинки, за рахунок яких збільшується площа обміну між клітинами і порожниною фолікула. Апікальна плазмолема містить рецептори V-ацетилглюкозаміна, який необхідний для зв'язування незрілого тиреоглобуліна. Мітохондрії та лізосоми розсіяні по всі цитоплазмі тироцитів [120, 201, 210].

Парафолікулярні клітини – С-клітини входять до складу фолікула. У них відбувається експресія кальцитонінового гена, який кодує кальцитонін, катакальцін та пептид α . Дані клітини більші за розмірами від тироцитів, у складі фолікулів вони розташовані поодинокі. Морфологічні особливості

цих клітин, такі ж як для тих що синтезують білок на експорт – розвинута гранулярна ендоплазматична сітка, комплекс Гольджі, секреторні гранули, мітохондрії. На гістологічних препаратах цитоплазма С-клітин світліша від цитоплазми тироцитів, ядро округле, тому їх часто називають світлі клітини [101, 191, 198].

Однією з проміжних форм організації щитоподібної залози є фолікулярні комплексони, що представляють собою групи тироцитів з С-клітиною в центрі. В межах одного і того ж фолікула вони функціонують асинхронно, що зумовлено дією нервових закінчень, що контактують з клітинами [38, 101].

Тироцити та С-клітини є найважливішими елементами паренхіми щитоподібної залози, вони володіють відносно стабільним якісним та кількісним співвідношенням, виконують головну роль у специфічному функціонуванні залози. Дані клітини формують тканинний рівень структурної організації. Також науковці виокремлюють органний рівень, який характеризується мікродолями, у склад яких входять невелика кількість фолікулів, цей комплекс оточений шаром фібробластоподібних клітин та носить назву Ф-оболонки. Такий конгломерат вперше був описаний на напівтонких зрізах і характеризується відсутністю лімфатичних судин і базофілів у їх межах [18, 25, 66, 101].

До складу паренхіми щитоподібної залози входять В-клітини або клітини Гюртля, клітини Ашкенази-Хюртля, які мають зернисту оксифільну цитоплазму, більші за розмірами від тироцитів. Вони залягають окремо, інколи в складі стінки або в проміжках між фолікулами. В-клітини в нормі зустрічаються дуже рідко, їх кількість зростає при різних патологічних станах. Згідно літературних джерел найбільша кількість виявлена у віці від 55-70 років. Науковці вважають, що поява даних клітин свідчить про зміни в організмі та дегенерацію фолікулярного епітелію [71, 98, 103].

На субмікроскопічному рівні встановлено, що тироцити характеризуються вираженою полярністю, яка проявляється в різній

ультраструктурній організації апікальної і базальної частини клітин, у яких наявні особливі утворення, необхідні для виконання специфічних функцій. Так, на апікальній поверхні тироцитів виявляються багаточисленні мікрворсинки, які утворені виступами плазматичної мембрани і термінальні перемички (сполучні комплекси, замикаючі пластинки), які з'єднують сусідні тироцити між собою. У базальній частині плазмолема формує глибокі вп'ячування, за рахунок яких збільшується поверхня, яка контактує з кровоносними капілярами [27, 68, 181]

Тироцити в межах одного фолікула, а тим більше в різних не однотипні за величиною (висотою). У щитоподібній залозі інтактних щурів фолікулярний епітелій в основному низькопризматичний (кубічний), але спостерігаються і високопризматичний (циліндричний). Їх апікальна поверхня або плоска, або злегка опукла і на ній розташована різна кількість мікрворсинок. Ядра тироцитів округлої або овальної форми і розташовані зазвичай ближче до базальної поверхні. Хроматин сконцентрований у вигляді вузької неперервної стрічки вздовж внутрішньої мембрани ядерної оболонки. У середній частині ядра хроматин сильно розрихлений і розташований дифузно. Ядерце має петлисту структуру і перебуває у центрі, або ексцентрично зміщене [68, 227].

У цитоплазмі тироцитів розвинута гранулярна ендоплазматична сітка, яка представлена багаточисленними каналцями і більше крупними порожнинами, які заповнені гомогенним дрібнозернистим матеріалом, електронна щільність якого менша, ніж колоїду. Канальці розташовані без визначеної закономірності, проте у деяких тироцитів спостерігається їх переважання у апікальній чи базальній частині. Часто вони утворюють паралельні ряди, які займають майже всю цитоплазму клітин. Рибосоми нерівномірно розташовані на каналцях гранулярної ендоплазматичної сітки [27, 68, 181].

Мітохондрії тироцитів знаходяться у всій площі клітин, проте значне їх скупчення ближче до апікальної поверхні. Кристи зорієнтовані

перпендикулярно до довшої осі органели і досягають значних розмірів. Матрикс гомогенний, дрібнозернистий і електроннощільний. Відзначається тісний контакт мітохондрій і гранулярної ендоплазматичної сітки, важливий для виконання специфічної функції тироцитів. У фолікулярних клітинах щитоподібної залози комплекс Гольджі добре виражений і представлений трьома основними компонентами: крупними валуолями, які мають низьку електронну щільність і часто виглядають пустими, сплюсненими цистернами і мікропухирцями, які розташовані над ядром [59, 68, 222].

У апікальній частині цитоплазми тироцитів виявляються колоїдні краплі. В нормі вони спостерігаються дуже рідко і характеризуються великими розмірами, оточені мембраною, товщина якої ідентична плазматичній мембрані тироцита. Наявний їх тісний контакт з апікальними гранулами, мікропухирцями комплексу Гольджі, а деколи і лізосомами [18, 27, 181, 222, 237].

На ультраструктурному рівні відзначаються світлі тироцити, які характеризуються світлішою цитоплазмою, адже слабо розвинена гранулярна ендоплазматична сітка, незначна кількість вільних рибосом і мітохондрій. Ядро розташоване ексцентрично, округлої або овальної форми. Хроматин розташований по всьому ядру рівномірно і не утворює скупчень, які характерні для типових тироцитів. Базальна плазматична мембрана не має складок. Світлі тироцити контактують апікальною частиною з колоїдом, який знаходиться в просторі фолікула, а базальною з капілярами. Форма таких клітин трикутна або келихоподібна, вони «виштовхуються» із стінки фолікулів [7, 25, 68, 237].

Світлі тироцити, які знаходяться у парафолікулярному положенні необхідно чітко диференціювати з С-клітинами, які ніколи не контактують з колоїдом. Велика їх кількість зосереджена в інтрафолікулярних острівцях. Основна маса клітин інтрафолікулярних острівців за своєю ультраструктурою нагадують типові тироцити, які вистилають порожнину фолікула. В області комплексу Гольджі виявлені крупні лізосомоподібні

тільця, а між канальцями ендоплазматичної сітки дифузно розташовані поодинокі секреторні гранули. У центрі деяких острівців деколи виявляються мікрофолікули, їх утворюють 4-8 клітин, які з'єднані між собою міжклітинними контактами за типом десмосом. Як в інтрафолікулярних острівцях, так і в стінці фолікулів при електронномікроскопічному дослідженні виявляються тиреоцити, які знаходяться на різних фазах мітотичного поділу [7, 68, 191, 192].

Щитоподібна залоза є органом із складною гетерогенною та компонентною системою, яка підтримує сталість внутрішнього середовища організму, а також здійснює регуляторні процеси. Залоза виробляє і секретує два основних гормони – тироксин (тетрайодтиронін) і трийодтиронін. Крім того, в С-клітинах щитоподібної залози продукується тиреокальцитонін, який регулює рівень кальцію в периферійній крові. Вихідними продуктами для біосинтезу йодованих гормонів являються амінокислота, тирозин і йодид. Йодид, який транспортується кров'ю в тироцитах окислюється і трансформується в молекулярний йод, котрий вступає у взаємодію з тирозином та шляхом поступових реакцій утворює тироксин і трийодтиронін. Вважається, що гормони щитоподібної залози синтезуються у вільному стані в цитоплазмі тироцитів, які вистилають стінку фолікулів. Необхідна для організму кількість біологічно активних речовин одразу після утворення поступає в кров, а надлишок тиреоїдних гормонів включається в молекули тиреоглобуліна і накопичується в колоїді. Вивільнення їх з фолікулярного колоїду відбувається по мірі необхідності після протеолітичного розщеплення молекули тиреоглобуліна [170, 191, 220, 237].

Відомо, що тиреоглобулін представляє собою велику глікопротеїнову молекулу з молекулярною масою близько 650 000. Авторадіографічними дослідженнями на електронномікроскопічному рівні з використанням мічених амінокислот встановлено, що біосинтез білкового компонента тиреоглобуліна в тироцитах починається на рибосомах гранулярної ендоплазматичної сітки; далі попередники тиреоглобуліна поступають в

цистерни і по них транспортуються до комплексу Гольджі, де відбувається кінцеве дозрівання. Таким чином, синтез поліпептидної частини молекули тиреоглобуліна здійснюється відповідно до загальної схеми, призначеного для експорту білка [7, 72, 93, 144, 237].

Вуглеводнева частина молекули тиреоглобуліна приєднується до синтезованої білкової основи шляхом послідовного приєднання моносахаридів. Подальше йодування здійснюється в просвіті фолікула, на межі між колоїдом та апікальній плазматичній мембрані, а також частково в цитоплазмі тироцитів. Накопичений в просвіті фолікула тиреоглобулін транспортується в цитоплазму тироцитів шляхом мікропіноцитозу колоїду. При підвищеній потребі організму в тиреоїдних гормонах поряд з піноцитозом захоплюються більші порції люменального колоїду з допомогою псевдоподій, якщо даних утворень недостатньо, формуються внутрішньоклітинні мікрофолікули. Одночасно з посиленням процесу ендоцитозу колоїду із просвіту фолікула активно утворюється новий тиреоглобулін та ферменти, необхідні для його гідролізу, які накопичуються в лізосомах. При стимуляції щитоподібної залози вони мають здатність мігрувати до апікальної частини клітин. Колоїдні краплі поступово переміщуються до базального полюсу, на різних етапах міграції до них приєднуються апікальні гранули та лізосоми. Злиття колоїдних крапель з лізосомами свідчить про участь ферментативного набору в розщепленні молекули тиреоглобуліна, в результаті вивільняються тироксин та трийодтиронін. Тиреоїдні гормони шляхом дифузії або через розриви відмежованої мембрани колоїдної краплі проникають в цитоплазму тироцита. При цьому, крапля зменшується і стає високої електронної щільності, у кінцевому результаті перетворюється в щільні тільця [93, 108, 120, 237].

Тиреоїдні гормони, які поступили в цитоплазму, переміщуються до латеральної та базальної частини тироцита, проникає через плазматичну мембрану шляхом дифузії. Далі крізь фенестри ендотелію і в піноцитозних пухирцях через цитоплазму ендотеліоцитів переходять в кров [68, 191, 237].

Щитоподібна залоза має складну анатомічну будову, особливості в структурі на тканинному, клітинному рівнях, що за даними літературних джерел вказує на інтегровану функціональну приналежність та як результат підтримання гомеостазу організму, участь в гормональній регуляції. Розглянута структурна організація органу важлива для проведення аналізу із експериментальним матеріалом.

1.2 Морфофункціональні зміни щитоподібної залози при дії різних факторів

Щитоподібна залоза привертає до себе увагу дослідників різного профілю через широкого спектру її гормональних впливів на розвиток організму, становлення і функціонування його окремих систем, на процеси адаптації до мінливих факторів зовнішнього середовища [1, 14, 18, 25, 22, 52]. Це пояснюється тим, що тиреоїдні гормони (трийодтиронін і тироксин), синтезовані фолікулярними клітинами, впливають на всі види обміну речовин, стимулюють окислювальні процеси в організмі, підсилюють теплоутворення і поглинання кисню тканинами, активізують проліферацію і диференціювання клітин, регулюють терміни статевого дозрівання, а за рахунок кальцітоніна, який виробляється С-клітинами, реалізують розвиток скелета, а також нервової системи [75, 96, 118, 135, 143, 195].

Як орган ендокринної системи щитоподібна залоза має високу здатність до перебудови на тканинному і клітинному рівнях за умов дії факторів різноманітного походження. Відповідно до аналізу літературних джерел детально вивчено вплив на щитоподібну залозу дії стресу різного роду, іонізуючого випромінювання, гіпотермії, порушення циркадного ритму, гіпо- та гіперкаліємії, різного фізичного навантаження та рухової активності [63, 65, 126, 149, 176, 190, 219, 227, 240]

Гістологічні дослідження встановили, що при тривалому перебування організму людини у стресовій ситуації відбуваються морфологічні зміни

щитоподібної залози: посилюється проліферація фолікулярного епітелію, іноді з формуванням сосочкових виростів у просвіті фолікулів, утворення великої кількості екстрафолікулярних відростків з формуванням в них мікрофолікулів. У колоїді наявні признаки активної резорбції по маргінальному типу. Дані ознаки свідчать про функціональну стимуляцію тиреоїдної паренхіми. Морфологія органу при дії стрес-факторів має ознаки гетероморфності, які полягають у тому, що фолікули, які знаходяться ближче до периферії розтягнуті, збільшені, заповнені піронінофільним колоїдом без ознак резорбції. Проте, фолікули, які виповняють центральні часточки мають менший діаметр, відбуваються активні процеси поглинання. При дії стресу відбувається гіпофункція щитоподібної залози [5, 16, 59, 62, 75, 109, 153, 231].

У експериментально дослідженні впливу дії низьких температурних показників гістологічна структура залози була представлена фолікулами, що містять різну кількість колоїду забарвленого в рожевий колір. Форма, розміри, а також об'ємна щільність стромального компонента була схильна до індивідуальної вікової мінливості та функціонального стану щитоподібної залози. Виявлявся поліморфізм фолікулів, вогнищева базофілія колоїду, фіброз, вогнищеві лімфоплазмоцитарні інфільтрації, наявні ознаки десквамації епітеліоцитів в просвіт фолікулів [21, 97, 105].

Дослідження вчених показало, що при впливі мікроелементозу на щитоподібну залозу у ранні терміни супроводжуються ознаками помірного підвищення секреторної та проліферативної активності, дистрофічними змінами фолікулярного епітелію, у пізні терміни дані зміни наростають. Зі збільшенням тривалості впливу мікроелементозу спостерігаються пришвидшений розподіл паренхіми залози на центральну і периферійні частини, зниження висоти фолікулярного епітелію, колоїд при цьому ущільнюється, кількість вакуоль резорбції зменшується, відзначається десквамація фолікулярного епітелію. Сполучна тканина значно розростається, наявний перичелюлярний набряк, гемокапіляри нерівномірно

кровонаповненні. На ультраструктурному рівні у цитоплазмі низькопризматичних тироцитів наявні розширені цистерни гранулярної ендоплазматичної сітки, незначна кількість апікальних секреторних гранул, ядра пікнотично змінені, мало лізосом, порушена цілісність мембран мітохондрій. Наявні тироцити полігональної форми, що свідчить про значне зниження синтетичних і секреторних процесів [83, 137, 148, 180, 218, 237].

Проведено вивчення впливу на організм стресогенних факторів, які при тривалій дії можуть викликати тотальне знесилення і порушення внутрішніх резервів, а також дестабілізацію адаптаційних реакцій, що в кінцевому результаті призводить до прояви різних захворювань щитоподібної залози. Виявлено, морфологічні зміни паренхіми залози в лабораторних тварин, які перебували в умовах одногодинної іммобілізації. Форма фолікулів овальна, просвіт виповнений колоїдом в якому містився десквамований епітелій. Ядра мали округло-овальну форму з нечіткими краями. Були виявлені вакуолі резорбції, які знаходилися ближче до апікальної поверхні [14, 23, 57, 216].

Гормони щитоподібної залози відіграють важливу роль в здійсненні адаптивно-приспосувальних реакцій організму, здатні стимулювати резерв організму для протидії чинникам стресорного характеру. Дослідники встановили, що зміни, які виникають при тиреоїдній регуляції під дією стресу чи адаптацією до нього не дають об'єктивної оцінки для встановлення значення тиреоїдних гормонів у даних реакціях. Встановлено, що за умов дефіциту трийодтироніну та тироксину, достовірно зростають значення ендогенної інтоксикації організму, що свідчить про органну недостатність [21, 37, 82, 97, 134, 138, 145].

В. С. Боташева і А. А. Хатуєва встановили морфологічні зміни у щитоподібній залозі щурів при експериментальному тиреотоксикозі. Згідно даного дослідження встановлено атрофічні та дистрофічні зміни паренхіми, склеротичні зміни в стромі та морфологічна перебудова структур органу. У пізні терміни експерименту відбулося збільшення кількості великих фолікулів, а їх також хаотичне чергування з малими. У стромі залози

відзначається значний набряк. Між часточками виявлено надлишкове розростання фіброзної тканини. Автори відзначили, що атрофія фолікулів проявляється у зміні їх форми, вони стають сплюснені, а просвіти за рахунок деформації зменшені, колоїд у більшості з них відсутній [7, 103].

Вивчали дію різних доз рентгенівського випромінювання на ультраструктуру фолікулярного епітелію щитоподібної залози шурів-самців О. Н. Кувенева і С. Н. Радіонов [58]. Дослідники стверджують, що дія даного чинника носить неспецифічний характер і викликає комплекс реакцій у відповідь. Встановлено, що порушується ультраструктурна організація фолікулярного епітелію, ядра пікнотичні, розширений перинуклеарний простір, порушена структура зовнішньої ядерної оболонки, зменшується кількість пор. Різко розширені каналці гранулярної ендоплазматичної сітки, мітохондрії змінені. Автори встановили, що однократне, тривале та місцеве експериментальне рентгенівське випромінювання на групу тварин не призводить до довготривалої гіпофункції щитоподібної залози та дезінтеграції центральних регуляторних механізмів в системі гіпоталамус-гіпофіз-щитоподібна залоза [58, 75, 98, 107, 109, 124].

З. Ш. Шехахмедова з співавторами показали, що при сублетальній дегідратації організму виявляється функціонально-морфологічні признаки зниження активності щитоподібної залози, які супроводжуються значним погіршенням її кровопостачанням, яке проявляється спазмом артеріол і розширенням венул. При цьому сумарний об'єм судинного русла зменшується, внаслідок чого, рівень тиреоїдних гормонів у плазмі крові знижується [63, 121].

Провели дослідження морфологічної структури та функціональної активності щитоподібної залози після курсу йодобромної води науковці М. А. Мавраєва, Т. С. Гусейнов. Встановили, що після дії мінеральних ванн, морфометрія показала збільшення середньої висоти епітелію. Зміна форми його із кубічної в циліндричний слугує проявом активації гормонопоеза і

посилення екструзії секрету. Також відслідковували порушення ядерно-цитоплазматичного індексу, фолікулярно-колоїдного індексу [63, 64].

У дослідженнях В. І. Чуйкової та співавторів було вивчено, можливість застосування кріоконсервованої плацентарної тканини при гіпотиреозі щитоподібної залози [119]. Встановлено, позитивний вплив використання даного коригуючого чинника на дисфункцію органу, це пов'язано з високим вмістом біологічно активних речовин з вибіркоvim або неспецифічним спектром дії, яке у свою чергу пришвидшує регенерацію тиреоїдної тканини. Дані підтверджуюся тим, що на мікроскопічному рівні тканина щитоподібної залози була представлена середніми та дрібними фолікулами з колоїдом, спостерігалось формування нових шляхом утворення з інтрафолікулярного епітелію.

Сьогодні серед всіх захворювань залоз внутрішньої секреції порушення функціонування щитоподібної залози, такі як гіпертиреоз, гіпотиреоз, автоімунний тиреоїдит, дифузний токсичний зоб, мікседема та багато інших, займають друге місце за поширеністю після цукрового діабету. Експерти Всесвітньої організації охорони здоров'я відзначають, що з кожним роком захворювання щитоподібної залози виявляються все частіше, приблизно у кожного десятого жителя [4, 24, 66, 72, 187, 194, 202].

Дисфункція залози поліетіологічна і може бути пов'язана з анатомічними особливостями розвитку, генетичною патологією, дефіцитом Т-супресорів, запальним процесом в тканині щитоподібної залози, вродженим дефектом ферментних систем, медикаментозною терапією, дефіцитом мікроелементів [88, 93, 122, 228, 230].

Актуальність вивчення структурних і морфологічних змін щитоподібної залози пов'язана із зростанням прояву доброякісних і злоякісних новоутворень, диференціальна діагностика яких на доопераційному етапі буває вкрай складної. У структурі змін щитоподібної залози перше місце за частотою займає макро-мікрофолікулярний колоїдний нетоксичний зоб (49,8 %). Вчені зазначили, що решта видів

патологій зустрічаються значно рідше: дифузно-токсичний зоб – 19,5 %, аденоми – 10 %, аутоімунні тиреоїдити – 8,2 %, макро-мікрофоллікулярний колоїдний токсичний зоб – 6,5 %, ракові захворювання щитовидної залози – 6,0 %. перші три групи захворювань разом складають близько вісімдесяти відсотків всіх змін у залозі [209, 211, 224].

Багато науковців вивчають вплив особливостей складу довкілля на структуру і функцію щитоподібної залози. Вміст мінеральних забруднювачів навколишнього середовища має взаємозв'язок із захворюваністю певними видами тиреоїдної патології: є сильний кореляційний зв'язок між вмістом цинку в ґрунті і частотою захворюваності дифузним зобом і гіпотиреозом; нітритів у воді і тиреотоксикозом; заліза у воді і гіпотиреозом. Таким чином, порівняння морфометричних особливостей клітин фоллікулярного епітелію при непухлинних захворюваннях щитовидної залози показало, що вузловий нетоксичний зоб характеризується невеликими розмірами епітеліальних клітин, але при цьому великими фолікулами з переважанням колоїду. Тоді як, при аутоімунному тиреоїдиті величина епітеліоцитів і ядер співрозмірна з дифузно-токсичним зобом, проте фолікули менші в об'ємі і спостерігається переважання лейкоцитарної інфільтрації [68, 70, 87, 106, 128, 132, 213].

У сукупності наявна велика добірка результатів досліджень вивчення морфологічних змін та ендокринної функції щитоподібної залози за умов дії різних за походженням чинників, проте виникає багато питань щодо її структурно-функціональної перебудови при впливі екзо- та ендогенних факторів, які залишаються не обґрунтованими.

1.3 Використання ліофілізованої ксеношкіри при тяжкій термічній травмі

Однією із актуальних проблем у медичному, економічному та соціальному аспектах залишається термічна травма. Адже багато років поспіль згідно даних Всесвітньої організації охорони здоров'я у світі значно збільшується число людей, які отримали травми у вигляді термічних

уражень. На сьогодні є велика кількість накопичених даних та досягнуто великих досягнень у лікуванні такого виду травматизму. Проте залишається потреба досліджень, яка полягає у використанні коригуючих чинників, які володіють ефективними властивостями. Аналіз даних засвідчує, що термічна травма залишається пріоритетним напрямком комбустіології [3, 6, 9, 12, 34, 67, 85, 130, 152, 214].

Встановлено, що опікова травма це багатофакторна проблема, яка визначається, перш за все, площею обпеченої поверхні тіла та глибиною ураження, також включає тривалість лікування [74,102, 123, 167, 221, 238].

Важливим є процес опікової інтоксикації, який полягає в утворенні надмірної кількості молекул середньої маси у сироватці крові, різного походження токсинів, внаслідок пошкодження тканин відбувається руйнування клітин та вивільнення їх продуктів розпаду [17, 28, 99, 113, 117].

Комплексне лікування термічних опіків та вивчення особливостей загоєння опікових ран безпосередньо залежить від багатьох факторів, а саме місця та площі обпеченої поверхні, етапу ранового процесу і що не менш важливо від глибини ураження [8, 10, 29, 32, 86, 91, 133, 163].

Основна мета при лікуванні значних за площею і глибиною термічних опіків це якнайшвидше у часовому періоді відновлення первинної структури шкіри [76, 95, 197, 225, 241]. Термін відновлення шкірного покриву становить 1-2 місяці, але даний період може подовжуватися в залежності від складності та розвитку опікової хвороби. Опікова рана, у зв'язку із втратою рідини, білків слугує середовищем і вогнищем водночас для розвитку бактеріальної мікробіоти [54, 69, 73, 183, 223, 233].

Існує велика кількість створених і запроваджених у практичну діяльність перев'язувальних матеріалів, за походженням їх поділяють на природні ранові покриття – консервована шкіра у різних видах, амніотична мембрана; синтетичні, які поділяють на захисні та лікувальні. До другої групи відносять плівкові покриття першої допомоги, а також медикаментозні

покриття на основі діючого препарату, який визначає властивості та умови для застосування [19, 30, 50, 110, 114, 139, 173, 182].

Ранові покриття є типовою лікарською формою і налічується близько 300 різновидів, що відрізняються за походженням, властивостями та складом. За механізмом дії розрізняють сорбуючі покриття, що характеризуються швидким поглинанням ексудату, який утворюється та виділяється із ураженої ділянки. Важливим є природа сорбенту, яка визначає швидкість всмоктування ранової рідини. Такими покриттями слугують сорбуючі біосумісні матеріали – активований вуглецевий волокнистий матеріал, який володіє високою адгезивною здатністю до поверхні рани, проте низька міцність призводить до розшарування матеріалу, тому дане покриття можливе лише для застосування для ран із незначною ексудацією [111, 140, 141, 185, 206, 234].

Виділяють наступні види покриттів за формою виготовлення і способом застосування: губки, які виготовляються з природних та синтетичних полімерів (колагену, желатину, целюлози, хітозану, полівінілхлориду, поліуретану). Більшість спеціальних губок мають однонаправлену дію, гемостатичну, яка проявляється при здійсненні ранньої некректомії. У якості дренажних сорбентів застосовують гелеподібні, гідрогелеві та гідроколоїдні покриття. Дані композиції мають властивості сорбенту, часткового стимулятора репаративних процесів, проте у зв'язку із надмірним зберіганням вологи у рані може розвиватися умовно патогенна мікробіота [49, 89, 111, 116, 147, 150, 160, 166].

Упродовж багатьох років популярним антибактеріальним засобом, що застосовувався для лікування опікової рани є препарати у складі яких, основною діючою речовиною є солі срібла. Науковці довели, що сульфадіазин срібла пригнічує процес репарації, а також встановлена цитотоксична дія на клітини срібла [130].

На сьогоднішній день важливим залишається пошук ефективного біологічного покриття ран, яке володіє широким спектром дії для швидкого і комплексного лікування обпеченої ділянки [33, 51, 89, 142, 146, 149, 158].

Ідеальне ранове покриття має володіти наступними характеристиками та відповідати вимогам: утворювати найбільш сприятливі мікроумови у ділянці рани, для подальшого загоєння; володіти високою адсорбційною здатністю; формувати антимікробний бар'єр; мати окисно-відновні, антитоксичні, метаболічні властивості; бути пластичним, еластичним та підлаштовуватися під рельєф рани, не провокувати антигенну, алергічну, пірогенну та токсичну дії [154, 155, 165, 199, 208, 239].

Відомо, що з ціллю якнайшвидшого відновлення шкірного покриву в комбустіології використовують як аутодерматопластику, так і лабораторно вирощену шкіру з культури клітин з наступним використанням в якості матеріалу для трансплантації на раневу поверхню. Також широкого застосування набуло застосування штучних замінників шкіри, таких як ало- та ксенотрансплантати [53, 89, 215, 229, 236].

Встановлено, що використання такого методу як трансплантація шкіри при лікуванні та після хірургічного відновлення шкіри при значних за площею та глибиною ураження є найефективнішим [156, 157, 235].

Дослідження вчених показали [89, 136, 151, 159], що серед різноманітних сучасних методів лікування опікових ран, найефективнішим і дієвим аналогом шкіри слугують алотрансплантати та ксенотрансплантати. Науковий аналіз свідчить, що застосування алотрансплантатів у якості біологічної пов'язки є дієвим методом закриття поверхні шкіри, внаслідок опіку, адже забезпечує швидший процес загоєння рани, стримує її контамінацію мікробними агентами, а також запобігає надмірному виведенню плазми крові [89, 111, 162].

Проте, слід зазначити, що даний метод лікування має негативний ефект, а саме реакція відторгнення, внаслідок розвитку імунної реакції на чужорідне тіло, через короткий проміжок часу виникають дегенеративні

зміни шкірного покриву, також високий ризик інфікування різного роду патогенами. Відповідно потрібно шукати якісно нові методи і способи закриття ранової поверхні внаслідок опікової травми [13, 20, 31, 51, 81, 169, 183].

Наукові дослідження у пошуках високоефективного коригуючого препарату тривають далі, адже залишається не в'яшене питання швидкої епітелізації обпечених ділянок [55, 166, 168, 184, 186, 193]. Вчені працюють над впровадження нових біологічних замінників шкіри, які в повній мірі відповідають певним характеристикам, а саме бути недороговартісними, пластичними, володіти високими сорбційними, антисептичними властивостями, прискорювати процес очищення ранової поверхні, запобігати втраті електролітів та білків, забезпечувати процес швидкої епітелізації та зменшує час лікування хворих [48, 73, 92, 164, 188, 204].

Протягом останніх років традиційним стандартом у комбустіології є застосування ліофілізованих ксенодермотрансплантатів з метою лікування шкірного покриву внаслідок дії термічних уражень [56, 60, 77, 90]. Передумовами у використанні ліофілізованих ксенодермотрансплантатів, як біологічних пов'язок, були неможливість забезпечити отримання значної кількості аутоотрансплантатів, можливе їх відторгнення, через інфікування рани сторонніми патогенами і недостатньо оброблену раневу поверхню до процесу трансплантації, глибини опіку і загального стану потерпілого, виникає гостра потреба також у захисті аутошкіри від висихання та утворення патологічного ескудату [19, 36,].

Ліофілізовані ксенотрансплантати легкі у використанні, щільно прилягають до ранової поверхні, повторюють її текстуру, пластичні, процес загоєння ран відбувається без серозно-гнійних виділень і запальних реакцій [115, 169, 171, 175, 203, 205]. Застосування при лікуванні опікових травм шкірного покриву забезпечує покращення загального стану хворого, зменшує ризик прояву опікової хвороби, покращує процеси крайової епітелізації рани,

прискорює процес лікування та одужання потерпілих [74, 89, 111, 115, 207, 226].

Дієвим є застосування методу ранньої некректомії, який полягає у локальному лікуванні значних за площею і глибиною ураження термічних травм, шляхом оперативного втручання відновлення шкірного покриву. Поєднання комплексу наведеного вище методу і накладання ліофілізованих ксенотрасплантатів покращує перебіг лікування, знижує рівень больового синдрому, поліпшує терморегуляцію тіла. Як результат відбувається регенерація шкіри значно швидше, що в свою чергу має позитивний ефект на морфофункціональний стан органів та організму в цілому [9, 11, 33, 60, 77, 81, 84, 102, 161, 200, 217].

Таким чином, на сьогодні як з теоретичної так з практичної сторони залишається актуальною реалізація експериментальних наукових досліджень, які дозволять продемонструвати характер змін в органах і системах організму при термічних травмах різного ступеня важкості та етіології. Важливим є здійснення ранньої некректомії обпечених ділянок шкірного покриву із застосуванням дієвого коригуючого чинника. Згідно літературних джерел залишається відкритим і потребує ґрунтовного вивчення питання деструктивних і пристосувально-компенсаторних змін в органах ендокринної системи, зокрема щитоподібній залозі при експериментальній термічній травмі та за умов використання ліофілізованої ксеношкіри.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1 Постановка дослідів і об'єкт досліджень

Експериментальне дослідження виконано на 130 білих лабораторних статевозрілих щурах-самцях репродуктивного віку з масою тіла 190 ± 20 г. Усі експериментальні процедури з піддослідними тваринами були проведені із дотриманням положень і принципів: “Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та з іншою науковою метою” (Страсбург, 1986), “Загальних етичних принципів експериментів на тваринах” (Київ, 2001) та Закону України № 3447– IV «Про захист тварин від жорстокого поводження», загальних етичних принципів експериментів на тваринах, ухвалених Першим національним конгресом України з біоетики (2001 р.). Комісією з питань біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України порушень морально-етичних норм при проведенні науково-дослідної роботи не виявлено (протокол № 53 від 5.06.2020 р.). Дисертаційне дослідження виконане в рамках планової науково-дослідної роботи Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України “Встановлення особливостей репаративних процесів опікової рани і морфофункціональних змін внутрішніх органів та клініко-патогенетичне обґрунтування застосування кріоліофілізованих ксенотканин при термічній травмі” (№ державної реєстрації 0115U001531). Дисертант є співвиконавцем вказаної науково-дослідної роботи.

Експериментальні тварини розподілені на такі групи: 1-а група – інтактні білі щури; 2-а – тварини з важкою опіковою травмою; 3-я – тварини з термічною травмою, яким після ранньої проведення ранньої некректомії пошкодженої шкіри, рани покривали субстратом

ліофілізованої ксеношкіри.

Опік III ступеня наносили під знечуленням кетаміновим наркозом, мідними пластинами нагрітими у кип'яченій воді до температури 97-100°C на епільовану поверхню тіла тварини протягом 15 секунд. Розміри ділянки ураження складали 18-20 % поверхні тіла. Згідно результатів проведеного гістологічного вивчення ушкодженої шкіри, встановлено, що глибина ураження, відповідає опіку III ступеня.

У третій групі тварин через 1 добу після опікової травми проводили ранню некректомію пошкоджених тканин з наступним покриттям рани субстратом ліофілізованої ксеношкіри. Тому, виведення тварин з експерименту і вивчення морфологічних змін щитоподібної залози здійснювали на 7, 14 і 21 доби після моделювання опікової травми.

В якості коригуючого препарату використано субстрат кріоліфілізованої шкіри, який виготовляється ТОВ "Інститут біомедичних технологій" (Тернопіль).

Методика використання субстрату ксеношкіри в якості корекції термічної травми полягала у обробці ранової поверхні розчином антисептика, нанесенням кріоліофілізованого субстрату і накладанням марлевої пов'язки. При щоденному проведенні огляду та туалету ранової поверхні, повторно наносили ксенодермальний субстрат.

Піддослідних тварин утримували в умовах віварію Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України. Проводили постійний, щоденний огляд експериментальних тварин: загальний стан, місцеві зміни опікової рани, динаміку зміни маси тіла і летальність [35].

Розподіл тварин по групах та термінах виведення з експерименту представлено в таблиці 2.1.

Об'єктом вивчення була щитоподібна залоза білих лабораторних щурів-самців: інтактних, із змодельованим опіковим ураженням та за умов використання ксенодермального субстрату.

Таблиця 2.1 – Розподіл тварин по експериментальних групах

Групи спостережень	Кількість тварин
1. Інтактні тварини	18
2. Тварини з опіковою травмою	16
а) виведені з експерименту на 1 добу	
б) виведені з експерименту на 7 добу	16
в) виведені з експерименту на 14 добу	16
г) виведені з експерименту на 21 добу	16
3. Тварини з опіковою травмою, яким після ранньої некректомії, рани покривали ксенодермальним субстратом.	16
а) виведені з експерименту на 7 добу	
б) виведені з експерименту на 14 добу	16
в) виведені з експерименту на 21 добу	16
Всього:	130

З метою вивчення морфофункціональних змін щитоподібної залози після змодельованої опікової травми тварин другої групи виводили з експерименту під кетаміновим наркозом (внутрішньоочеревинне введення з розрахунку 75 мг/кг маси тіла тварини) на 1, 7, 14 і 21 доби в терміни, які відповідають періодизації опікової хвороби: шоку, ранньої і пізньої токсемії і септикотоксемії. У третій групі експериментальних тварин після опікової травми через 1 добу досліду проводили ранню некректомію пошкоджених тканин з наступним покриттям рани субстратом кріоліофілізованої шкіри. Відповідно виведення тварин і забір матеріалу щитоподібної залози здійснювали на 7, 14 і 21 доби після змодельованої термічної травми. Шматочки щитоподібної залози, фіксували у відповідних розчинах залежно від методик, також здійснювали забір крові експериментальних тварин для біохімічного та імуноферментного дослідження.

2.2 Методи досліджень та їх обґрунтування

Для виконання поставлених завдань використовували такі методи: макроскопічний, масометричний, ін'єкційний, гістологічний, електронномікроскопічний, морфометричний, біохімічний, імуноферментний, статистичний.

Для гістологічного вивчення забирали шматочки щитоподібної залози з центральної та периферійної частини органу у попередньо зважених тварин. Матеріал фіксували в 10 % нейтральному розчині формаліну впродовж 1–2 діб. Використаний фіксуючий розчин запобігає процесу аутолізу, стабілізує клітини і тканини для їх наступної обробки та застосування в наступному етапі забарвлення. Проводили дегідратацію матеріалу у спиртах зростаючої концентрації, заливали в парафінові блоки.

Виготовлені зрізи товщиною 5–6 мкм забарвлювали гематоксиліном і еозином, за трьохкольоровим методом MSB (ОКГ) та проводили імпрегнацію сріблом за методом Гордона-Світса (для виявлення базальних мембран, ретикулярних та незрілих колагенових волокон). Характерною ознакою базальних мембран, ретикулярних та незрілих колагенових волокон є високий вміст вуглеводних залишків (гексоз), та їх властивість до імпрегнації сріблом (аргірофілію). Вуглеводні групи містяться переважно в глікопротеїнах, які є в значній кількості в стромальних компонентах залози. За умов ремоделювання структурних компонентів сполучної тканини строми їх аргірофілія різко зростає, в результаті демаскування вуглеводних груп [15]. Гістологічні препарати вивчали за допомогою світлового мікроскопа SEO SCAN і фотодокументували за допомогою відеокамери Vision CCD Camera з системою виводу зображення з гістологічних препаратів.

Для дослідження судинного русла щитоподібної залози тварин препарували з метою одержання доступу до черевної частини аорти для проведення ін'єкції судинного русла органу. Проводили розтин передньої черевної стінки, мобілізували аорту, накладали лігатуру нижче черевного

стовбура, робили прокол передньої стінки черевної аорти, через який, випустивши порцію крові, вводили скляну канюлю, яку ззовні фіксували шовковою лігатурою в ділянці перешийка. Ін'єкція проводилась 20 мл скляним шприцом, з'єднаним з канюлею за допомогою гумового перехідника, до відчуття пружних поштовхів поршня шприца. Виконувалась наливка судинного русла шкіри спини. Готували ін'єкційну масу, що складалась з коларголу та води у співвідношенні 1:1. Отриману композицію проводили через фільтрувальний папір. Для заповнення артеріального русла використовували 15–20 мл фарбувальної суміші. Після завершення ін'єкції на черевну аорту накладали лігатуру та через декілька хвилин проводився забір досліджуваної ділянки щитоподібної залози для виготовлення просвітленого препарату. Отриманий матеріал зберігали у розчині гліцерину [15]. Просвітлені препарати вивчали за допомогою світлового мікроскопа MICROmed SEO SCAN та фотодокументували за допомогою відеокамери Vision CCD Camera з системою виводу зображення з гістологічних препаратів.

Забір матеріалу для електронномікроскопічного дослідження щитоподібної залози проводили згідно загальноприйнятих правил [15, 100]. Матеріал фіксували у 2,5 % розчині глутаральдегіду з активною реакцією середовища рН 7,2–7,4, приготовленому на фосфатному буфері. Фіксований матеріал через 50–60 хвилин переносили у буферний розчин і промивали протягом 20–30 хвилин. Постфіксацію здійснювали 1 % розчином чотириокису осмію на буфері Міллоніга протягом 60 хвилин, після чого проводили його дегідратацію в спиртах і пропілен оксиді та заливали в суміш епоксидних смол.

Напівтонкі зрізи товщиною 1–2 мкм виготовляли на ультрамікротомі LKB-3 (Швеція), забарвлювали метиленовим синім. Ультратонкі зрізи, виготовлені на ультрамікротомі, забарвлювали 1 % водним розчином уранілацетату, контрастували цитратом свинцю згідно методу Рейнольдса та вивчали в електронному мікроскопі ПЕМ-125К [15, 100].

Серед морфологічних методів досліджень, важливим є морфометричний, який дозволяє об'єктивно і достовірно оцінювати структурний стан тканин і органів, зокрема компонентів щитоподібної залози в нормі та дозволяє визначити в них особливості перебігу деструктивних, пристосувально-компенсаторних та регенераторних процесів.

Морфометричні дослідження здійснювали, використовуючи систему візуального аналізу гістологічних препаратів. Зображення з гістологічних препаратів на монітор комп'ютера виводили з мікроскопу MICROmed SEO SCAN та за допомогою відеокамери Vision CCD Camera. Морфометричні дослідження проведені за допомогою програм ВидеоТест-5.0, КААРА Image Base та Microsoft Excel на персональному комп'ютері. Для об'єктивної характеристики адаптаційних та деструктивних змін стану щитоподібної залози проводили їх морфометрію. Дослідження здійснювали у визначені терміни досліду в препаратах забарвлених гематоксиліном і еозином та метиленовим синім.

Морфометрично визначали відсоткове співвідношення різних за розміром фолікулів у складі органу, площу фолікулів, площу колоїду, площу фолікулярного епітелію, висоту тироцитів. Для з'ясування інтенсифікації синтетичних та резорбтивних процесів у фолікулах щитоподібної залози визначали фолікулярно-колоїдний індекс та індекс накопичення колоїду [2].

Згідно літературних даних, експериментальна термічна травма призводить до значної інтоксикації організму [28, 69, 81, 85, 86] тому визначали ступінь ендогенної інтоксикації за еритроцитарним індексом інтоксикації – визначення кількості поглинутого барвника (метиленового синього) еритроцитарними мембранами. Методика основана на уявленні про еритроцит як адсорбент, тобто здатність еритроцитарної мембрани поглинати і пропускати забарвлені речовини [28]. Також вивчали неспецифічну токсичність плазми крові, яку визначали за вмістом молекул середньої маси (МСМ), їх низько- та високомолекулярних фракцій. Метод полягає у виділенні кислоторозчинної фракції МСМ з наступною детекцією

десятикратно розведеної надосадової рідини при довжинах хвиль 254 нм (МСМ₁ – низькомолекулярна фракція) та 280 нм (МСМ₂ – високомолекулярна фракція) [28].

Функціональну активність щитоподібної залози аналізували за допомогою імуноферментного методу з визначення концентрації у плазмі крові гормонів гіпофізарно-тиреоїдної системи: тиреотропного гормону (ТТГ), тироксину (Т4) та трийодтироніну (Т3). При цьому враховували індекси периферичної інверсії (Т3/Т4) та ТТГ/Т4. Для визначення рівня ТТГ використовували принцип двомісного імуноферментного аналізу, Т3 та Т4 – конкурентний імуноферментний аналіз.

Статистичну обробку отриманих кількісних даних проводили за допомогою програмного забезпечення “Excel” та “STATISTICA” 6.0 з використанням параметричних і непараметричних методів. Для всіх показників розраховували значення середньої арифметичної (M), похибки середньої арифметичної (m) і стандартне відхилення (σ). Достовірність різниці значень між незалежними кількісними величинами визначали при нормальному розподілі за t-критерієм Стюдента, в інших випадках – за U-критерієм Манна-Уїтні. Достовірними вважаються відмінності при $p < 0,05$ [2].

Отже, використані методи досліджень дали можливість вивчити структурну організацію щитоподібної залози, характер, послідовність і глибину мікро- та ультраструктурних, морфометричних змін, вираженість деструктивно-дегенеративних та пристосувальних і регенеративних процесів стромальних та паренхіматозних компонентів залози, динаміку змін біохімічних та гормональних показників за умов важкої опікової травми та застосування в якості коригуючого препарату субстрату ксеношкіри.

РОЗДІЛ 3

МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНА ОРГАНІЗАЦІЯ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ЩУРІВ ІНТАКТНОЇ ГРУПИ ТА ЇЇ РЕОРГАНІЗАЦІЯ ПІСЛЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ТЕРМІЧНОЇ ТРАВМИ

3.1 Макроскопічна, мікроскопічна, морфометрична та електронномікроскопічна характеристика структурних компонентів щитоподібної залози та імуноферментні показники її функціонування у тварин інтактної групи

Для встановлення морфофункціональних змін щитоподібної залози білих щурів в умовах експерименту попередньо було проведене вивчення структурних компонентів органу тварин інтактної групи із застосуванням комплексу методик: макроскопічної, ін'єкційної, гістологічних, морфометричних, електронномікроскопічної, імуноферментної.

При проведенні макроскопічного дослідження, встановлено, що щитоподібна залоза білих інтактних щурів складається з двох часток (правої та лівої) блідо-оранжевого кольору, що розташовані з обох боків трахеї, каудальніше гортані між четвертим та п'ятим трахеальними кільцями, та з'єднані між собою перешийком.

Середнє значення маси щитоподібної залози першої групи експериментальних тварин становить $(24,18 \pm 0,24)$ мг, а відносної маси – $(0,0125 \pm 0,0001)$ %.

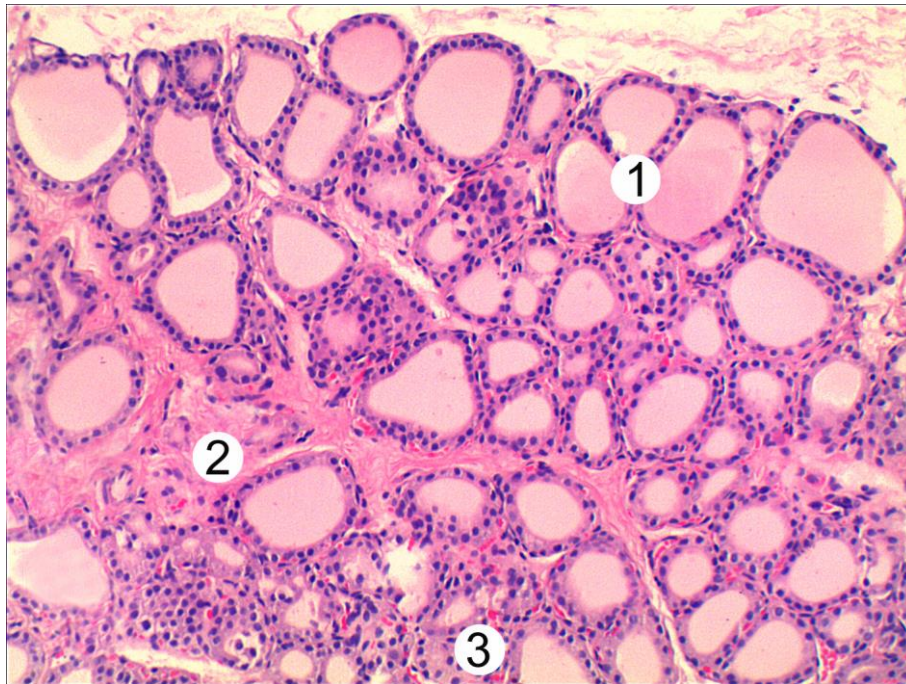
За допомогою ін'єкційного методу досліджено, що судини органу рівномірно виповнені суспензією коларголу. Компоненти мікроциркуляторного русла чітко контуровані, мають притаманну орієнтацію вглиб часточок (рис. 3.1).



Рисунок 3.1 – Судини мікроциркуляторного русла сім'яника тварини інтактної групи. Ін'єкція судин коларголом. x 100

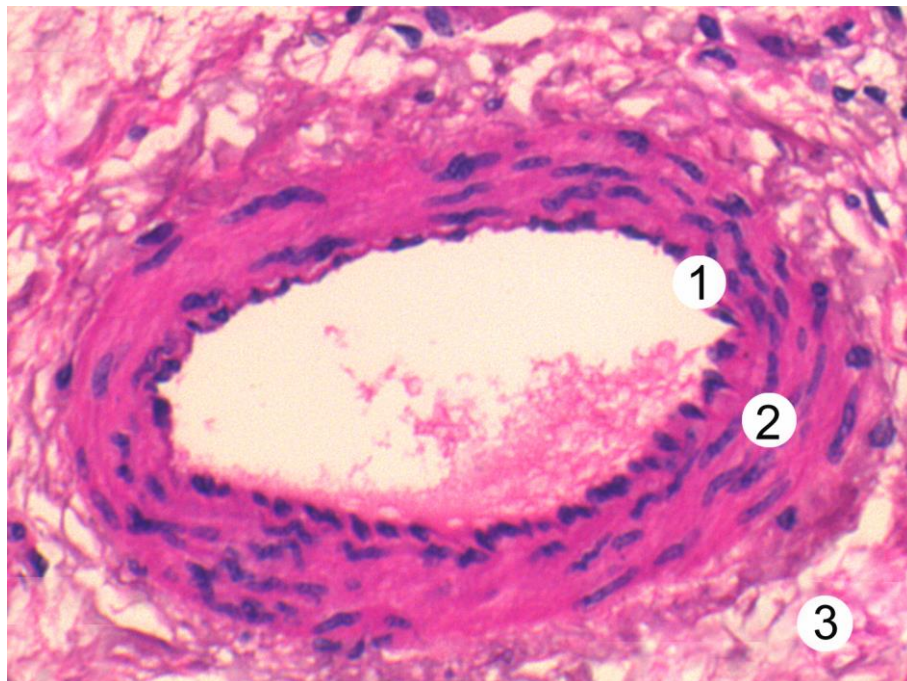
Проведені гістологічні дослідження щитоподібної залози виявили, що орган ззовні оточений сполучнотканинною капсулою від якої всередину відходять перегородки – трабекули, в яких проходять кровоносні та лімфатичні судини та нерви. Трабекули розгалужуються і ділять щитоподібну залозу на частки та часточки. Паренхіма залози включає в себе такі клітини: тироцити (формують стінку фолікула), парафолікулярні (С клітини, кальцитоніноцити) і інтерфолікулярні (екстрафолікулярні). Найчисельніші клітинні елементи органу, тироцити, формують основні структури щитоподібної залози – фолікули (рис. 3.2).

Характерною особливістю щитоподібної залози лабораторних білих щурів є небагато міжфолікулярної сполучної тканини, яка добре васкуляризована. Судини мають типову гістологічну структуру з наявністю трьох оболонок: інтими, медії та адвентиції (рис.3.3). За допомогою методу імпрегнації сріблом добре помітний волокнистий каркас оболонок судин (рис.3.4).



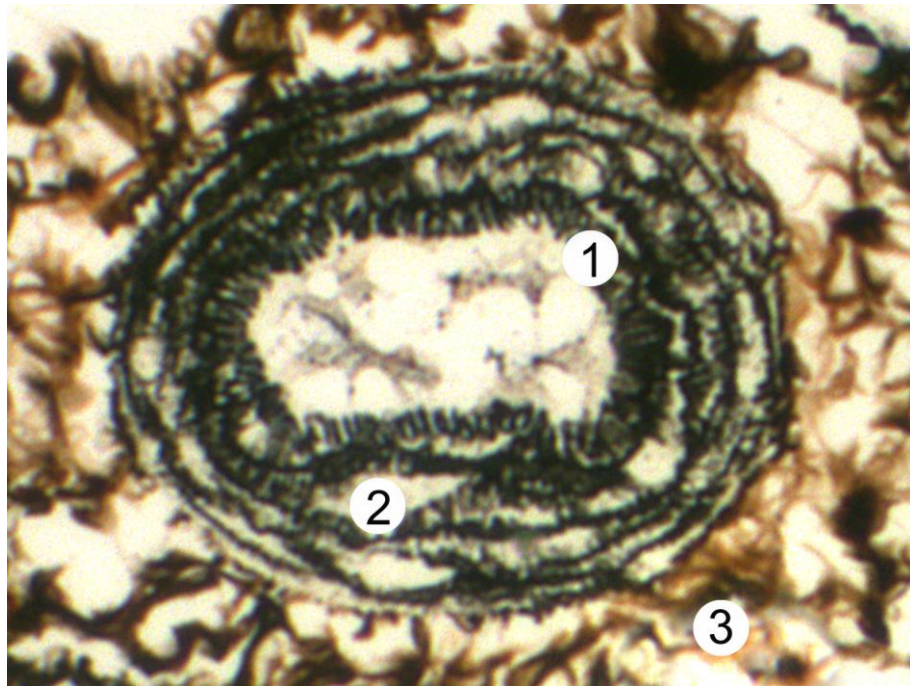
Умовні позначки: 1 – фолікули; 2 – стромальна сполучна тканина; 3 – мікросудини.

Рисунок 3.2 – Гістологічна організація щитоподібної залози тварини інтактної групи. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Мікрофотографія. Збільшення: x100



Умовні позначки: 1 – інтима, 2 – медія, 3 – адвентиція.

Рисунок 3.3 – Гістологічна організація артерії щитоподібної залози тварини інтактної групи. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Мікрофотографія. Збільшення: x400



Умовні позначки: 1 – інтима, 2 – медія, 3 – адвентиція.

Рисунок 3.4 – Мікроскопічний стан артерії дрібного калібру щитоподібної залози тварини інтактної групи при імпрегнації солями срібла.

Метод Гордона-Світса. Збільшення: $\times 400$

Фолікулярний епітелій низькопризматичний (кубічний), чітко визначаються у навколофолікулярних ділянках судини мікроциркуляторного русла – гемокапіляри. Цитоплазма клітин оксифільна, вакуолізована, ядра великі, базофільні, розміщуються базально. Просвіт фолікулів заповнений колоїдом, рівномірно слабо оксифільно забарвленим. Виявляються поодинокі вакуолі резорбції (рис. 3.5, 3.6).

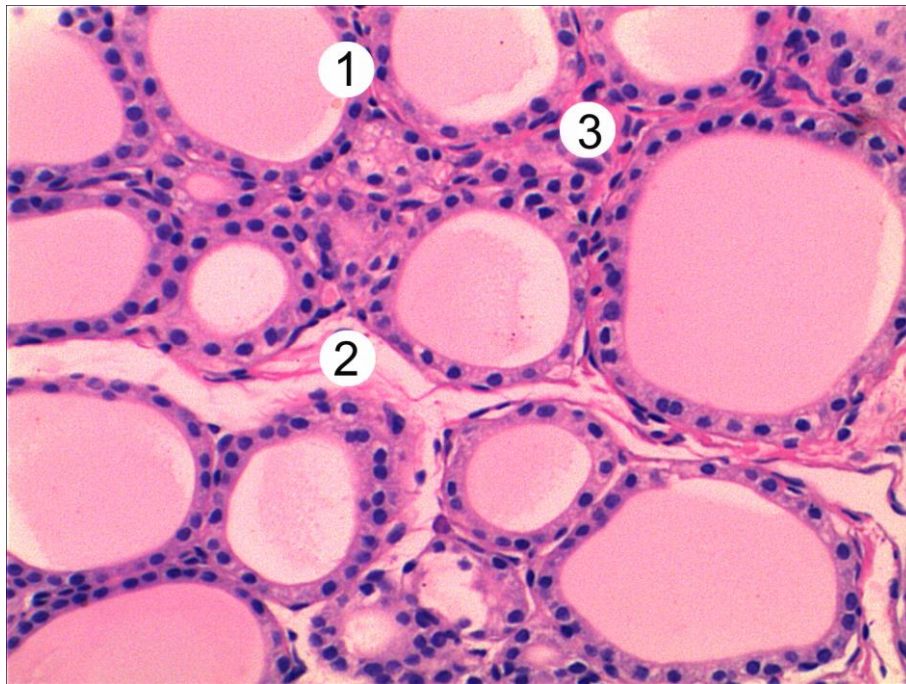
Проведене морфометричне вивчення компонентів щитоподібної залози тварин інтактної групи визначило, що в органі наявні фолікули 3 типів – відповідно великі, кількість яких найменша серед усіх наявних і становить $(14,45 \pm 0,54) \%$; середні – домінують у складі щитоподібної залози інтактних тварин, а їх відсоток складає $(47,09 \pm 2,02) \%$ та малі – $(38,46 \pm 1,37) \%$. Досліджено, що середнє значення площі малого фолікула становить $(2342,54 \pm 98,43) \text{ мкм}^2$, середнього – $(3722,53 \pm 130,44) \text{ мкм}^2$, великого – $(5733,77 \pm 203,67) \text{ мкм}^2$. Відповідно середні значення площі колоїду дорівнюють $(797,38 \pm 34,98) \text{ мкм}^2$,

(1324,33 ± 54,67) мкм², (2102,46 ± 92,48) мкм². Середнє значення висоти тироцита складає (11,43 ± 0,41) мкм.

Середнє значення площі фолікулярного епітелію малого фолікула дорівнює (1545,16 ± 72,90) мкм², середнього (2398,20 ± 86,67) мкм² та великого відповідно (3631,31 ± 157,23) мкм².

Середнє значення фолікулярно–колоїдного індексу для малих фолікулів становить – 1,94 ± 0,08, для середніх – 1,81 ± 0,04 і для великих – 1,73 ± 0,05 (табл. 3.1).

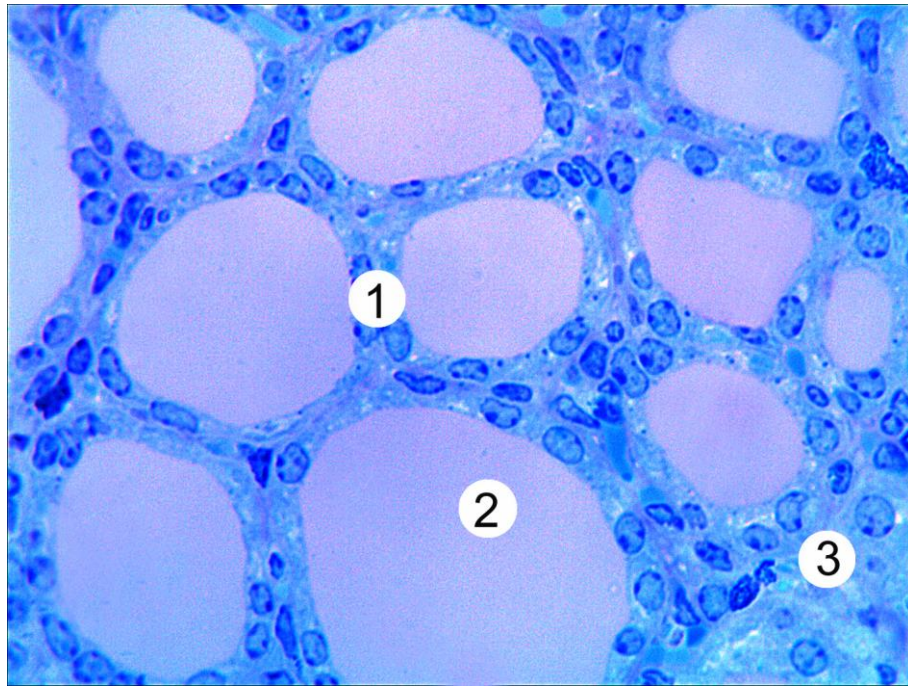
Про інтенсифікацію синтетичних та резорбтивних процесів у фолікулах органу свідчить показник індексу накопичення колоїду, середнє значення якого для малих фолікулів становить 2,60 ± 0,12, середніх – 4,18 ± 0,19, великих – 6,27 ± 0,29 (табл. 3.1)



Умовні позначки: 1 – фолікули; 2 – стромальна сполучна тканина; 3 – мікросудини.

Рисунок 3.5 – Гістологічна організація щитоподібної залози тварини інтактної групи. Забарвлення гематоксилином та еозином. Мікрофотографія.

Збільшення: x200



Умовні позначки: 1 – тироцити в складі стінки фолікула; 2 – колоїд; 3 – прошарки стромальної сполучної тканини.

Рисунок 3.6 – Гістологічна організація щитоподібної залози тварини інтактної групи. Напівтонкий зріз. Забарвлення метиленовим синім.

Мікрофотографія. Збільшення: x400

Таблиця 3.1 – Морфометричні показники щитоподібної залози інтактних тварин ($M \pm m$)

Показник	Норма
1	2
Площа малого фолікула, мкм^2	$2342,54 \pm 98,43$
Площа середнього фолікула, мкм^2	$3722,53 \pm 130,44$
Площа великого фолікула, мкм^2	$5733,77 \pm 203,67$
Площа колоїду малого фолікула, мкм^2	$797,38 \pm 34,98$
Площа колоїду середнього фолікула, мкм^2	$1324,33 \pm 54,67$
Площа колоїду великого фолікула, мкм^2	$2102,46 \pm 92,48$
Площа фолікулярного епітелію (малі), мкм^2	$1545,16 \pm 72,90$
Площа фолікулярного епітелію (середні), мкм^2	$2398,20 \pm 86,67$

Продовження таблиці 3.1

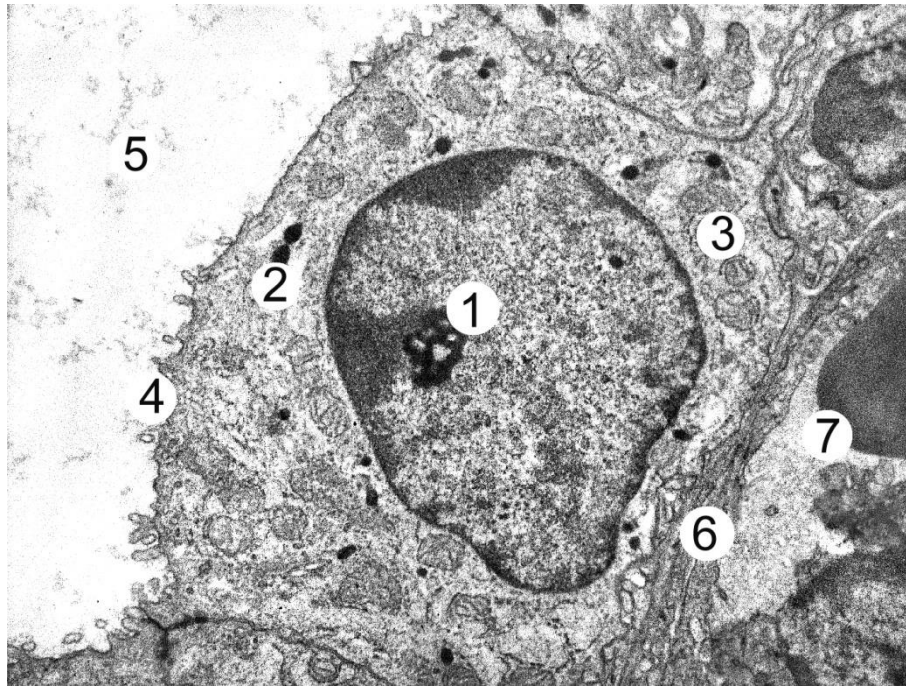
1	2
Площа фолікулярного епітелію (великі), мкм ²	3631,31±157,23
Середня висота тироцита, мкм	11,43±0,41
Фолікулярно-колоїдний індекс, (малі)	1,94±0,08
Фолікулярно-колоїдний індекс (середні)	1,81±0,04
Фолікулярно-колоїдний індекс (великі)	1,73±0,05
Індекс накопичення колоїду (малі)	2,60±0,12
Індекс накопичення колоїду (середні)	4,18±0,19
Індекс накопичення колоїду (великі)	6,27±0,29

Проведені субмікроскопічні дослідження щитоподібної залози інтактних білих щурів виявили, що для тироцитів в складі фолікулів характерна чітка полярність. Ультраструктура апікального та базального полюсів клітини має особливі складові необхідні для синтезу, накопичення і виведення тиреоїдних гормонів. На апікальній поверхні тироцитів ультраструктурно виявляється мала кількість мікроворсинок, які безпосередньо контактують із колоїдом, збільшуючи площу резорбції тироцитами фолікулів. В цій частині клітин виявляються замикальні пластинки, які зв'язують сусідні клітини. Також наявні мітохондрії, мікропухирці, багато апікальних гранул, дрібні, осміофільні лізосоми. В базальній частині плазмолема формує неправильної форми інвагінації, розмежовуючи основу клітини на ряд відсіків, збільшуючи її поверхню в ділянці контакту із стінкою кровоносного капіляра. Мітохондрії в тироцитах нечисельні, мають типову форму і рівномірно розміщені в цитоплазмі. Канальці ендоплазматичної сітки краще розвинуті в базальній частині клітин. Комплекс Гольджі складається із сплосчених цистерн, вакуолей і мікропухирців та локалізується в апікальному полюсі поблизу ядра.

Тироцити включають ядра округлої форми, мембрани каріолеми чітко контуровані, між ними розміщений вузький рівномірний перинуклеарний простір. Ядерних пор багато, вони чітко контуровані. В каріоплазмі міститься

рівномірно розміщений дрібно-сітчастий еухроматин, ядрце має петлисту структуру із рибосомальними гранулами.

Тиреоїдний епітелій розміщений на базальній мембрані, яка є відносно тонкою, суцільною та розмежовує ендокринні клітини від стромальної сполучної тканини (рис. 3.7).



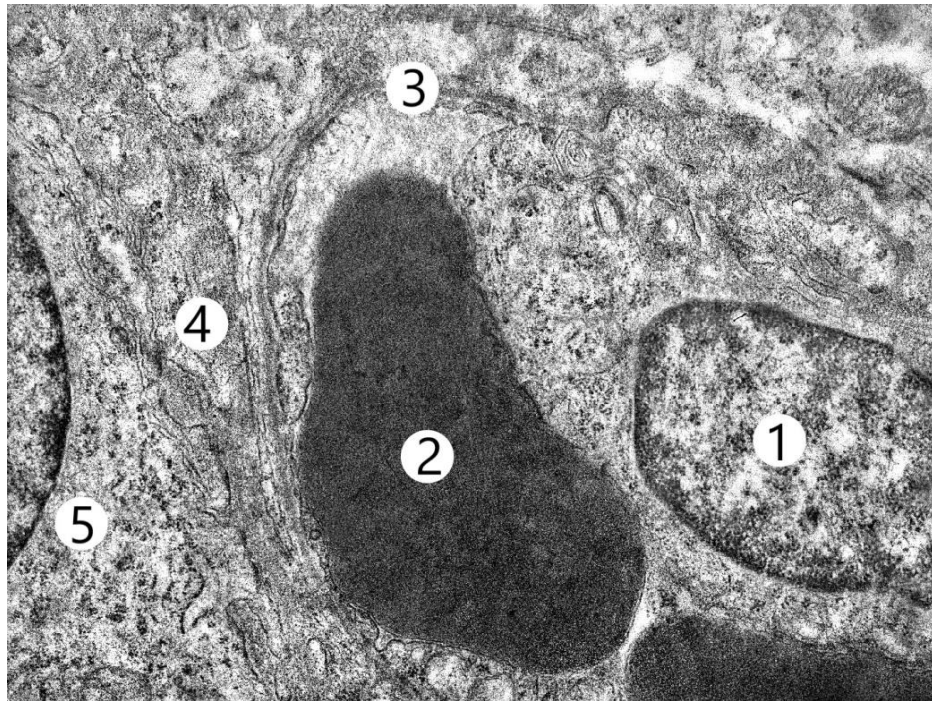
Умовні позначки: 1 – ядро і 2 – цитоплазма ендокриноцита, 3 – мітохондрії, 4 – мікроборсинки, 5 – колоїд, 6 – базальна мембрана.

Рисунок 3.7 – Субмікроскопічна організація тироцита щитоподібної залози тварини в нормі. Електронна мікрофотографія.

Збільшення: x 9 000

Гемокапіляри мають помірно кровонаповнені просвіти, в яких наявні формені елементи крові, переважно еритроцити. Стінку кровоносних капілярів вистеляють ендотеліальні клітини, витягнутої, сплющеної форми. На люменальній, оберненій в просвіт капіляра поверхні ендотеліоцитів виявляються мікроборсинки, в периферичних, стоншених ділянках чисельні мікропухирці та кавеоли. Центральна частина клітин містить ядро витягнутої форми, в парануклеарній зоні містяться органели. Основною особливістю та

відмінністю ультраструктури ендотелію є наявність в цитоплазматичних частинах клітин отворів – фенестр. Така субмікроскопічна організація кровоносних капілярів притаманна для вісцерального типу, що знаходяться в ендокринних органах, зокрема в щитовидній залозі де відбуваються інтенсивні обмінні процеси (рис. 3.8).



Умовні позначки: 1 – ядро ендотеліоцита, 2 – еритроцит, 3 – фенестри, 4 – базальна мембрана, 5 – цитоплазма тироцита.

Рисунок 3.8 – Ультраструктура гемокапіляра щитоподібної залози тварини в нормі. Електронна мікрофотографія. Збільшення: $\times 8\ 000$

За результатами імуноферментного аналізу, що проводився з метою встановлення рівня гормонів гіпофізарно-тиреоїдної системи, концентрація трийодтироніну (Т3) та тироксину (Т4), що продукуються щитоподібною залозою, становила відповідно $(1,88 \pm 0,13)$ нмоль/л та $(41,15 \pm 1,56)$ нмоль/л, а тиреотропного гормону гіпофіза (ТТГ) – $(0,124 \pm 0,01)$ мкМО/мл.

Біохімічно у крові інтактних тварин визначили еритроцитарний індекс інтоксикації (ЕІ) та концентрацію молекул середньої маси (МСМ). Так, згідно результатів дослідження ЕІ становить $(54,11 \pm 1,93)$ %, загальна

кількість МСМ – $(0,092 \pm 0,002)$ ум.од., з яких фракція МСМ₁ – $(0,053 \pm 0,002)$ ум.од., а МСМ₂ – $(0,039 \pm 0,001)$ ум.од. Дані показники необхідні для порівняння з іншими експериментальними групами для метою встановлення рівня ендогенної інтоксикації та токсичності плазми крові.

3.2 Особливості макроскопічних, гістологічних, електронномікроскопічних, морфометричних змін у щитоподібній залозі в ранні терміни після термічної травми

У цьому підрозділі представлені результати проведених досліджень, які стосуються макроскопічних, світлооптичних, ультраструктурних, морфометричних змін структурних компонентів щитоподібної залози білих щурів в ранні терміни після нанесення тяжкої термічної травми.

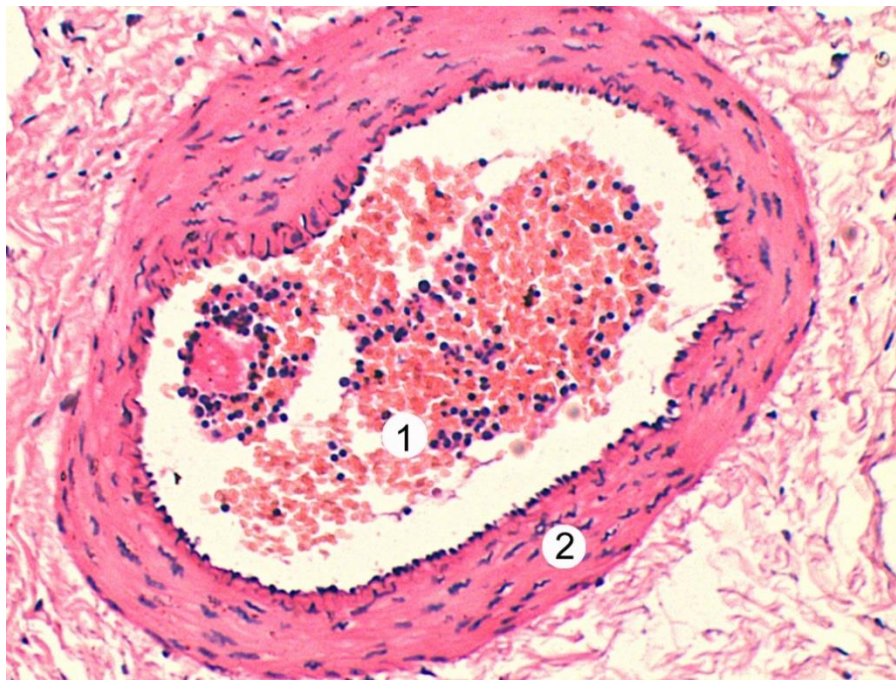
При макроскопічному дослідженні щитоподібної залози на першу добу після термічного ураження орган візуально був збільшений в розмірах мав інтенсивно рожевий колір. Маса органу в цей термін експерименту становила $(24,90 \pm 0,18)$ мг, а відносна маса – $(0,0130 \pm 0,0002)$ %, що недостовірно перевищувало показник інтактної групи тварин в 1,04 раза (табл. 3.2).

Через 1 добу після експериментальної термічної травми (стадія опікового шоку) у щитоподібній залозі на світлооптичному рівні наявні порушення у системі кровопостачання органу, що виражені повнокрів'ям, як артеріального, так і венозного русла. Спостерігалися кровонаповнені екстра- та інтраорганні судини. Виявлявся набряк усіх оболонок стінки судин та помірна лейкоцитарна інфільтрація адвентиції. Для дрібних артерій і артеріол характерним було деяке потовщення стінок за рахунок їх плазматичного просякання. Ендотелій таких судин за рахунок набряклих ядер випинався у просвіт у вигляді «частоколу» (рис. 3.9, 3.10).

Таблиця 3.2 – Масометричні показники щитоподібної залози білих щурів у нормі та в динаміці після термічної травми ($M \pm m$)

Показник	Термін				
	Інтактні	1 доба	7 доба	14 доба	21 доба
Маса тіла, г	193,4 ± 6,3	190,7 ± 6,9	188,6 ± 7,1	178,4 ± 6,5	170,6 ± 7,4*
Маса ЩЗ, мг	24,18 ± 0,24	24,90 ± 0,18	24,35 ± 0,86	23,17 ± 0,46	22,05 ± 0,18
Відносна маса ЩЗ, %	0,0125 ± 0,0001	0,0130 ± 0,0002	0,0129 ± 0,0001	0,0130 ± 0,0002	0,0130 ± 0,0001

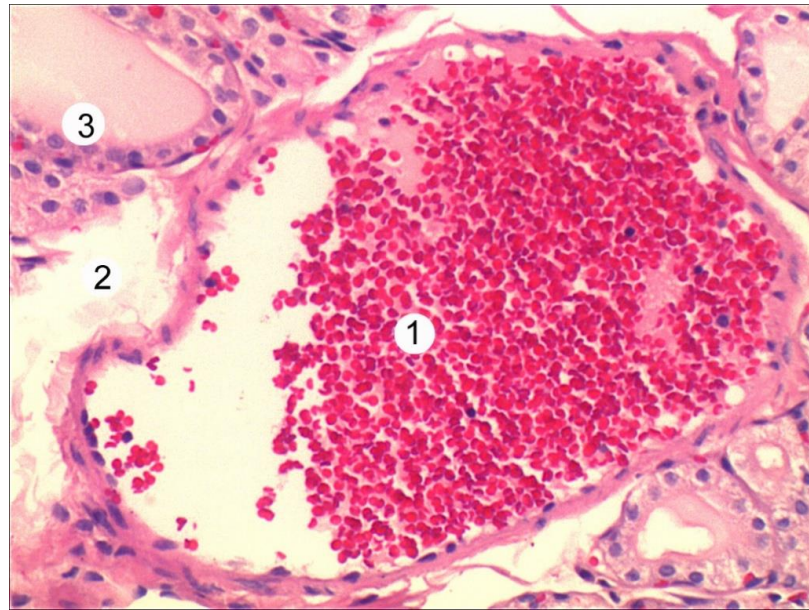
Примітка. Зірочкою позначено величини, які статистично достовірно відрізняються від показників тварин інтактної групи (* – $p < 0,05$).



Умовні позначки: 1 – кровонаповнений просвіт артерії, 2 – набряк гладких міоцитів медії.

Рисунок 3.9 – Гістологічний стан щитоподібної залози щура через 1 добу після термічної травми. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Збільшення:

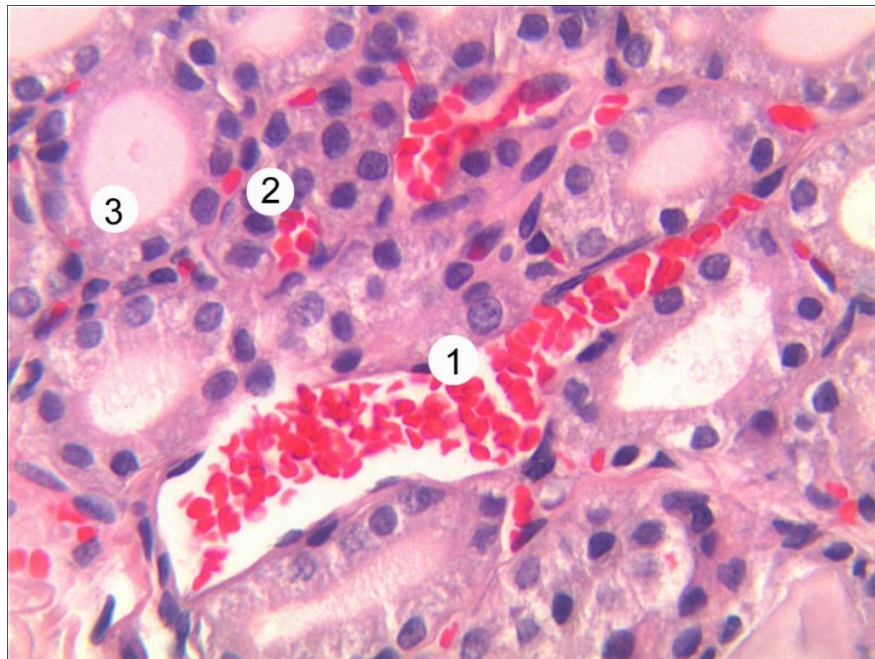
х 200



Умовні позначки: 1 – кровонаповнений просвіт вени, 2 – набряк адвентиції, 3 – фолікули із колоїдом.

Рисунок 3.10 – Мікроскопічний стан щитоподібної залози щура на 1 добу після опіку. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Збільшення: x 200

Судини гемомікроциркуляторного русла також кровонаповнені, в них наявні стази і складжування еритроцитів, що відбувається на фоні гіповолемії та гемоконцентрації, інколи звуженням просвітів (рис. 3.11).



Умовні позначки: 1 – кровонаповнена венула, 2 – капіляри, 3 – невеликі фолікули із дрібнодисперсним колоїдом.

Рисунок 3.11 – Мікроскопічні зміни щитоподібної залози тварини на 1 добу після опіку. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Збільшення: x 400

На 1 добу після експериментальної термічної травми у щитоподібній залозі мікроскопічно та морфометрично встановлено наступне співвідношення фолікулів за розміром: малі – $(36,23 \pm 1,14)$ %, середні – $(48,12 \pm 1,86)$ %, великі – $(15,65 \pm 0,77)$ %. Дані відсоткові значення не достовірно різняться від аналогічних у інтактній групі тварин (табл. 3.3).

Таблиця 3.3 – Відсоткове співвідношення різних типів фолікулів у щитоподібній залозі інтактних тварин та тварин з опіковою травмою ($M \pm m$)

Тип фолікула	Інтактні	Опік			
		1 доба	7 доба	14 доба	21 доба
Малий, %	$38,46 \pm 1,37$	$36,23 \pm 1,14$	$34,78 \pm 1,46$	$28,17 \pm 0,71$ ***	$21,18 \pm 0,97$ ***
Середній, %	$47,09 \pm 2,02$	$48,12 \pm 1,86$	$42,36 \pm 2,04$	$34,18 \pm 1,49$ ***	$25,32 \pm 1,30$ ***
Великий, %	$14,45 \pm 0,54$	$15,65 \pm 0,77$	$22,86 \pm 0,79$ ***	$37,65 \pm 1,16$ ***	$53,50 \pm 2,79$ ***

Примітка. Зірочкою позначено величини, які статистично достовірно відрізняються від показників тварин інтактної групи (*** – $p < 0,001$).

У цей термін досліду зафіксовано зростання площ фолікулів та площі колоїду у фолікулах різних типів, проте збільшення даних параметрів є недостовірним у порівнянні з показником норми. Площа фолікулярного епітелію малих фолікулів дещо зменшується, а площа фолікулярного епітелію середніх та великих фолікулів збільшується у порівнянні зі значеннями інтактної групи, проте різниця між показниками не є статистично достовірною. Висота тироцитів недостовірно знижується та становить $(11,27 \pm 0,33)$ мкм. В цей термін значення фолікулярно-колоїдного індексу знижується і становить для великих фолікулів $1,70 \pm 0,06$, середніх – $1,78 \pm 0,07$ і малих відповідно – $1,85 \pm 0,05$. Середнє значення індексу накопичення колоїду недостовірно збільшується і для великих фолікулів дорівнює $6,44 \pm 0,31$, середніх – $4,30 \pm 0,20$ і малих відповідно – $2,75 \pm 0,13$ (табл. 3.4).

Таблиця 3.4 – Середні значення морфометричних параметрів щитоподібної залози тварин інтактної групи та тварин у різні терміни спостереження після термічної травми ($M \pm m$)

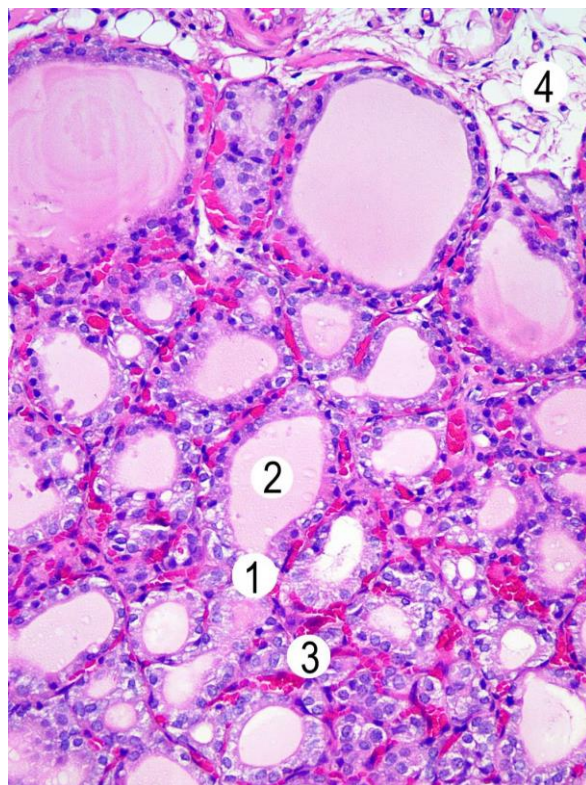
Морфометричний параметр	Інтактні	Терміни спостереження			
		1 доба	7 доба	14 доба	21 доба
1	2	3	4	5	6
Площа малого фолікула, мкм^2	2342,54±98,43	2355,87±101,55	2287,37±82,34	2225,14±97,09	2197,54±78,21
Площа середнього фолікула, мкм^2	3722,53±130,44	3787,22±156,43	3644,76±154,34	3580,13±167,15	3495,26±111,16
Площа великого фолікула, мкм^2	5733,77±203,67	5801,92±256,16	5614,65±263,42	5554,54±220,12	5567,88±198,14
Площа колоїду малого фолікула, мкм^2	797,38±34,98	825,76±40,15	883,98±39,67	964,06±43,98**	1025,88±45,99***
Площа колоїду середнього фолікула, мкм^2	1324,33±54,67	1363,68±67,54	1381,54±61,03	1458,77±69,73	1578,09±79,05*
Площа колоїду великого фолікула, мкм^2	2102,46±92,48	2148,89±103,46	2322,76±97,18	2463,02±117,68*	2549,49±166,23*
Площа фолікулярного епітелію (малі), мкм^2	1545,16±72,90	1530,11±75,44	1403,39±65,88	1261,08±59,77**	1171,66±59,43***
Площа фолікулярного епітелію (середні), мкм^2	2398,20±86,67	2423,54±111,56	2263,22±94,67	2121,36±102,56*	1917,17±83,87***

Продовження таблиці 3.4

Площа фолікулярного епітелію (великі), мкм ²	3631,31±157,23	3653,03±169,54	3291,89±143,89	3091,52±160,74*	3018,39±146,88***
Середня висота тироцита, мкм	11,43±0,41	11,27±0,33	8,87±0,33***	5,32±0,19***	3,45±0,12***
Фолікулярно-колоїдний індекс (малі)	1,94±0,08	1,85±0,05	1,59±0,03***	1,31±0,03***	1,14±0,02***
Фолікулярно-колоїдний індекс (середні)	1,81±0,04	1,78±0,07	1,64±0,06*	1,45±0,05***	1,21±0,03***
Фолікулярно-колоїдний індекс (великі)	1,73±0,05	1,70±0,06	1,42±0,04***	1,26±0,03***	1,18±0,04***
Індекс накопичення колоїду (малі)	2,60±0,12	2,75±0,13	3,21±0,12***	5,10±0,22***	7,15±0,31***
Індекс накопичення колоїду (середні)	4,18±0,19	4,30±0,20	5,26±0,18***	8,41±0,25***	12,66±0,61***
Індекс накопичення колоїду (великі)	6,27±0,29	6,44±0,31	8,11±0,36***	13,05±0,56***	20,25±0,89***
Примітка: зірочкою позначено величини, які статистично достовірно відрізняються від показників тварин інтактної групи (* – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001).					

Мікроскопічно у стадії шоку після опікової травми в центрі часточок розташовані великі фолікули, стінка яких утворена плоскими тироцитами. Середні та малі за розмірами фолікули оточені клітинами кубічної або призматичної форми. В таких фолікулах колоїд стає оптично густішим, він рівномірно інтенсивно забарвлений, рідко визначаються вакуолі резорбції. Прошарки міжчасточкової пухкої сполучної тканини органу дещо набряклі, з численними кровонаповненими капілярами (рис. 3.12, 3.13).

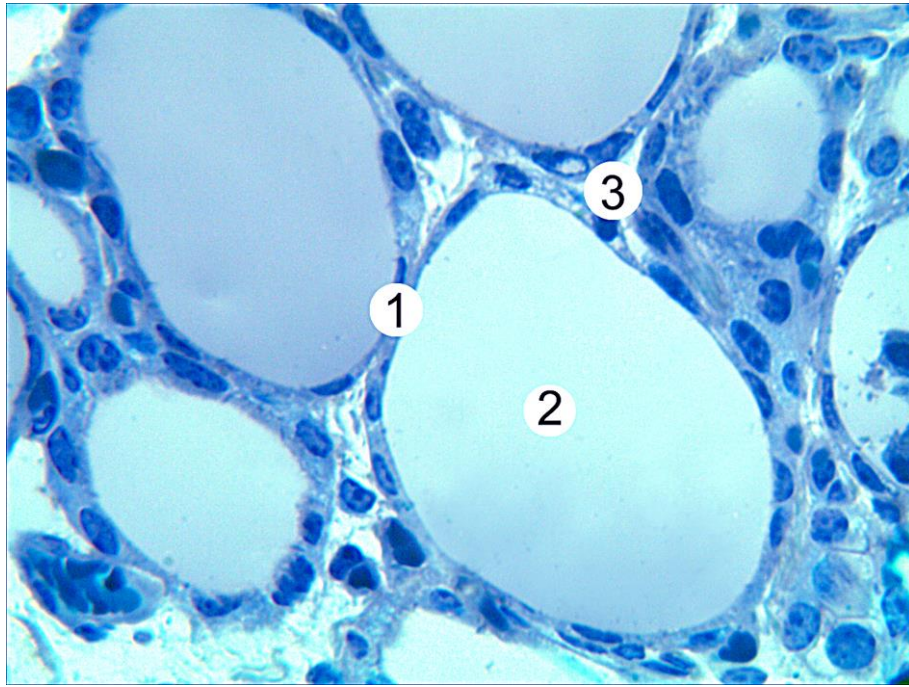
Зміни складових компонентів фолікулів щитоподібної залози, а відповідно і зміни їх морфометричних значень через добу після нанесення термічної травми свідчать про пристосувальні процеси та функціональну активність і напруженість в органі.



Умовні позначки: 1 – тироцити, 2 – колоїд, 3 – кровонаповненні судини, 4 – прошарки сполучної тканини.

Рисунок 3.12 – Гістологічні зміни щитоподібної залози білих щурів в стадії шоку після опікової травми. Забарвлення гематоксиліном і еозином.

Збільшення: x 200



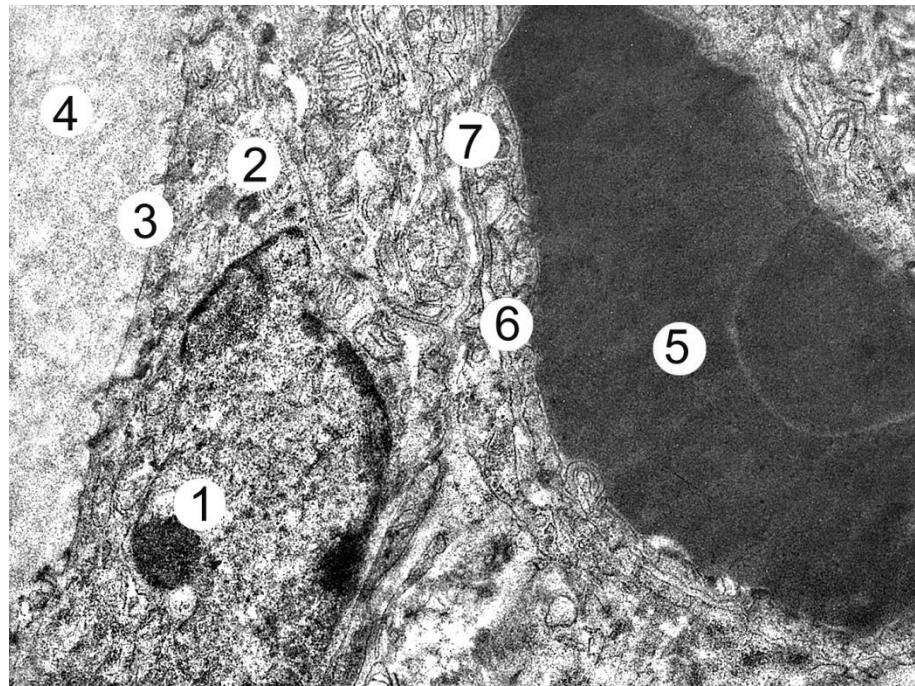
Умовні позначки: 1 – тироцити в складі стінки фолікула; 2 – колоїд; 3 – прошарки стромальної сполучної тканини.

Рисунок 3.13 – Мікроскопічні зміни щитоподібної залози тварини в стадії шоку після опікової травми. Напівтонкий зріз. Забарвлення метиленовим синім. Мікрофотографія. Збільшення: x400

На субмікроскопічному рівні в стадії шоку після опікової травми в цитоплазмі тироцитів щитоподібної залози контрольної групи тварин визначається зменшення просвіту каналців гранулярної ендоплазматичної сітки зі зменшенням щільності розташування рибосом на їх мембранах. У ряді тироцитів наявні мітохондрії з частково редукованими кристами. Комплекс Гольджі представлений окремими диктіосомами і поодинокими мікропухирцями. На апікальній поверхні епітеліоцитів великих фолікулів спостерігаються поодинокі мікрворсинки. Колоїдні краплі у цитоплазмі нечисленні (рис. 3.14).

Ультраструктура гемокапілярів на 1 добу після опікової травми характеризується збільшенням кількості грудочок гетерохроматину у каріоплазмі ядер ендотеліоцитів, малою кількістю піноцитозних пухирців у

цитоплазмі клітин, стазом та складжем еритроцитів у просвіті судин (рис. 3.14).



Умовні позначки: 1 – ядро та 2 – цитоплазма тироцита, 3 – апікальна поверхня тироцита, 4 – колоїд, 5 – еритроцити, 6 – цитоплазма ендотеліоцита, 7 – базальна мембрана.

Рисунок 3.14 – Ультраструктурні зміни тироцита та гемокапіляра щитоподібної залози тварини на першу добу після опіку. Електронна мікрофотографія. Збільшення: x 8 000.

На 7 добу після опікової травми макроскопічно спостерігали інтенсивну кровонаповненість щитоподібної залози, що зумовило її інтенсивне, наближене до коричневого відтінку забарвлення. Орган займав звичне анатомічне положення на рівні четвертого – п'ятого хрящів трахеї. Маса органу в цей термін експерименту становила $(24,35 \pm 0,86)$ мг, а відносна маса $(0,0129 \pm 0,0001)$ %, що недостовірно перевищувала показник інтактної групи тварин в 1,03 раза (див. табл. 3.2).

За допомогою ін'єкційного методу встановлено, що через 7 діб після експериментальної термічної травми в мікроциркуляторному руслі органу

наявні значний стаз формених елементів крові у просвіті судин, порушення пропускної здатності артеріол, капілярів та венул, а також перерозтягнутість даних судин в різних ділянках залози. На просвітлених препаратах чітко видно численні сайти просвітів судин без їх наповнення коларголом, що пов'язано з вищеописаними змінами (рис. 3.15).

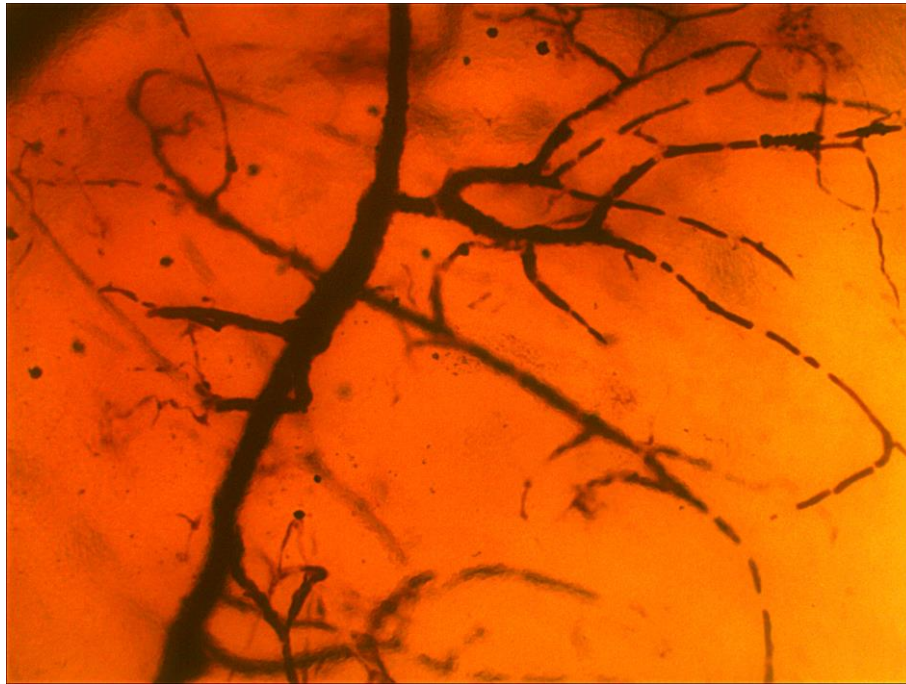
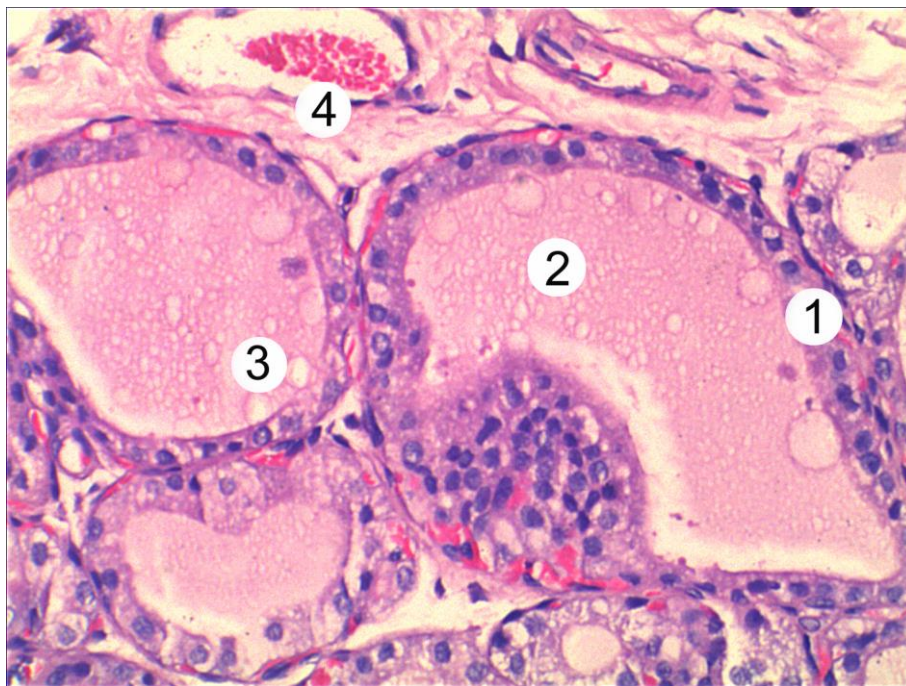


Рисунок 3.15 – Судини мікроциркуляторного русла щитоподібної залози тварини через 7 діб після експериментальної термічної травми. Ін'єкція судин коларголом. x 100

Мікроскопічно встановлено, що через 7 діб після термічного ураження в щитоподібній залозі відбуваються гетерогенні зміни, які характеризуються пристосувально-компенсаторними та деструктивними змінами судин органу, стромальної пухкої сполучної тканини та паренхіматозних компонентів. Часточки органу диференційовані на центральну, яка представлена переважно малими фолікулами та інтерфолікулярними острівцями, і периферичну частини – в якій наявні переважно великі, перерозтягнуті фолікули з щільним гомогенним колоїдом. Відсоток великих фолікулів становить $22,86 \pm 0,79$, що достовірно ($p < 0,001$) в 1,58 раза перевищує

аналогічний параметр у інтактних тварин (див. табл. 3.3). Встановлено, що середнє значення площі таких великих фолікулів зростає до $(5614,65 \pm 263,42)$ мкм², відповідно площа колоїду таких фолікулів становить $(2322,76 \pm 97,18)$ мкм², а значення площі фолікулярного епітелію зменшується до $(3291,89 \pm 143,89)$ мкм². Поліморфність фолікулів характеризується зміною розмірів та форми, частина з них деформовані, витягнуті. Переважно в центральних ділянках часточок визначаються фолікули середніх та малих розмірів, кількість яких недостовірно зменшується у порівнянні з першою групою тварин і становить відповідно $(42,36 \pm 2,04)$ % та $(34,78 \pm 1,46)$ %. Колоїд в них дрібнодисперсний, помірно щільний, та часто взагалі відсутній, виявляється багато вакуолей резорбції, що свідчить про переважання резорбтивних процесів в тироцитах над синтетичними (рис. 3.16).



Умовні позначки: 1 – тироцити, 2 – фолікули із дрібнодисперсним колоїдом та 3 – вакуолями резорбції, 4 – венула.

Рисунок 3.16 – Гістологічні зміни щитоподібної залози білих щурів на 7 добу після опікової травми. Забарвлення гематоксиліном і еозином.

Збільшення: х 400

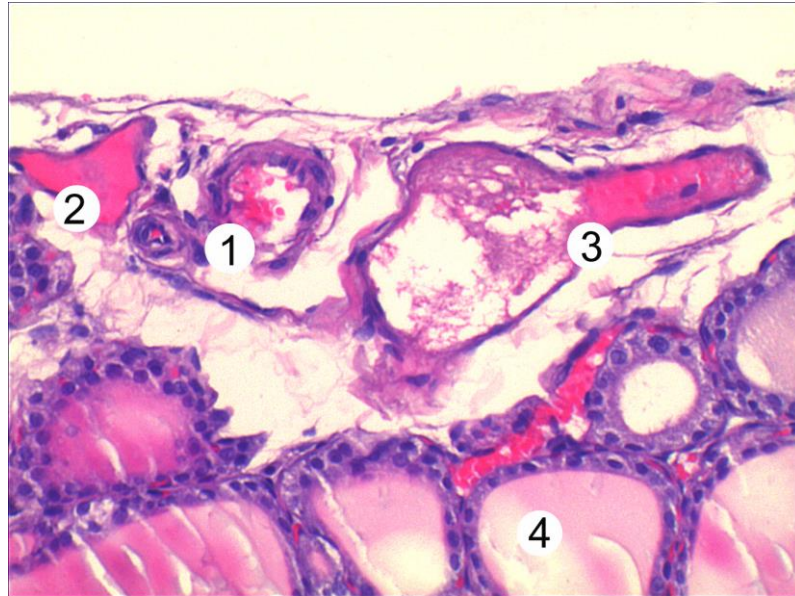
Згідно морфометричних підрахунків, визначено, що середнє значення площі середніх фолікулів становить $(3644,76 \pm 154,34)$ мкм², малих $(2287,37 \pm 82,34)$ мкм², також недостовірно збільшується значення площі колоїду середніх фолікулів до $(1381,54 \pm 61,03)$ мкм² і малих $(883,98 \pm 39,67)$ мкм². Одночасно із збільшенням площі фолікулів та колоїду знижується середній показник площі фолікулярного епітелію та становить у середніх фолікулах $(2263,22 \pm 94,67)$ мкм² та у малих $(1403,39 \pm 65,88)$ мкм², що складає 0,94 і 0,91 відносно показників інтактної групи тварин. Про зниження функціональної активності в органі свідчить достовірне ($p < 0,001$) зниження значення висоти тироцита, яке дорівнює $(8,87 \pm 0,33)$ мкм, що в 1,29 раза менше показника норми.

Про зрив адаптаційних процесів та початок розвитку деструктивних змін у органі свідчить достовірне зниження значення фолікулярно-колоїдного індексу до $1,59 \pm 0,03$ у малих, $1,64 \pm 0,06$ – середніх та $1,42 \pm 0,04$ - у великих фолікулах. Також в цей термін дослідження відбувається порушення балансу синтетичних та резорбтивних процесів у фолікулах залози про що свідчить достовірне ($p < 0,001$) зростання значень індексу накопичення колоїду у малих фолікулах до $3,21 \pm 0,12$, середніх – $5,26 \pm 0,18$ та $8,11 \pm 0,36$, що відповідно у 1,19, 1,26 і 1,29 раза більше порівняно з показником інтактної групи тварин (див табл. 3.4).

Виявляються більш значні пошкодження стінки судин, що проявляється посиленням набряку оболонок стінок судин, гіпертрофією гладких міоцитів медії з одночасним їх скороченням, що візуально проявляється потовщенням середньої оболонки.

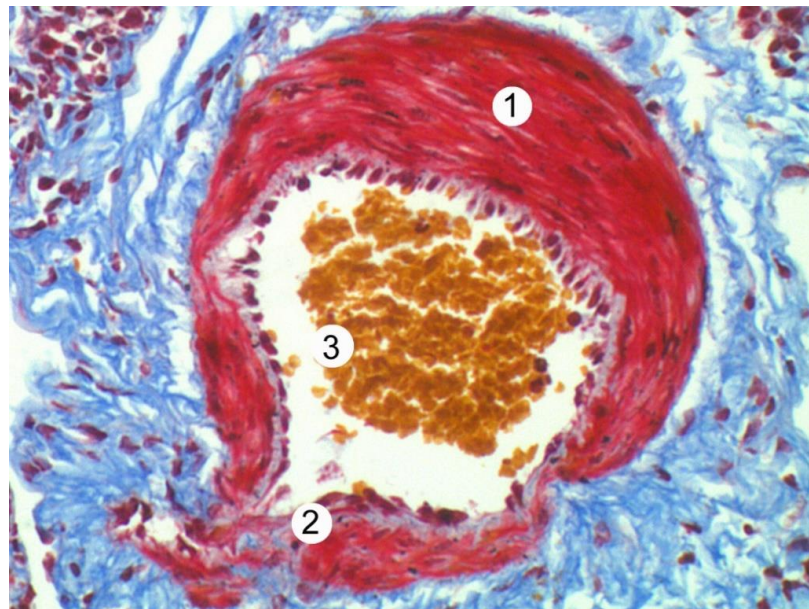
Застійні явища у малих судинах та компонентах гемомікроциркуляторного русла призводять як правило до потовщення, набряку та інфільтрації їх стінок, виявляються також судини, які спалися із стоншеними стінками. В просвітах судин з розширеним просвітом виявляються лейкоцити, еритроцити та тромбоцити, що формують змішані тромби, що відповідає порушенню гемокоагуляції крові у вигляді внутрішньосудинного дисемінованого згортання крові. Венозні судини також переважно кровонаповнені, дистонія їх стінок

характеризується стоншенням, деформацією або гіпертрофією з ознаками склерозування, що характеризується активним розростанням колагенових волокон (рис. 3.17, 3.18).



Умовні позначки: 1 – артеріола, 2 – венули, 3 – сполучні тканина, 4 – фолікули.

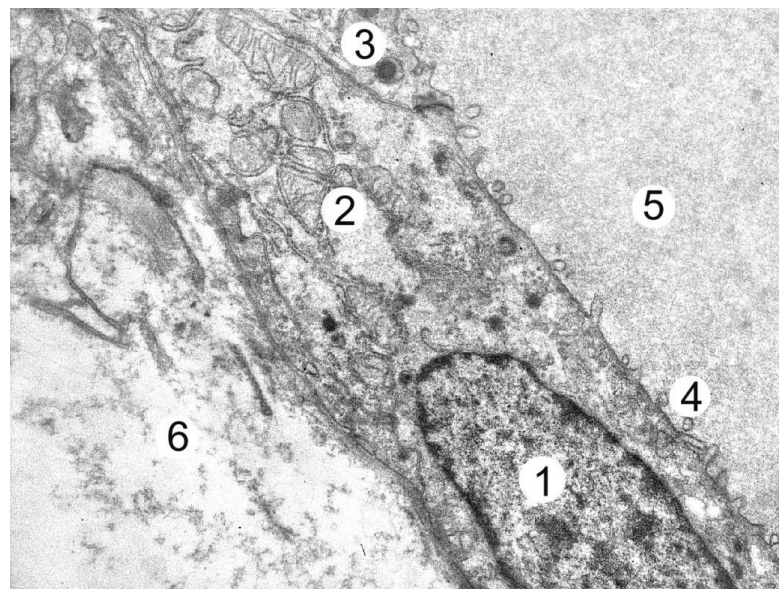
Рисунок 3.17 – Мікроскопічні зміни судин щитоподібної залози білих щурів на 7 добу після опікової травми. Зabarвлення гематоксиліном і еозином. Збільшення: x 200



Умовні позначки: 1 – потовщення медії артерії, 2 – деформація стінки, 3 – просвіт судини із форменими елементами крові.

Рисунок 3.18 – Мікроскопічні зміни щитоподібної залози тварини через 7 діб після опікової травми. Зabarвлення методом MSB (ОКГ). x 400

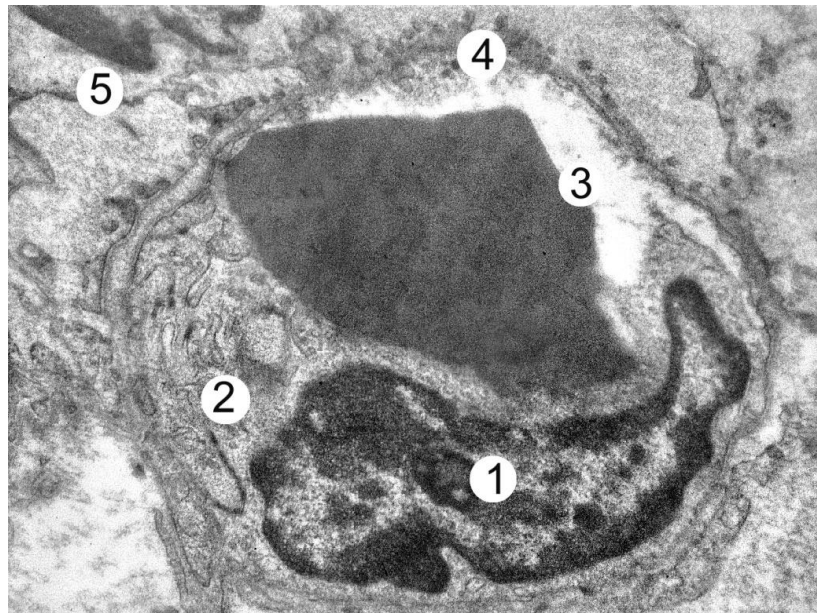
Встановлено, що в стадії ранньої токсемії відбуваються компенсаторні та початкові деструктивні зміни тироцитів в складі фолікулів щитоподібної залози. Субмікроскопічно в окремих великих фолікулах виявляються тироцити, які невисокі за розмірами, плоскі. Ядра клітин подовгастої форми з інвагінаціями каріолеми, яка на окремих ділянках виглядає нечіткою. Перинуклеарний простір нерівномірно розширений, ядерних пор небагато і вони погано контуровані. В каріоплазмі переважає еухроматин, та спостерігаються грудки гетерохроматину, наявні невеликі ядерця. Цитоплазма клітин просвітлена, за рахунок зниженої щільності органел. Більшість мембранних органел виглядають набряклими. Канальці гранулярної ендоплазматичної сітки нерівномірно розширені. Цистерни комплексу Гольджі невеликі за розмірами, деякі вакуолі значно збільшені, міхурців небагато. Кількість мітохондрій в цитоплазмі клітин помірна, однак більшість з них вакуолізовані, з просвітленим матриксом та пошкодженими кристами. Спостерігається невелика кількість рибосом та полісом. Апікальний полюс клітин містить осміофільні лізосоми та вакуолі і пухирці. Мікроворсинки, що утворені плазмолемою верхньої частини клітин невисокі (рис. 3.19).



Умовні позначки: 1 – ядро та 2 – цитоплазма тироцита, 3 – мікропухирці, 4 – мікроворсинки, 5 – колоїд, 6 – елементи сполучної тканини.

Рисунок 3.19 – Ультраструктурні зміни тироцита щитоподібної залози тварини на 7 добу після опіку. Електронограма. Збільшення: x 8 000

Електронномікроскопічні дослідження встановили, що на 7 добу досліду для гемокапілярів щитоподібної залози характерні реактивні зміни, які проявляються розширенням просвітів, кровонаповненням та утворенням стазів. У ендотеліальних клітинах встановлені початкові ознаки деструктивних змін компонентів ядра, та органел. Гіпертрофовані ядра мають округлу форму, в деяких наявні інвагінації каріолеми та нечіткі контури її мембран. Перинуклеарний простір на окремих ділянках значно розширений. Каріоплазма містить переважно еухроматин, проте у частині ядер відмічаються маргінально розташовані грудки гетерохроматину. У навколоядерній зоні розміщені розширені каналці ендоплазматичної сітки, а комплекс Гольджі представлений потовщеними цистернами та великими пухирцями. Для периферичних, цитоплазматичних ділянок ендотеліоцитів характерним було просвітлення, вогнищевий набряк та зменшення кількості піноцитозних пухирців і кавеол, виявлялося мало фенестр, плазмолема з боку люменальної поверхні нерівна, мікроворсинки поодинокі. Базальна мембрана мала нерівномірну товщину, вузькі і потовщені ділянки (рис. 3.20).



Умовні позначки: 1 – ядро та 2 – цитоплазма ендотеліоцита, 3 – еритроцит у просвіті, 4 – стінка капіляра, 5 – тироцит.

Рисунок 3.20 – Субмікроскопічні зміни гемокапіляра щитоподібної залози тварини на 7 добу після опіку. Електронограма. Збільшення: x 8000

Отже, в ранні терміни після експериментальної термічної травми виявлені зміни у структурі щитоподібної залози. В стадії опікового шоку відбуваються зміни пристосувально-компенсаторного характеру з реорганізацією компонентів мікроциркуляторного русла та стінки фолікулів. В стадії ранньої токсемії встановлені значні порушення кровообігу в органі з деструктивними змінами гемокапілярів, тироцитів та компонентів сполучної тканини.

3.3 Особливості макроскопічних, гістологічних, електронномікроскопічних, морфометричних змін у щитоподібній залозі в пізні терміни після термічної травми

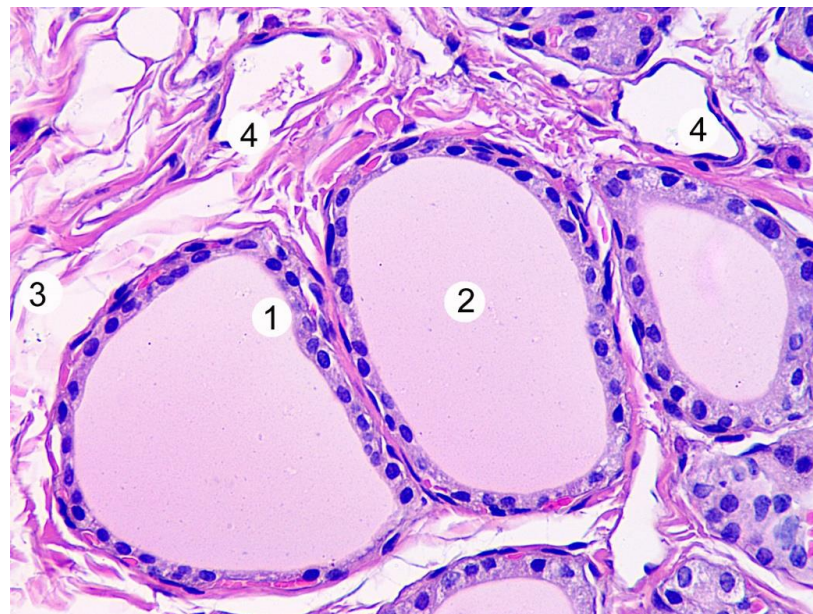
У цьому підрозділі представлені результати проведених досліджень, які стосуються макроскопічних, світлооптичних, ультраструктурних, морфометричних змін структурних компонентів щитоподібної залози білих щурів в пізні терміни після нанесення тяжкої термічної травми.

У стадії пізньої токсемії середнє значення маси щитоподібної залози становило $(23,17 \pm 0,46)$ мг, а відносна маса органу – $(0,0130 \pm 0,0002)$ %, що недостовірно перевищувало показник інтактної групи в 1,04 раза (див. табл. 3.2).

На 14 добу після термічної травми згідно проведених гістологічних досліджень щитоподібної залози дослідних тварин у ній виявлено гетерогенні за формою та розмірами фолікули. Переважають великі перерозтягнуті із щільним, оксифільним колоїдом, в якому відсутні вакуолі резорбції. Їх кількість становить $(37,65 \pm 1,16)$ % та достовірно ($p < 0,001$) перевищує показник інтактної групи тварин в 2,61 раза (див. табл. 3.3). Середнє значення площі таких фолікулів становить $(5554,54 \pm 220,12)$ мкм², площа колоїду достовірно ($p < 0,05$) зростає до $(2463,02 \pm 117,68)$ мкм², що в 1,17 раза перевищує інтактний показник, а

середнє значення площі фолікулярного епітелію достовірно ($p < 0,05$) знижується і дорівнює $(3091,52 \pm 160,74)$ мкм², що складає 0,85 від показника норми. Фолікулярно-колоїдний індекс достовірно ($p < 0,001$) знижується до $1,26 \pm 0,03$, а індекс накопичення колоїду достовірно зростає у 2,08 рази відносно інтактного значення (див. табл. 3.4). Тироцити таких фолікулів мають сплюснену форму та гіперхромні, пікнотично змінені ядра. Виявляється також десквамація тиреотропного епітелію в просвіт фолікула (рис. 3.21, рис. 3.22).

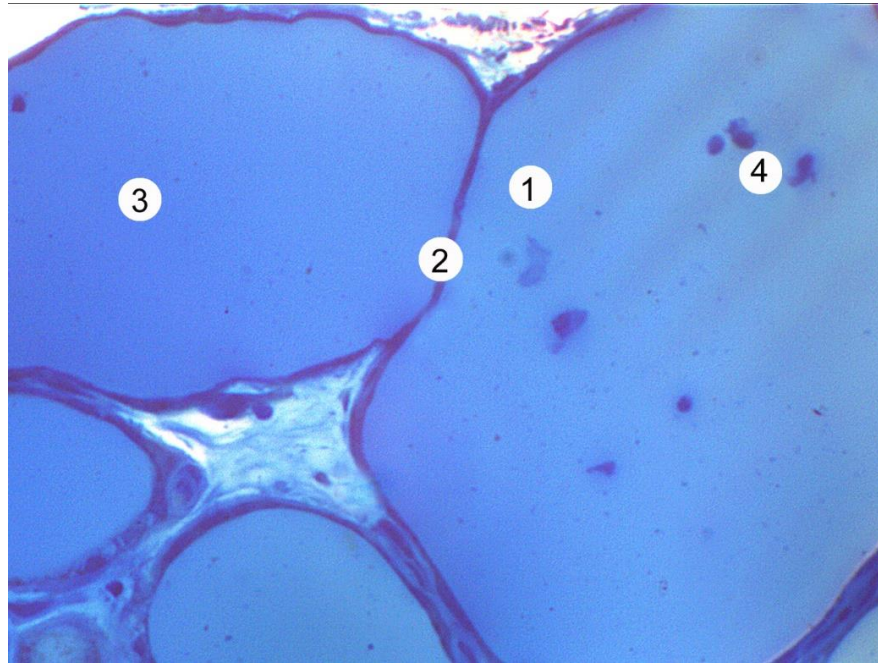
Стінка частини фолікулів вистелена низькопризматичними тироцитами, що мають невеликі інтенсивно базофільно забарвлені овально-витягнуті ядра. Середнє значення висоти тироцитів в цей термін досліду дорівнює $(5,32 \pm 0,19)$ мкм, що в 2,13 рази ($p < 0,001$) менше контрольного значення.



Умовні позначки: 1 – великі, перерозтягнуті фолікули та 2 – колоїд, 3 – перифолікулярна набрякла сполучна тканина, 4 – судини.

Рисунок 3.21 – Мікроскопічні зміни щитоподібної залози через 14 діб після експериментальної термічної травми. Забарвлення гематоксиліном і еозином.

Збільшення: $\times 200$.

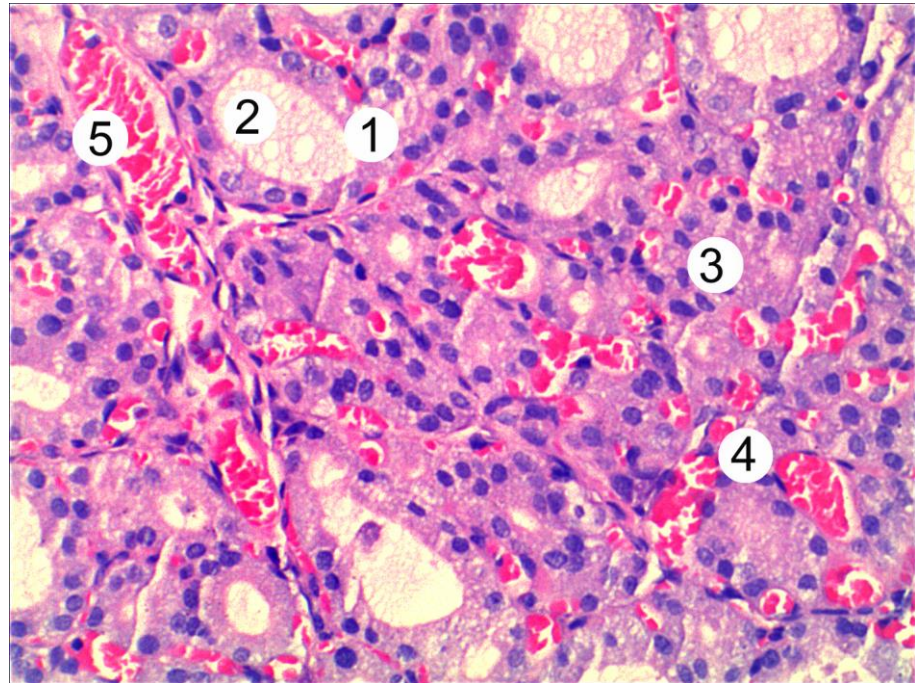


Умовні позначки: 1 – великі, перерозтягнуті фолікули із 2 – плоскими тироцитами в стінці, 3 – колоїд, 4 – десквамовані тироцити в просвіті фолікула.

Рисунок 3.22 – Мікроскопічні зміни щитоподібної залози через 14 діб після експериментальної термічної травми. Напівтонкий зріз. Забарвлення метиленовим синім. Мікрофотографія. Збільшення: x 400.

В центральних ділянках часточок також спостерігаються поодинокі деформовані, середні і малі фолікули, в яких тироцити мають кубічну або призматичну форму, світлу цитоплазму, нормохромні, центрально розташовані ядра. Відсоток середніх та малих фолікулів достовірно ($p < 0,001$) зменшується у порівнянні з інтактною групою відповідно у 1,38 та 1,37 рази. Середнє значення площі середніх фолікулів становить $(3580,13 \pm 167,15)$ мкм², малих $(2225,14 \pm 97,09)$ мкм², що складає 0,96 і 0,95 від інтактних значень. Колоїду в таких фолікулах було небагато, він нещільний і набував дисперсного вигляду, виявлялися чисельні і великі вакуолі резорбції, які інколи зливалися у просвітлені смужки (рис. 3.23). Площа колоїду середнього фолікула дорівнює $(1458,77 \pm 69,73)$ мкм², малого – $(964,06 \pm 43,98)$ мкм², що відповідно в 1,1 та 1,2 рази більше контрольних

значень. Значення площі фолікулярного епітелію середніх фолікулів становить $(2121,36 \pm 102,56)$ мкм², малих – $(1261,08 \pm 59,77)$ мкм², що в 1,13 та 1,23 раза менше інтактних показників.



Умовні позначки: 1 – тироцити, 2 – колоїд, 3 – міжфолікулярні острівці, 4 – розширені капіляри, 5 – венула.

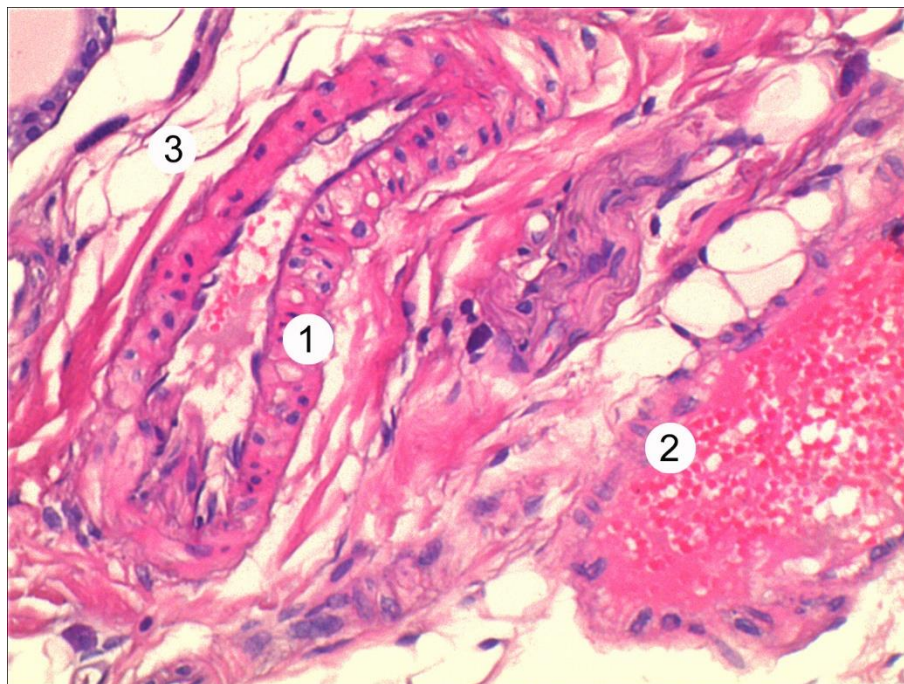
Рисунок 3.23 – Гістологічні зміни центральної ділянки часточки щитоподібної залози через 14 діб після експериментальної термічної травми.

Забарвлення гематоксиліном і еозином. Збільшення: x 200

Прошарки міжфолікулярної, інтерстиційної сполучної тканини помірно набряклі.

В цей термін досліду виявляються зміни судинного та мікроциркуляторного русла, що проявляються повнокров'ям, стазом. Розширенні капіляри щільно оточують фолікули та мають розширені і звужені ділянки їх просвітів. В складі їх стінки наявні гіпертрофовані, набряклі ендотеліоцити, а також ущільнені, пікнотичні. Навколо гемокапілярів визначається значний периваскулярний простір (див. рис. 3.23)

На 14 добу після опіку мікроскопічно встановлено, що в органі наявні екстравазальні скупчення лімфоцитів та лейкоцитарна інфільтрація адвентиції, яка переважає у венозній частині судинного русла. Деструктивні зміни судинної стінки характеризується меншим набряком порівняно із попередніми термінами спостереження, та більш значною деформацією стінки, витонченням або гіпертрофією медії, склерозом адвентиції (рис. 3.24).



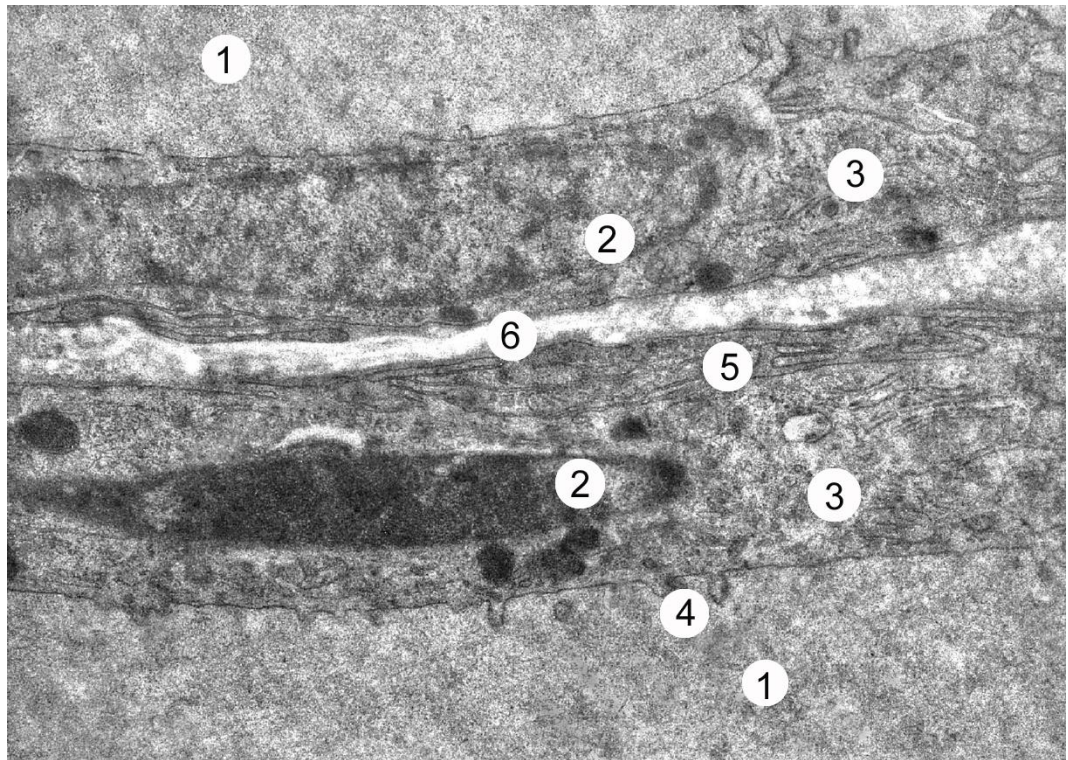
Умовні позначки: 1 – деструкція стінки артерії, 2 – кровонаповнена вена, 3 – набряк і дезорганізація адвентиційної сполучної тканини.

Рисунок 3.24 – Мікроскопічні зміни судин щитоподібної залози білих щурів через 14 діб після опікової травми. Забарвлення гематоксиліном і еозином.

Збільшення: x 400

Субмікроскопічно у збільшених за розмірами фолікулах тироцити мають сплющену форму, погано контуруються межі між клітинами. На їх люменальній поверхні відсутні мікрворсинки. В набряклій, просвітленій цитоплазмі органи нечисельні та значно деструктивно змінені. В плоскій формі ядер наявна електроннопрозора каріоплазма, яка включає невеликі ектопічні ядерця. Зовнішня мембрана каріолеми місцями відшаровується,

збільшуючи перинуклеарний простір. Спостерігаються ділянки конденсованої осміофільної каріоплазми, що знижує чіткість каріолеми. Також зменшується кількість ядерних пор. На поверхні фрагментованих та потовщених каналців гранулярної ендоплазматичної сітки мало рибосом, а також вільних рибосом та полісом у цитоплазмі клітин. Розширення і деформація каналців гранулярної ендоплазматичної сітки призводить до утворення великих порожнин неправильної форми, обмежених мембранами, що нечітко контуруються (рис. 3.25).

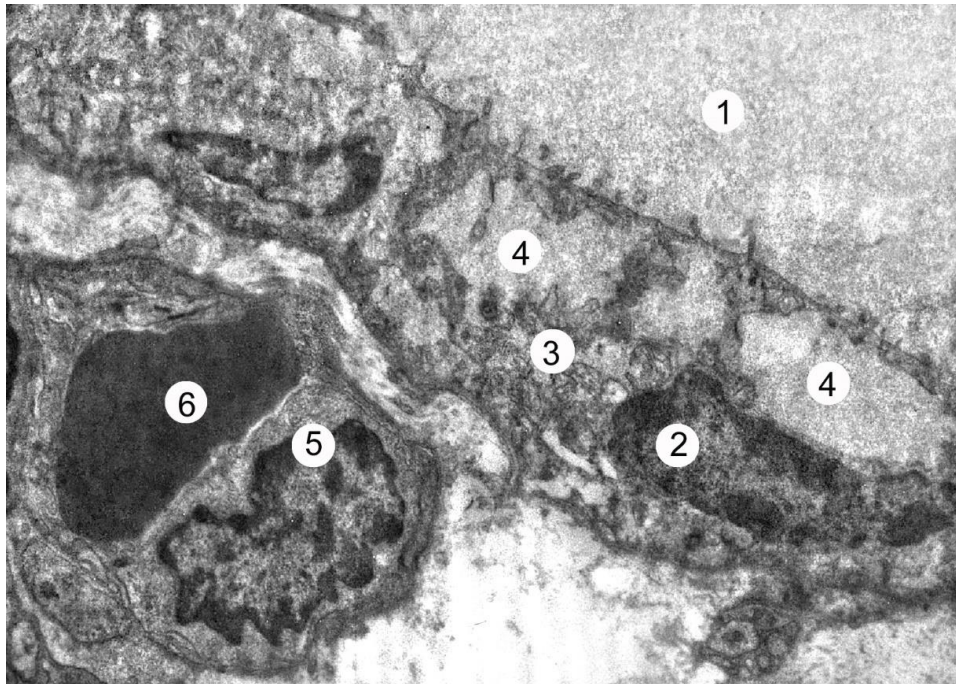


Умовні позначки: 1 – просвіт фолікула із щільним колоїдом, 2 – плоске ядро і 3 – цитоплазма тироцита, 4 – поодинокі мікрроворсинки на апікальній поверхні клітин, 5 – розгалуження базальної поверхні тироцита, 6 – базальна мембрана.

Рисунок 3.25 – Субмікроскопічна організація стінки фолікулів щитоподібної залози через 14 діб після експериментальної термічної травми.

Електронограма. Збільшення: x 9 000

Цистерни комплексу Гольджі вогнищево розширюються або навпаки значно звужуються, збільшується їхня протяжність. Наявні, первинні і вторинні лізосоми, які вільно розташовані в цитоплазмі так і поблизу комплексу Гольджі. Пошкодження мітохондрій супроводжується значним просвітленням матриксу. Невелика кількість крист міститься в набряклих електроннопрозорих мітохондріях. Також спостерігаються неправильної форми мітохондрії з нерівними контурами зовнішніх мембран, які можуть бути частково зруйновані. Окремі мітохондрії мають вигляд крупних вакуолей. В цитоплазмі клітин виявляється незначна кількість апікальної зернистості і виявляються великі неправильної форми вакуолеподібні структури заповнені колоїдом (рис. 3.26).



Умовні позначки: 1 – просвіт фолікула з колоїдом, 2 – осміофільне, сплющене ядро і 3 – цитоплазма тироцита, 4 – великі вакуолеподібні структури, 5 – ендотеліоцит, 6 – еритроцит в просвіті капіляра.

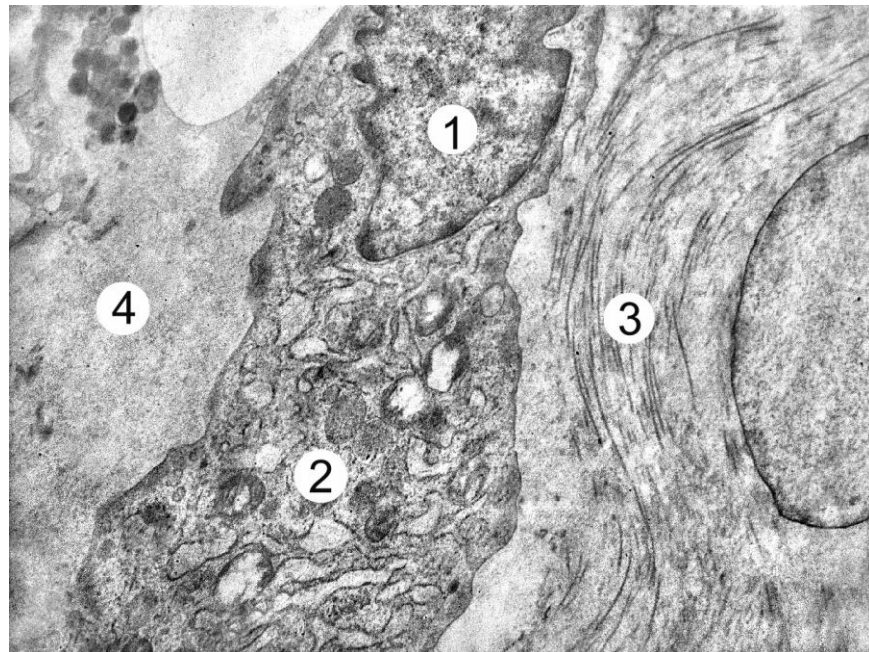
Рисунок 3.26 – Субмікроскопічна організація щитоподібної залози через 14 діб після експериментальної термічної травми. Електронограма.

Збільшення: x 7 000

Потреба в інтенсифікації обмінних процесів ураженого організму обумовлює активацію роботи синтетичного апарату тироцитів:

розширюються каналці та цистерни гранулярної ендоплазматичної сітки, які зосереджені в базальному полюсі, чисельні полісоми, мітохондрії мають чітко контуровані кристи. Мембрани базальної частини тироцитів утворюють своєрідний лабіринт розгалужень, що є компенсаторно-приспосуваними змінами для забезпечення виведення гормону (див рис. 3.26).

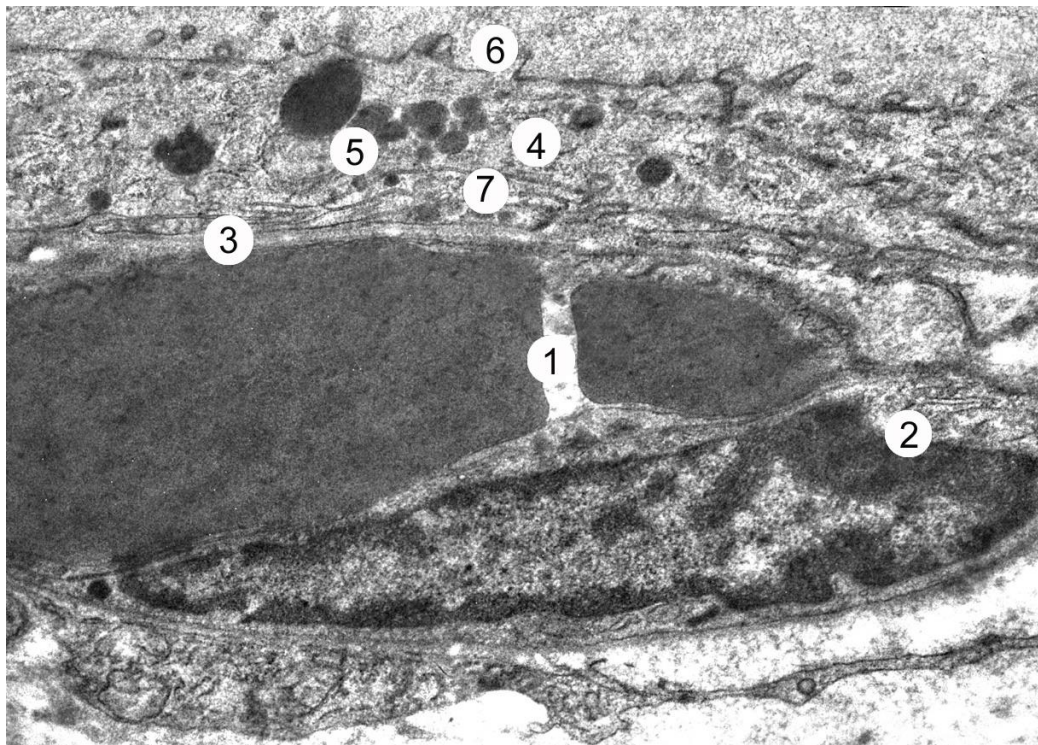
Встановлено, що на окремих ділянках у фолікулах тироцити не прилягають щільно до стінки гемокапілярів, а відокремлені від них прошарками сполучної тканини. Сполучнотканинна смужка, виглядає набряклою, має електронно-світлий аморфний компонент і окремі колагенові фібрили. На субмікроскопічному рівні фібробласти у цих ділянках мають добре розвинені органи білкового синтезу. Канальці гранулярної ендоплазматичної сітки та цистерни комплексу Гольджі помірно розширені, матрикс більшості мітохондрій просвітлений, з порушеною структурою крист. У каріоплазмі ядра фібробластів наявний переважно еухроматин, а гетерохроматин вузькою смужкою розташований біля каріолеми (рис. 3.27).



Умовні позначки: 1 – ядро і 2 – цитоплазма фібробласта, 3 – фібрили, 4 – аморфний компонент

Рисунок 3.27– Ультраструктурні зміни щитоподібної залози на 14 добу після опікової травми. Електронограма. Збільшення: x 7 000

Змінюється ультраструктурна організація кровоносних капілярів. Більшість з них мають широкі просвіти заповнені еритроцитами. Ендотеліоцити значно змінені, їх ядра пікнотичні, вони мають видовжену форму та глибокі інвагінації каріолеми. Перинуклеарний простір між мембранами каріолеми погано виражений. Зростає вміст конденсованого гетерохроматину, він утворює великі осміофільні скупчення. В цитоплазмі мало органел і піноцитозних пухирців, їх плазмолема люменальної поверхні нерівна і мікрворсинки поодинокі. У цитоплазматичних витончених ділянках спостерігається небагато фенестр. Такі гемокапіляри обмежені вузькими базальними мембранами (рис. 3.28).



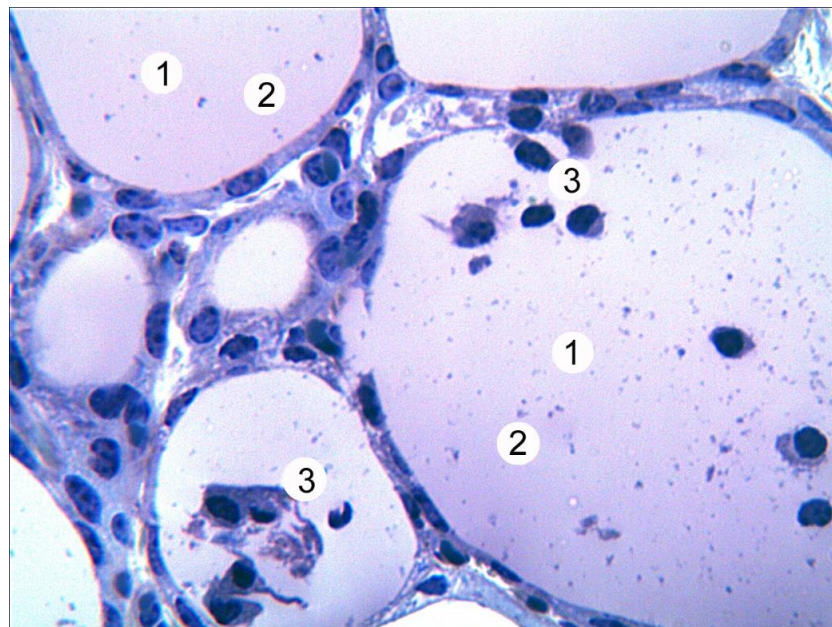
Умовні позначки: 1 – просвіт капіляра з еритроцитами, 2 – ендотеліоцит, 3 – базальна мембрана капіляра, 4 – цитоплазма тироцитів плоскої форми, 5 – первинні та вторинні лізосоми, 6 – мікрворсинки на апікальній поверхні клітин, 7 – розгалуження базальної поверхні тироцитів.

Рисунок 3.28 – Субмікроскопічна організація стінки фолікула щитоподібної залози через 14 діб після експериментальної термічної травми.

Електронограма. Збільшення: x 12 000

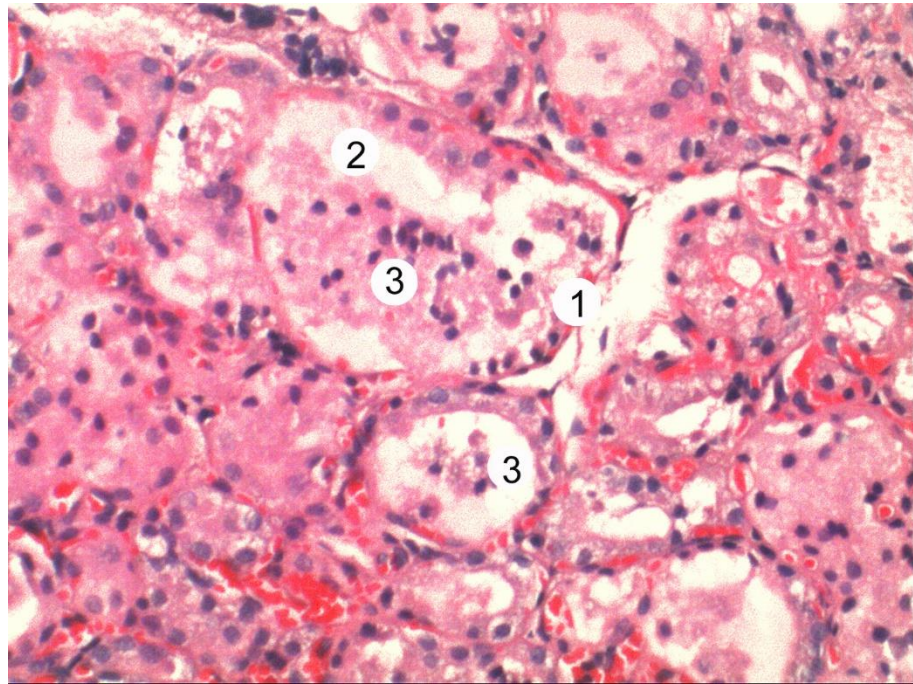
У стадії септикотоксемії макроскопічно спостерігали неоднорідність кольору органу: поміж світло-коричневого, подекуди проглядалися ділянки білуватого забарвлення. Маса органу в цей термін досліджу становила $(22,05 \pm 0,18)$ мг, а відносна маса $(0,0130 \pm 0,0001)$ %, що недостовірно перевищує показник норми (див. табл. 3.2).

Проведені гістологічні дослідження щитоподібної залози на 21 добу після опіку виявили деструктивно-дегенеративні зміни фолікулів, тиреоїдного епітелію, судин та строми. В часточках органу переважають великі, неправильної форми перерозтягнуті фолікули. Їх відсоток становить $53,50 \pm 2,79$, що з високою достовірністю ($p < 0,001$) перевищує показник норми у 3,70 рази (див. табл. 3.3). Такі фолікули містять щільний колоїд, площа якого достовірно ($p < 0,05$) більша у 1,21 рази, ніж у тварин першої групи (див. табл. 3.4). У просвіті великих фолікулів спостерігаються десквамовані, деструктивно змінені клітини. Тироцити в складі стінки мають плоску форму, їх цитоплазма гомогенна, ядра пікнотичні, гіперхромні (рис. 3.29, 3.30).



Умовні позначки: 1 – великі фолікули із 2 – колоїд, 3 – десквамовані тироцити в просвіті фолікулів.

Рисунок 3.29 – Мікроскопічні зміни щитоподібної залози через 21 добу після експериментальної термічної травми. Напівтонкий зріз. Забарвлення метиленовим синім. Мікрофотографія. Збільшення: $\times 400$.



Умовні позначки: 1 – фолікули із деструктивно зміненими тироцитами в складі стінки, 2 колоїд, 3 – десквамовані тироцити.

Рисунок 3.30 – Гістологічні зміни щитоподібної залози через 21 добу після експериментальної термічної травми. Забарвлення гематоксиліном і еозином.

Збільшення: x 200

Середнє значення висоти тироцитів на 21 добу експерименту становить $(3,45 \pm 0,12)$ мкм, що в 3,31 раза ($p < 0,001$) менше за аналогічний показник норми (див. табл. 3.4).

Поодинокі в центральних ділянках часточок визначаються зміненої форми, малі і середні фолікули, які мають нечіткі межі, епітелій яких кубічний або призматичний. Їх відсоткове значення у складі органу майже однакове та становить $21,18 \pm 0,97$ для малих та $25,32 \pm 1,30$ для великих, що достовірно ($p < 0,001$) нижче показника норми (див. табл. 3.3). Ендокриноцити набряклі, дегенеративно, дистрофічно змінені, ядра гіперхромні. Колоїд в таких фолікулах нещільний, спостерігаються чисельні вакуолі резорбції, інколи в таких фолікулах колоїд відсутній. Площа колоїду для малих та середніх фолікулів достовірно більша відповідно у 1,29 ($p < 0,001$) та 1,19 ($p < 0,05$) раза, ніж у тварин першої експериментальної групи (див. табл. 3.4).

Для всіх типів фолікулів характерним було достовірне ($p < 0,001$) зростання індексу накопичення колоїду та, в той же час достовірне ($p < 0,001$) зниження фолікулярно-колоїдного індексу порівняно з інтактною групою тварин (див. табл. 3.4).

Інтерстиційна, міжфолікулярна сполучна тканина набрякла, виявляються гістолейкоцитарні інфільтрати та розростання колагенових волокон.

В стадії септикотоксемії за допомогою ін'єкційного методу встановлено значні ділянки звуження і спазмування компонентів мікроциркуляторного русла, що зумовлює наявність на просвітлених препаратах ділянок у кровоносних судинах органу, що незаповнені коларголом. Також наявні чисельні петлі та сплутаність дрібних судин між собою (рис. 3.31).

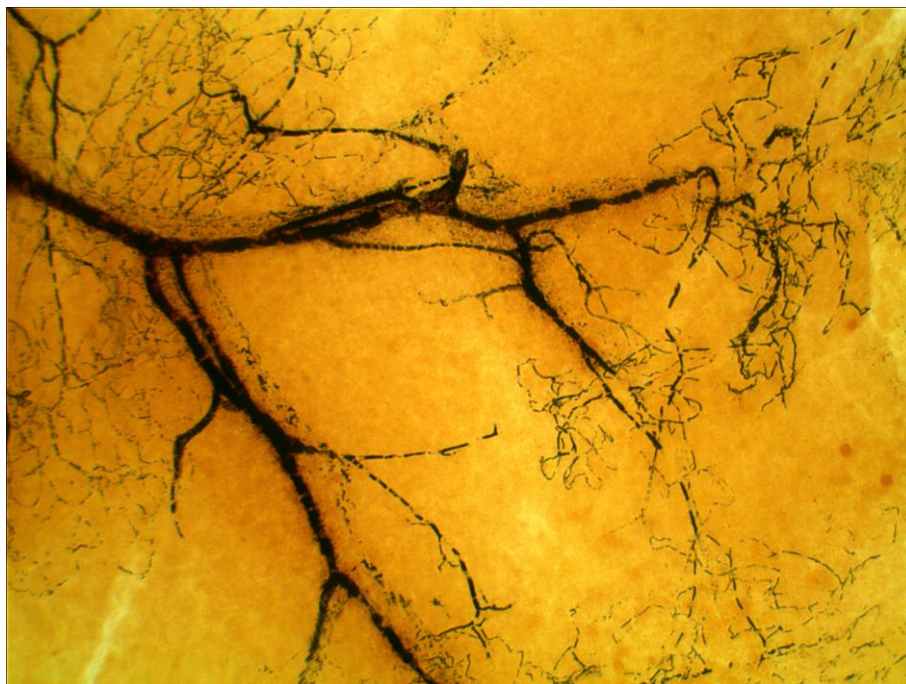
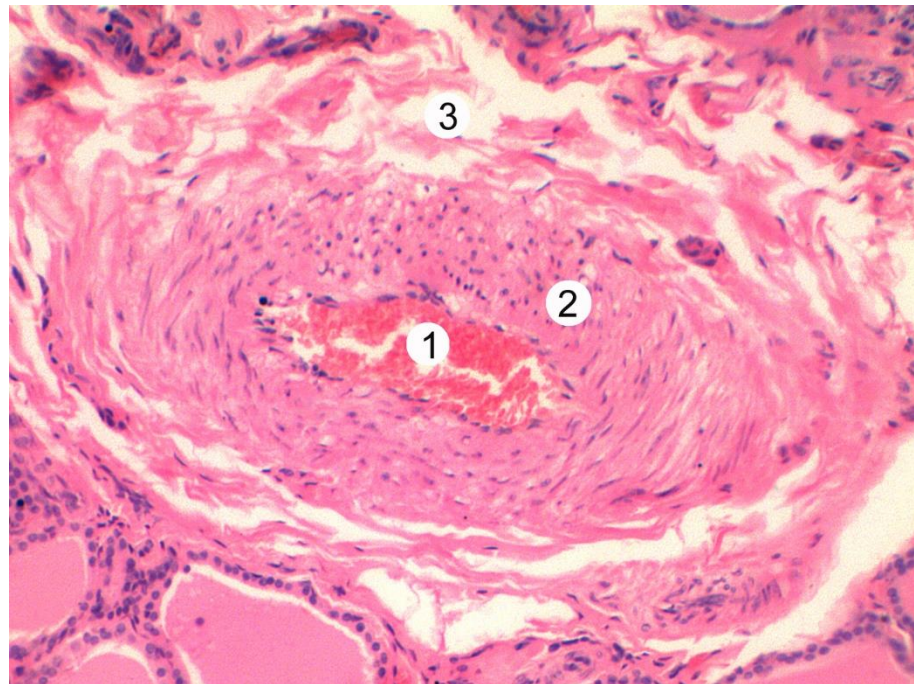


Рисунок 3.31 – Судини мікроциркуляторного русла щитоподібної залози тварини через 21 добу після експериментальної термічної травми. Ін'єкція судин коларголом. Збільшення: $\times 100$

Гістологічно на 21 добу після опікового ураження кровонаповнення судин помірно, більшість судин спазмовані, їх стінки значно деструктивно змінені, що проявляється потовщенням, лейкоцитарною інфільтрацією стінки та значним склерозом інтими, медії і адвентиції із повною облітерацією просвіту (рис. 3.32).



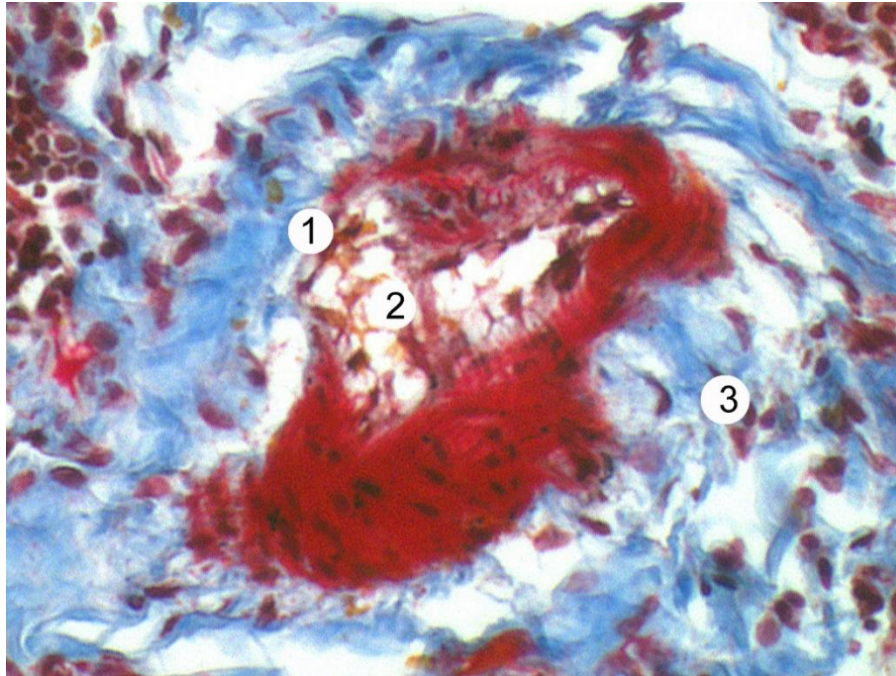
Умовні позначки: 1 – кровонаповнений просвіт артерії, 2 – гіпертрофія медії, 3 – набряк і дезорганізація адвентиційної оболонки.

Рисунок 3.32 – Мікроскопічні зміни артерії щитоподібної залози тварин через 21 добу після термічної травми. Забарвлення гематоксиліном і еозином.

Збільшення: x 200

Малі судини і судини гемомікроциркуляторного русла гетерогенні за своїми змінами. Для більшості судин мікроциркуляторного русла характерне кровонаповнення, стази, тромби із пошкодженням ендотелію та базальної мембрани. В просвітах частини із них виявляються змішані тромби та складжені еритроцитів. У м'язовій оболонці стінки також наявний набряк гладком'язових клітин, їх гомогенізація або атрофія. Деградація інтими та

медії супроводжується склерозом адвентиції усіх судин, як артеріального так і венозного русла органу із редукцією частини гемо капілярів (рис. 3.33).

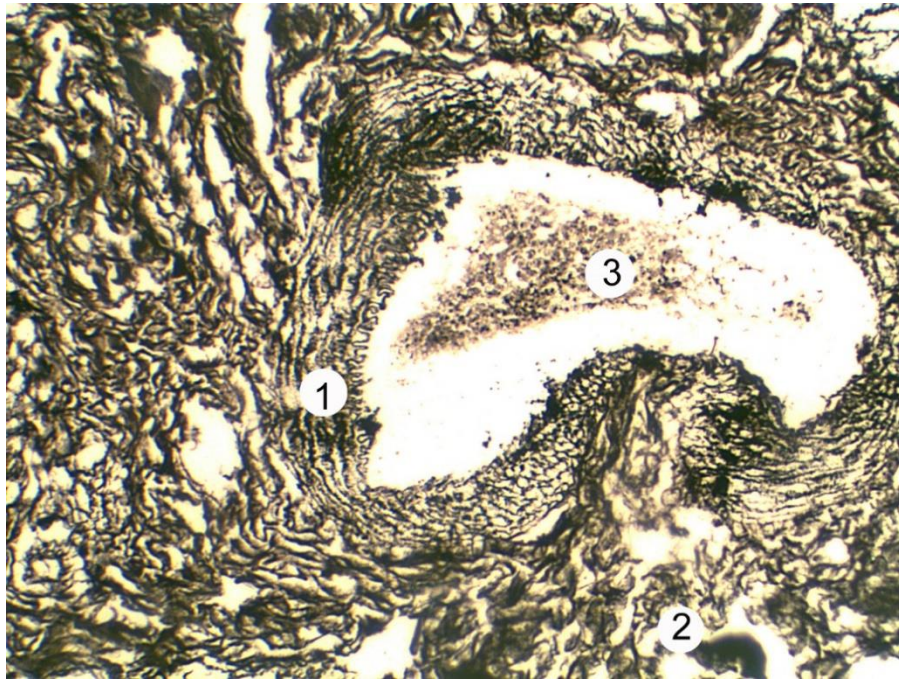


Умовні позначки: 1 – деструкція стінки артерії малого калібру, 2 – звужений та нечітко контурований просвіт, 3 – фіброз адвентиції.

Рисунок 3.33 – Мікроскопічні зміни артерії малого калібру щитоподібної залози тварин через 21 добу після термічної травми. Забарвлення методом MSB (ОКГ). Збільшення: x 200

Така реорганізація супроводжується набряком та розволокненням адвентиційної оболонки. В цей термін досліду виявляються значні склеротичні зміни адвентиції судин, вони також наявні і в м'язовій оболонці та інтимі (рис. 3.34).

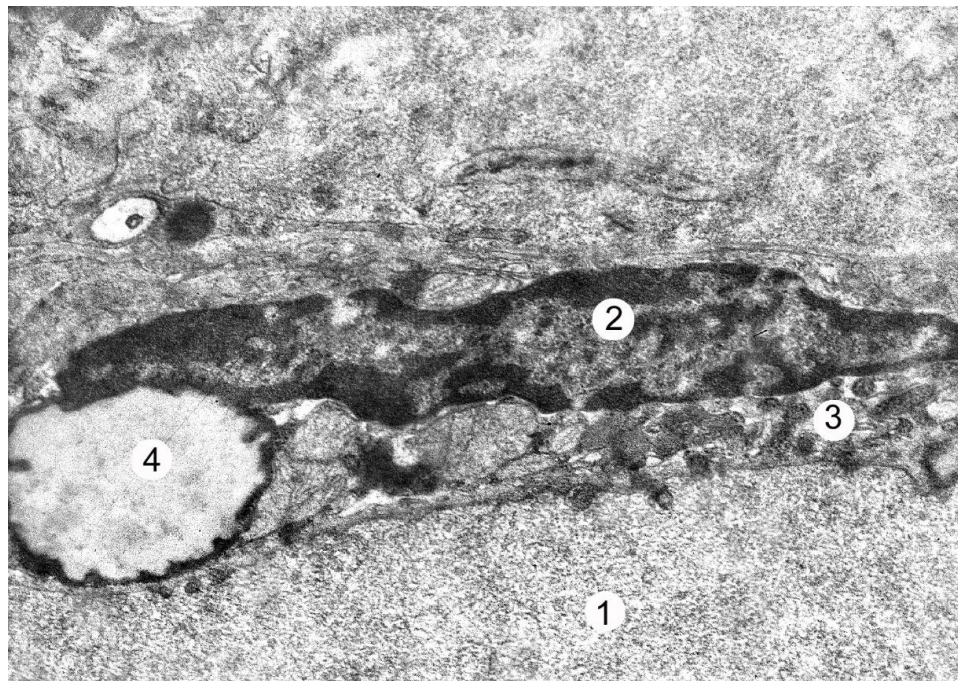
Субмікроскопічно в цей термін досліду, в дистрофічно змінених тироцитах виявляються видовженої форми ущільнені, пікнотичні, осміофільні, з нечіткими контурами каріолеми ядра, в яких вогнищево розширені перинуклеарні простори (рис. 3.35).



Умовні позначки: 1 – Дезорганізація (набряк, розволокнення) ретикулярних та 2 – колагенових волокон стінки артерії, 3 – просвіт судини.

Рисунок 3.34 – Мікроскопічний стан щитоподібної залози тварини при імпрегнації солями срібла на 21 добу після опікової травми.

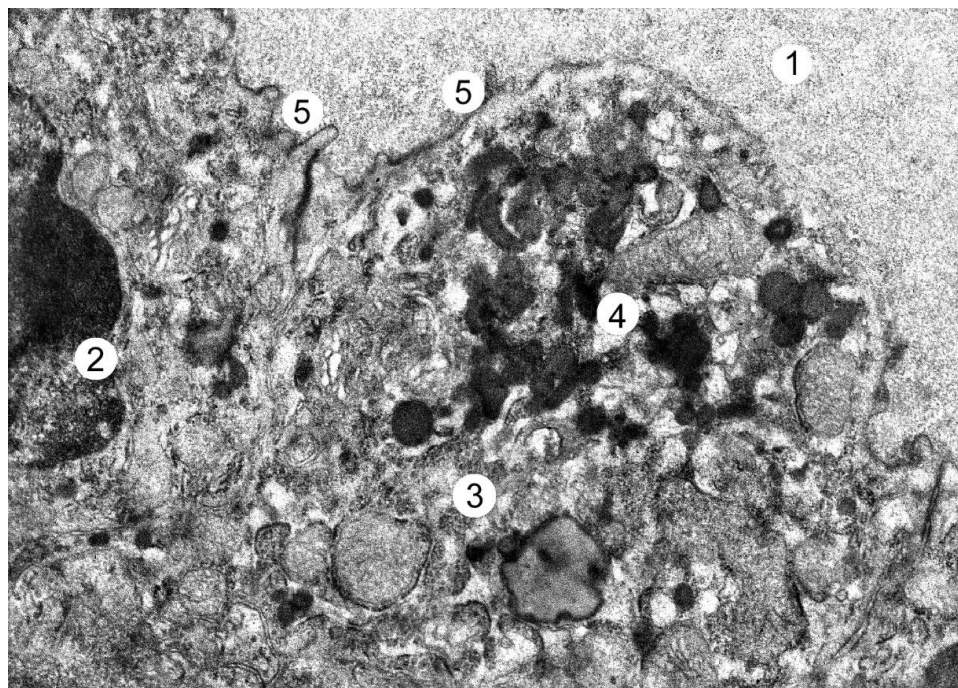
Метод Гордона-Світса. Збільшення: x 200.



Умовні позначки: 1 – просвіт фолікула із колоїдом, 2 – осміофільне, сплющене ядро і 3 – цитоплазма тироцита, 4 – велика вакуолеподібна структура.

Рисунок 3.35 – Субмікроскопічні зміни щитоподібної залози через 21 добу після термічної травми. Електронограма. Збільшення: x 12000.

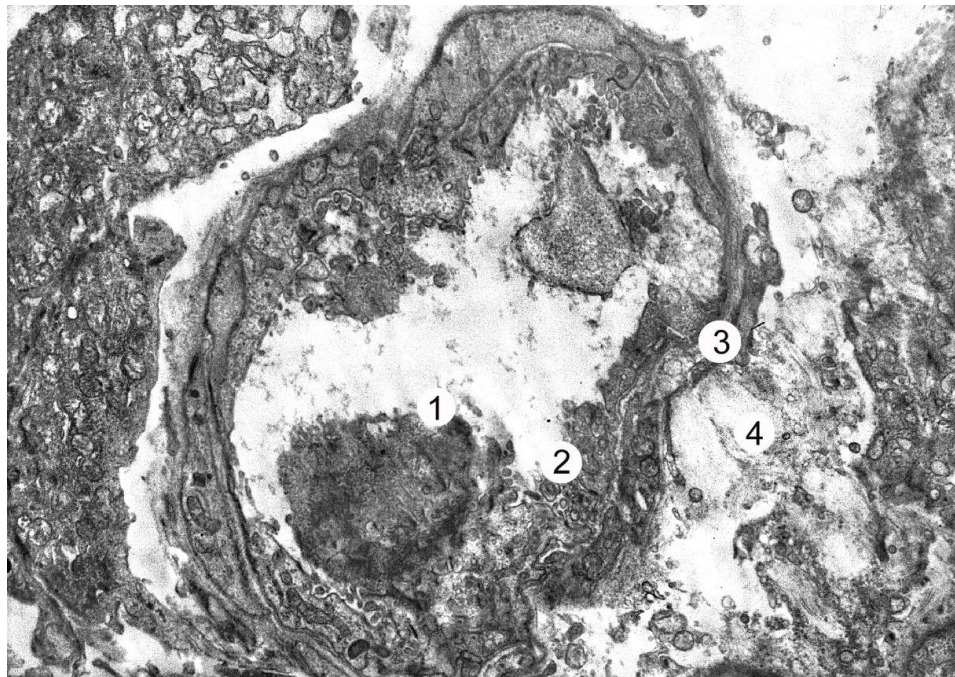
Для цитоплазми таких тироцитів характерний значний внутрішньоклітинний набряк та порушення цілісності більшості мембранних органел. Наявна вакуолізація мітохондрій і лізис їх крист. Характерним є значне розширення і фрагментація каналців ендоплазматичної сітки, цистерн комплексу Гольджі внаслідок цього відбувається утворення різних розмірів вакуолеподібних структур. В цитоплазмі спостерігається значна кількість осміофільних первинних і вторинних лізосом, що імовірно пов'язано із підвищенням резорбції колоїду та в більшій мірі із аутофагоцитозом пошкоджених, дегенеративно змінених органел. На апікальній поверхні клітин мікроборсинки практично відсутні (рис. 3.36).



Умовні позначки: 1 – просвіт фолікула із щільним колоїдом, 2 – фрагмент ядра, 3 – цитоплазма тироцита, 4 – чисельні осміофільні лізосоми, 5 – поодинокі мікроборсинки на апікальній поверхні.

Рисунок 3.36 – Ультраструктурні зміни тироцитів щитоподібної залози через 21 добу після експериментальної термічної травми. Електронна мікрофотографія. Збільшення: x 12 000

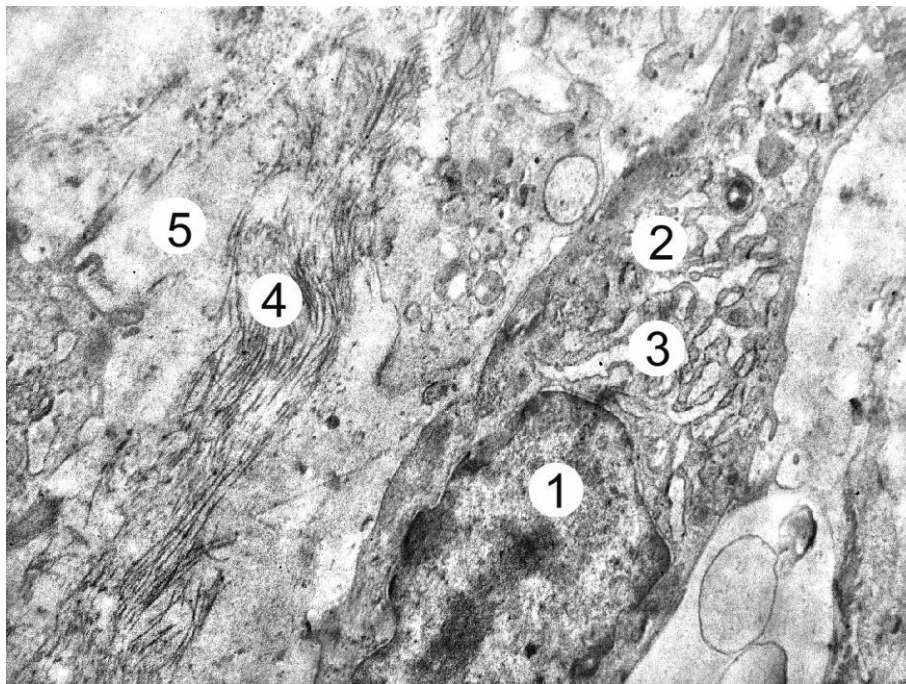
Субмікроскопічно виявляються значні деструктивно-дистрофічні пошкодження структурних компонентів стінки гемокапілярів щитоподібної залози. Виявлялися судини, в яких просвіти звужені, як за рахунок набряку цитоплазми ендотеліоцитів, так і за рахунок периваскулярного набряку. Ядра ендотеліальних клітин осміюфільні, пікнотично змінені, в них переважає гетерохроматин. У набряклій, просвітленій цитоплазмі виявлялося мало мікропіноцитозних пухирців та кавеол, мікроворсинки були також поодинокі. Визначається фрагментація мембран каналців ендоплазматичної сітки, та деструкція мітохондрій. Базальна мембрана нерівномірної товщини, має гомогенні, осміюфільні ділянки, які нечітко контуровані. Перицити в складі стінки гемокапілярів також деструктивно змінені, це проявлялося пікнозом ядер, просвітленням і набряком цитоплазми, пошкодженням органел, нечіткими контурами плазмолемми (рис. 3.37).



Умовні позначки: 1 – просвіт капіляра із фрагментами зруйнованих клітин, 2 – деструкція ендотелію, 3 – базальна мембрана, 4 – сполучна тканина.

Рисунок 3.37 – Ультраструктурні зміни гемокапіляра щитоподібної залози через 21 добу після експериментальної термічної травми. Електронна мікрофотографія. Збільшення: х 6 000.

В стадії септикотоксемії спостерігається і значне розростання сполучної тканини органу, що на ультраструктурному рівні проявляється у наявності значної кількості функціонально-активних фіброblastів та численних колагенових фібрил поблизу них. Ядра фіброblastів містять в основному еухроматин, у цитоплазмі наявні помірно розширені каналні гранулярної ендоплазматичної сітки, цистерни комплексу Гольджі та мітохондрії (рис. 3.38).



Умовні позначки: 1 – ядро і 2 – цитоплазма фіброblastа з 3 – численними каналцями гранулярної ендоплазматичної сітки, 4 – фібрили, 5 – аморфний компонент

Рисунок 3.38 – Ультраструктурні зміни фіброblastа сполучної тканини щитоподібної залози на 21 добу після опікової травми. Електронограма.

Збільшення: $\times 7\ 000$

Таким чином, в стадіях пізньої токсемії та септикотоксемії після опікової травми (14 та 21 доби дослідження) наявний розвиток глибоких деструктивних змін тироцитів, судин органу, розростання прошарків сполучної тканини стромы органу.

3.4 Показники вмісту гормонів гіпофізарно-тиреоїдної системи та біохімічні показники ендогенної інтоксикації білих щурів в динаміці після експериментальної термічної травми

Результати дослідження, що отримані за допомогою імуноферментного методу, показали, що через добу після опіку рівень Т3 знизився до 65,9 % від початкового рівня, а через 7 діб – до 70,7 %. В наступні терміни спостереження зниження рівня Т3 дещо сповільнилось. Так, через 14 діб опікової травми – 77,7 %, а через 21 добу – 83,5 % ($p < 0,001$) (табл. 3.5).

Таблиця 3.5 – Зміна рівня тиреотропного гормону, тироксину та трийодтироніну за умов опіку ($M \pm m$).

Етап дослідження	Показник		
	Т3, нмоль/л	Т4, нмоль/л	ТТГ, мкМО/мл
Контроль	1,88 ± 0,13	41,15 ± 1,56	0,124 ± 0,01
1 доба	0,64 ± 0,04***	39,61 ± 1,23	1,239 ± 0,052***
7 доба	0,55 ± 0,03***	33,48 ± 1,34*	1,406 ± 0,071***
14 доба	0,42 ± 0,02***	20,39 ± 0,61***	2,108 ± 0,101***
21 доба	0,31 ± 0,01***	16,44 ± 0,59***	2,528 ± 0,116***
Примітка. * - величини, які статистично достовірно відрізняються від аналогічних показників у контрольній групі тварин (1. * - $p < 0,05$; 2. ** - $p < 0,01$; 3. *** - $p < 0,001$).			

Концентрація тироксину знижувалась поступово. Так, через добу після змодельованого опіку вона складала (41,15 ± 1,56 нмоль/л) і практично не відрізнялася від аналогічного показника у групі інтактних тварин.

Подальше достовірне зниження відбувалося прямолінійно: через 7 діб після опікової травми рівень тироксину знижувався на 18,6 % від вихідної величини, а на 14 та 21 доби експерименту даний показник знижувався на 50,4 % ($p < 0,001$) та 60,1 % ($p < 0,001$) відповідно порівняно з показником групи практично здорових тварин.

Дослідження концентрації ТТГ теж показало значні зміни. Вже через добу після змодельованого опіку даний показник достовірно зростав у 9,9 рази порівняно з відповідним показником у групі контрольних тварин. Подальше спостереження за рівнем ТТГ показало його стабільне зростання впродовж 7, 14 та 21 діб спостереження у 11,3; 17,1 та у 20,4 рази відповідно ($p < 0,001$ для всіх показників).

Таким чином, до 21 доби після опікової травми концентрація трийодтироніну достовірно знижувалась майже в 6,0 разів порівняно з вихідним рівнем. Концентрація тироксину, як більш повільно реагуючого гормону, достовірно знижувалось в 2,5 рази, що співпадає з низкою результатів досліджень, які свідчать про гіпофункцію щитовидної залози в умовах опікової травми

Можна припустити, різке падіння концентрації як Т4, так і Т3 є наслідком підвищеної конверсії Т4 в Т3, що також не суперечить існуючим літературним даним

Також низька концентрація гормонів ЩЗ може спостерігатись при порушенні венозного відтоку, при якому порушується їх надходження до основного кровоносного русла.

Біохімічний аналіз периферійної крові тварин з термічною опіковою травмою показав, що в динаміці експерименту відбувається зростання рівня ендогенної інтоксикації, а це, в свою чергу, сприяє морфологічним змінам структурних компонентів щитоподібної залози.

Встановлено, що на 1 та 7 доби після експериментальної термічної травми еритроцитарний індекс інтоксикації достовірно ($p < 0,001$) зростає до $(67,24 \pm 2,04) \%$ та $(80,33 \pm 2,05) \%$ відповідно, що перевищує показники інтактної групи тварин відповідно у 1,24 та у 1,48 рази ($p < 0,001$) (табл. 3.6).

На 14 добу біохімічно зафіксовано пікове значення ЕІ ($87,92 \pm 2,41$) %, який перевищував показник норми у 1,62 рази ($p < 0,001$), а на 21 добу досліду

встановлено його зниження до $(78,04 \pm 2,17)$ %, проте він перевищував показник інтактної групи в 1,44 раза ($p < 0,001$).

Визначали також вміст молекул середньої маси, а саме MCM_1 (низькомолекулярної фракції) та MCM_2 (високомолекулярної фракції).

В динаміці експерименту достовірно ($p < 0,001$) зросла і концентрація молекул середньої маси у плазмі крові. Максимальні значення їх вмісту ($0,147 \pm 0,003$) біохімічно зафіксовані у стадії пізньої токсемії з достовірним ($p < 0,001$) перевищенням показника норми у 1,60 раза (табл. 3.6).

Таблиця 3.6 – Зміни аналітичних показників ендотоксемії в динаміці перебігу опікової травми ($M \pm m$)

Показник	Інтактні	Терміни спостереження			
		1 доба	7 доба	14 доба	21 доба
ЕП, %	$54,11 \pm 1,93$	$67,24 \pm 2,04^{***}$	$80,33 \pm 2,05^{***}$	$87,92 \pm 2,41^{***}$	$78,04 \pm 2,17^{***}$
МСМ (загальна), ум. од.	$0,092 \pm 0,002$	$0,109 \pm 0,003^{***}$	$0,132 \pm 0,006^{***}$	$0,147 \pm 0,003^{***}$	$0,131 \pm 0,002^{***}$
MCM_1	$0,053 \pm 0,002$	$0,062 \pm 0,002^{***}$	$0,076 \pm 0,001^{***}$	$0,084 \pm 0,002^{***}$	$0,074 \pm 0,001^{***}$
MCM_2	$0,039 \pm 0,001$	$0,047 \pm 0,001^{***}$	$0,056 \pm 0,002^{***}$	$0,063 \pm 0,002^{***}$	$0,057 \pm 0,001^{***}$

Примітка: Зірочкою позначено величини, які статистично достовірно відрізняються від показників тварин інтактної групи (***) – $p < 0,001$.

З врахуванням вище описаних результатів встановлено, що у ранні терміни після опікової травми шкіри (1–7 доби досліду) структурні зміни у щитоподібній залозі білих щурів мають пристосувально-компенсаторний характер та супроводжуються деструкцією епітеліальних клітин органу. На

пізніх етапах опікової травми (14 та 21 доби дослідю) на фоні зростання показників ендогенної інтоксикації наявний розвиток глибоких деструктивних змін тироцитів, судин органу, розростання прошарків сполучної тканини, порушення синтезу та виділення гормонів.

Ступінь структурних змін у щитоподібній залозі, зміни масометричних, макрометричних і морфометричних показників залежать від терміну дослідю та зростання рівня ендогенної інтоксикації.

Результати досліджень, що висвітлені в цьому розділі служать контролем та необхідні для порівняння з даними, які будуть отримані при дослідженні морфофункціональних змін компонентів щитоподібної залози при опіковій травмі шкіри із застосуванням ксенодермального субстрату.

Результати даного розділу висвітлені у наукових публікаціях [39, 40, 41, 42, 44, 46, 47, 78, 79, 177].

РОЗДІЛ 4

МОРФОЛОГІЧНИЙ СТАН ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ТВАРИН ЗА УМОВ ЗАСТОСУВАННЯ СУБСТРАТУ КСЕНОШКІРИ ПІСЛЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ТЕРМІЧНОЇ ТРАВМИ

4.1 Макроскопічні, гістологічні, морфометричні зміни щитоподібної залози в ранній термін після термічної травми за умов корекції

У цьому підрозділі представлені результати досліджень макроскопічних, гістологічних, електронномікроскопічних, морфометричних змін структурних компонентів щитоподібної залози білих щурів в динаміці після термічної травми при застосуванні субстрату ксеношкіри.

Макроскопічні дослідження щитоподібної залози тварин, яким була проведена рання некректомія пошкоджених ділянок шкіри з подальшим закриттям рани подрібненим субстратом ліофілізованої ксеношкіри, показали, що на 7 добу орган має коричневе забарвлення, візуально дещо збільшений в об'ємі, займає нормальне анатомічне положення. Масометрично досліджено, що відносна маса органу становить $(0,0126 \pm 0,001) \%$ (див. табл. 4.1).

На 7 добу досліду за умов застосування коригуючого чинника у щитоподібній залозі спостерігається домінування середніх за розміром фолікулів. Їх кількість становить $(47,17 \pm 1,15) \%$, що достовірно не відрізняється від показника норми, проте статистично значуще ($p < 0,05$) перевищує показник контрольної групи тварин. Кількість великих фолікулів складає $(21,42 \pm 0,78) \%$, що достовірно ($p < 0,001$) більше за показник першої дослідної групи у 1,48 раза, а малих – $(31,41 \pm 1,67) \%$, що достовірно ($p < 0,01$) менше за інтактний параметр у 1,22 раза (табл. 4.2).

Таблиця 4.1 – Масометричні показники щитоподібної залози білих щурів у нормі та в динаміці після термічної травми шкіри за умов корекції ($M \pm m$)

Показник	Термін			
	Інтактні	7 доба	14 доба	21 доба
Маса тіла, г	193,4 ± 6,3	191,2 ± 7,9	189,5 ± 5,8	187,8 ± 6,1*
Маса ЩЗ, мг	24,18 ± 0,24	24,11 ± 0,54	23,57 ± 0,63	23,92 ± 0,48
Відносна маса ЩЗ, %	0,0125 ± 0,0001	0,0126 ± 0,0001	0,0124 ± 0,0002	0,0127 ± 0,0001

Примітка. Зірочкою позначено величини, які статистично достовірно відрізняються від показників тварин інтактної групи (* – $p < 0,05$).

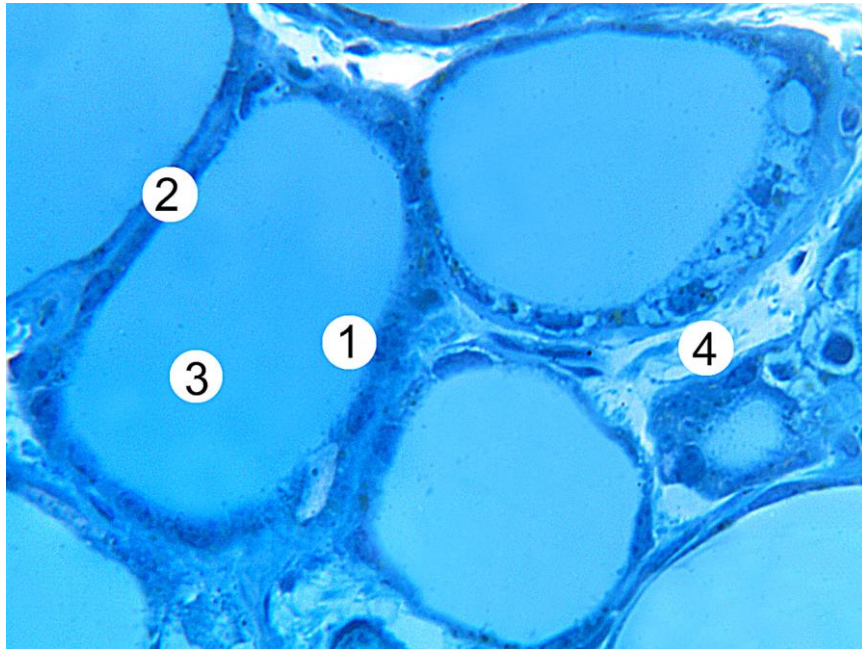
Таблиця 4.2 – Співвідношення різних типів фолікулів у щитоподібній залозі інтактних тварин та тварин з опіковою травмою за умов корекції ($M \pm m$)

Тип фолікула	Інтактні	Корекція		
		7 доба	14 доба	21 доба
Малий	38,46 ± 1,37	31,41 ± 1,67**;-	33,59 ± 1,11 **;###	36,47 ± 1,35 -;###
Середній	47,09 ± 2,02	47,17 ± 1,15 #	45,88 ± 2,42 ###	47,03 ± 2,48 ###
Великий	14,45 ± 0,54	21,42 ± 0,78 ***;-	20,53 ± 0,74 ***;###	16,50 ± 0,69 *;###

Примітка 1. * – величини, які статистично достовірно відрізняються від показників інтактної групи тварин (* – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$).

Примітка 2. # – величини, які статистично достовірно відрізняються від показників групи нелікованих тварин (# – $p < 0,05$, ### – $p < 0,001$).

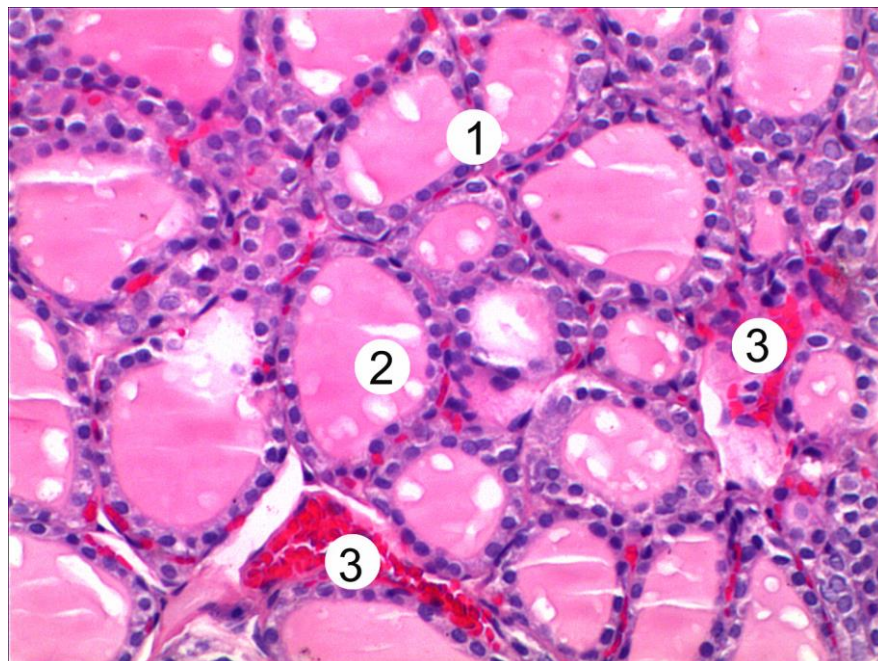
Середня висота тироцитів складає ($8,92 \pm 0,32$) мкм, що достовірно ($p < 0,001$) менше за аналогічний параметр норми у 1,28 раза (табл. 4.3). Такі епітеліоцити мають наближену до кубічної форму, їх цитоплазма виглядає просвітленою, місцями деструктивно зміненою (рис. 4.1). Колоїд, що заповнює порожнину фолікулів ущільнений, з вакуолями резорбції по периферії (рис. 4.2).



Умовні позначки: 1 – середні фолікули, 2 – тироцит, 3 – колоїд, 4 – сполучнотканинні прошарки.

Рисунок 4.1 – Мікроскопічні зміни щитоподібної залози через 7 діб після експериментальної термічної травми за умов корекції. Напівтонкий зріз.

Забарвлення метиленовим синім. Мікрофотографія. Збільшення: x 400



Умовні позначки: 1 – фолікули, 2 колоїд з вакуолями резорбції, 3 – кровонаповнені судини.

Рисунок 4.2 – Гістологічні зміни щитоподібної залози через 7 діб після експериментальної термічної травми шкіри за умов корекції. Забарвлення гематоксилином і еозином. Збільшення: x 200

Індекс накопичення колоїду для всіх типів фолікулів достовірно ($p < 0,001$) більший у порівнянні з інтактною групою (табл. 4.3).

Таблиця 4.3 – Середні значення морфометричних параметрів щитоподібної залози тварин інтактної групи та тварин після термічної травми шкіри за умов корекції ($M \pm m$)

Морфометричний параметр	Інтактні	Корекція		
		7 доба	14 доба	21 доба
1	2	3	4	5
Площа малого фолікула, мкм ²	2342,54 ± 98,43	2302,57 ± 112,94	2336,87 ± 115,62	2368,94 ± 84,78
Площа середнього фолікула, мкм ²	3722,53 ± 130,44	3677,33 ± 169,81	3698,43 ± 122,87	3750,76 ± 169,45
Площа великого фолікула, мкм ²	5733,77 ± 203,67	5645,89 ± 257,34	5703,87 ± 196,17	5766,14 ± 201,14
Площа колоїду малого фолікула, мкм ²	797,38 ± 34,98	859,66 ± 34,05	821,86 ± 36,77##	811,38 ± 39,76###
Площа колоїду середнього фолікула, мкм ²	1324,33 ± 54,67	1361,14 ± 65,83	1335,46 ± 49,17	1320,21 ± 53,54##
Площа колоїду великого фолікула, мкм ²	2102,46 ± 92,48	2243,15 ± 105,78	2209,07 ± 95,44	2144,45 ± 103,72#
Площа фолікулярного епітелію (малі), мкм ²	1545,16 ± 72,90	1442,91 ± 60,02	1515,01 ± 72,88##	1557,56 ± 75,98###
Площа фолікулярного епітелію (середні), мкм ²	2398,20 ± 86,67	2316,19 ± 115,04	2362,97 ± 99,05	2430,55 ± 115,64###

Продовження таблиці 4.3

1	2	3	4	5
Площа фолікулярного епітелію (великі), мкм ²	3631,31 ± 157,23	3402,74 ± 158,12	3494,80 ± 167,99	3621,69 ± 179,65#
Середня висота тироцита, мкм	11,43 ± 0,41	8,92 ± 0,32***	9,67 ± 0,45**;###	10,03 ± 0,44*;###
Фолікулярно- колоїдний індекс (малі)	1,94 ± 0,08	1,68 ± 0,04**	1,84 ± 0,04###	1,92 ± 0,07###
Фолікулярно- колоїдний індекс (середні)	1,81±0,04	1,70 ± 0,08	1,77 ± 0,06###	1,84 ± 0,09###
Фолікулярно- колоїдний індекс (великі)	1,73 ± 0,05	1,52 ± 0,05**	1,58 ± 0,04**;###	1,69 ± 0,07###
Індекс накопичення колоїду (малі)	2,60 ± 0,12	3,28 ± 0,11***	3,09 ± 0,12**;###	3,04 ± 0,14*;###
Індекс накопичення колоїду (середні)	4,18 ± 0,19	5,28 ± 0,23***	4,90 ± 0,17**;###	4,79 ± 0,21*;###
Індекс накопичення колоїду (великі)	6,27 ± 0,29	8,11 ± 0,33***	7,37 ± 0,31*;###	7,19 ± 0,29*;###
Примітка 1. * – величини, які статистично достовірно відрізняються від показників інтактної групи тварин (* – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,001). Примітка 2. # – величини, які статистично достовірно відрізняються від показників групи нелікованих тварин (# – p<0,05, ## – p<0,01, ### – p<0,001).				

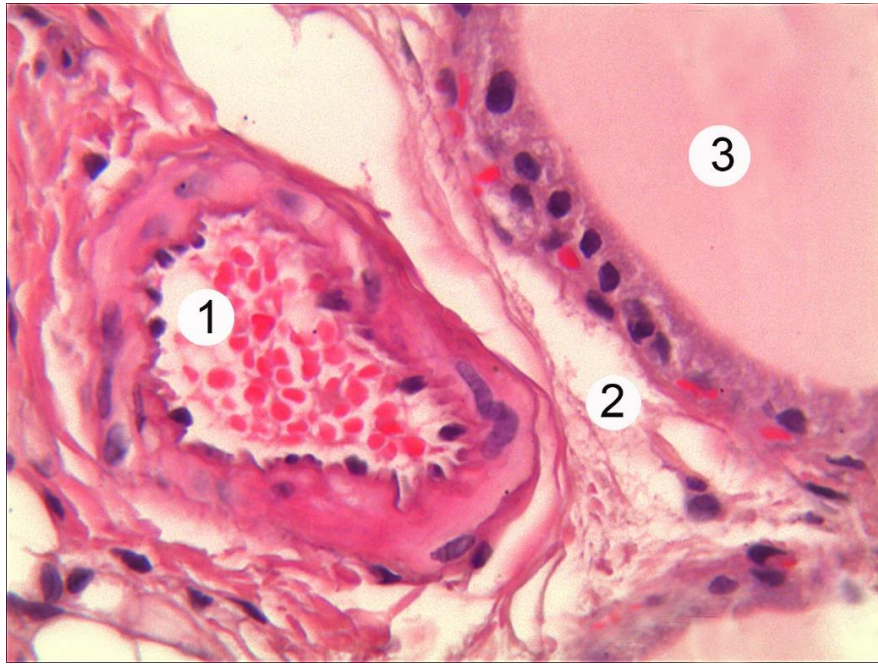
За допомогою ін'єкційного методу у ранні терміни після термічної травми за умов корекції встановлено, що наповнення компонентів мікроциркуляторного русла органу коларголом відбувається ускладнено, особливо у термінальних ділянках, оскільки наявні явища стазу та сладжування. Як наслідок, дрібні капілярні гілки на просвітлених препаратах мають нечіткий контур (рис. 4.3).



Рисунок 4.3 – Судини мікроциркуляторного русла щитоподібної залози тварини через 7 діб після експериментальної термічної травми за умов застосування субстрата ксеношкіри. Ін'єкція судин коларголом. x 100

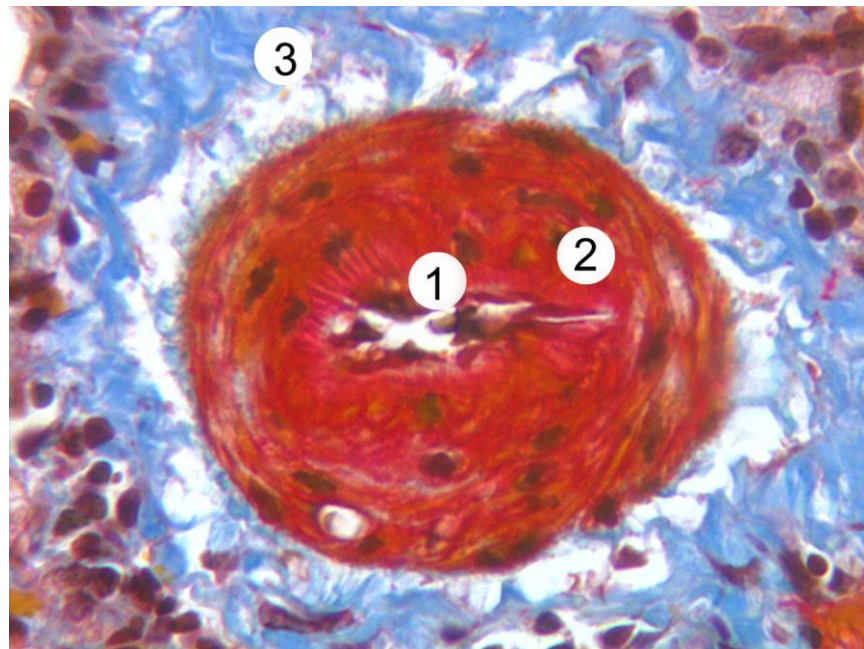
Гістологічні дослідження щитоподібної залози тварин, яким була проведена рання некректомія пошкоджених ділянок шкіри з подальшим закриттям рани подрібненим субстратом ліофілізованої ксеношкіри, показали, що вже на 7 добу досліду виявлялася краща збереженість структурних компонентів стінки судин органу, активувались регенераторні процеси. Встановлено, що просвіти більшості судин незначно розширені та кровонаповнені, спостерігається зменшення периваскулярного набряку порівняно з тваринами, яким корекцію термічної травми не проводили. Лише частина вен і венул мають розширені просвіти, заповнені переважно еритроцитами. Зменшується ступінь деструктивних змін та проявів судинної проникності стінок судин, особливо мікроциркуляторного русла, наявна помірна лейкоцитарна інфільтрація периваскулярної та стромальної сполучної тканини (рис. 4.4).

Для артерій дрібного калібру та артеріол подекуди характерне явище гіпертрофії та спазмування гладких міоцитів медії, а також незначний набряк адвентиції та її розволокнення (рис. 4.5, 4.6).



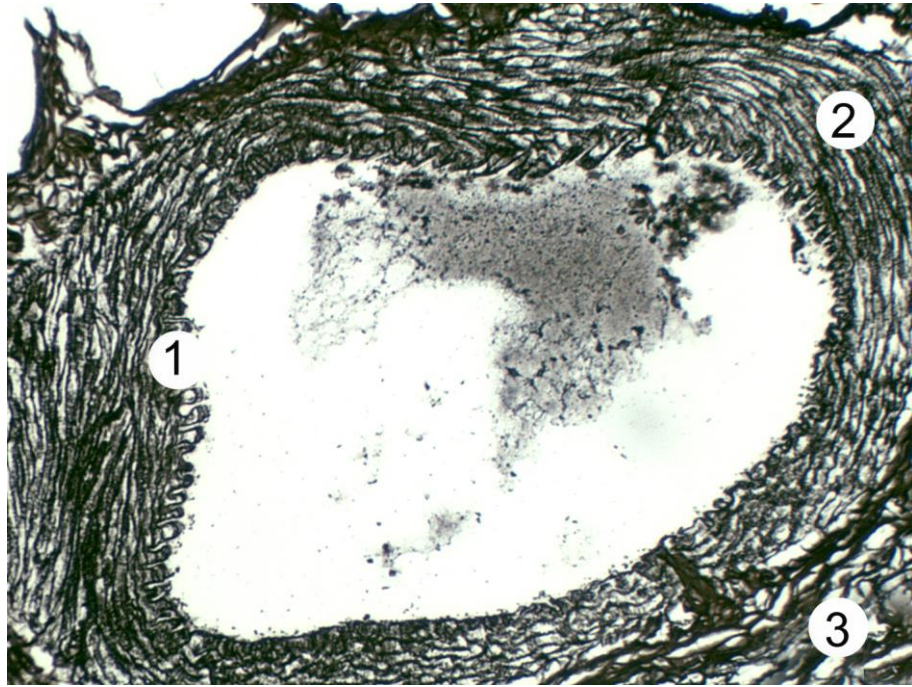
Умовні позначки: 1 – кровонаповнений просвіт артерії, 2 – помірний набряк адвентиції, 3 – фолікул з колоїдом.

Рисунок 4.4 – Мікроскопічний стан щитоподібної залози щура через 7 діб після експериментальної термічної травми та застосуванні субстрату ксеношкіри. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Збільшення: x 400



Умовні позначки: 1 – інтима, 2 – медія, 3 – адвентиція.

Рисунок 4.5 – Мікроскопічні зміни артерії щитоподібної залози тварини через 7 діб після опікової травми за умов корекції. Забарвлення методом MSB (ОКГ). x 400



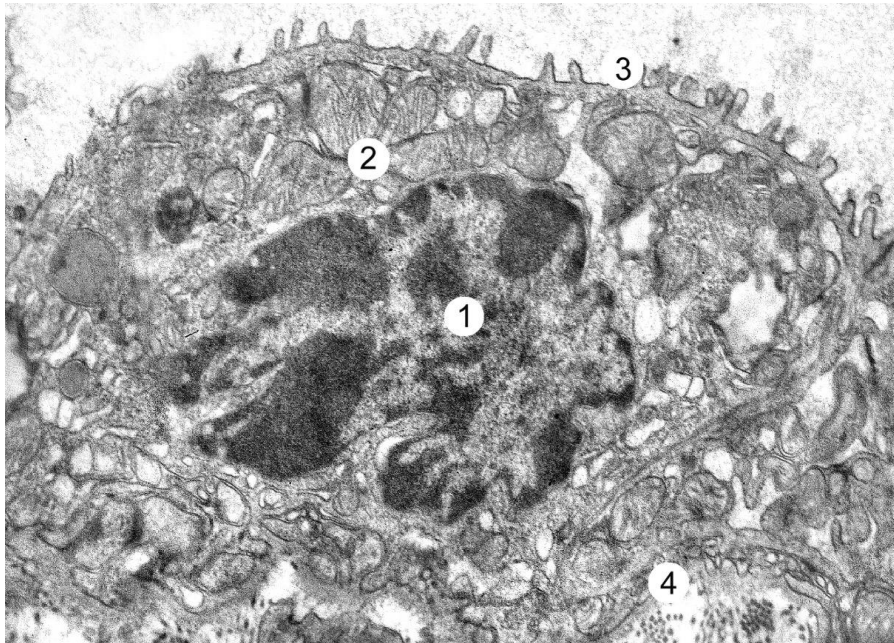
Умовні позначки: 1 – інтима, 2 – медія, 3 – адвентиція.

Рисунок 4.6 – Мікроскопічний стан артерії щитоподібної залози на 7 добу дослідження за умов корекції при імпрегнації солями срібла.

Метод Гордона-Світса. Збільшення: x 400

На 7 добу після термічної травми шкіри за умов корекції ксенодермальним субстратом спостерігаються порушення структур органу, однак вже в цей термін наявна краща збереженість ультраструктури ядер та органел цитоплазми тироцитів у порівнянні з контрольною групою тварин і початкові ознаки їх репаративної регенерації. Клітини в цей термін дослідження невисокі, мають переважно низькопризматичну форму. В них наявні округлі ядра, з значними інвагінаціями каріолеми, а в каріоплазмі знаходиться переважно еухроматин. У цитоплазмі виявляються менші деструктивні зміни органел та структур, які здійснюють секреторну та резорбтивну функцію, порівняно із групою тварин без корекції термічної травми. В парануклеарній зоні розташовується комплекс Гольджі із ознаками гіпертрофії цистерн. Канальці гранулярної ендоплазматичної сітки розширені, збільшується їх протяжність. Гіпертрофовані мітохондрії містять частково зруйновані кристи

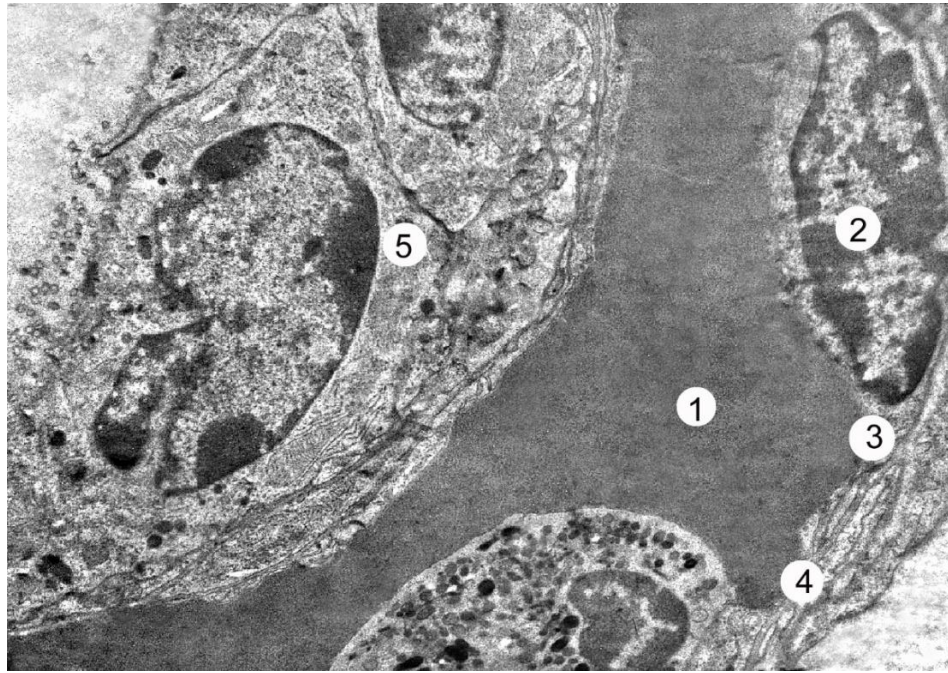
та помірно електроннощільний матрикс. В цитоплазмі клітин виявляється збільшення апікальної зернистості та наявні вакуолеподібні структури заповнені колоїдом. На апікальній поверхні тироцитів містяться невисокі мікроворсинки (рис. 4.7).



Умовні позначки: 1 – ядро, 2 – гіпертрофовані мітохондрії в цитоплазмі, 3 – мікроворсинки на апікальній поверхні, 4 – базальна мембрана.

Рисунок 4.7 – Ультраструктурний стан тироцита щитоподібної залози через 7 днів після термічної травми при застосуванні субстрату ліофілізованої ксеношкіри. Електронна мікрофотографія. Збільшення: x 15 000

В цей термін дослідження для гемокапілярів характерне розширення просвітів та кровонаповнення. Проте в парануклеарній ділянці ендотеліоцитів спостерігається краща збереженість органел порівняно з групою тварин без корекції. Еліпсоподібні ядра мають чітко контуровану каріолему. Також про покращення структурно-функціонального стану свідчить зростання числа мікропіноцитозних пухирців та кавеол у периферичних цитоплазматичних ділянках клітин, збільшення мікроворсинок на люменальній поверхні клітин. Базальна мембрана неширока, більш чітко контурована (рис. 4.8).



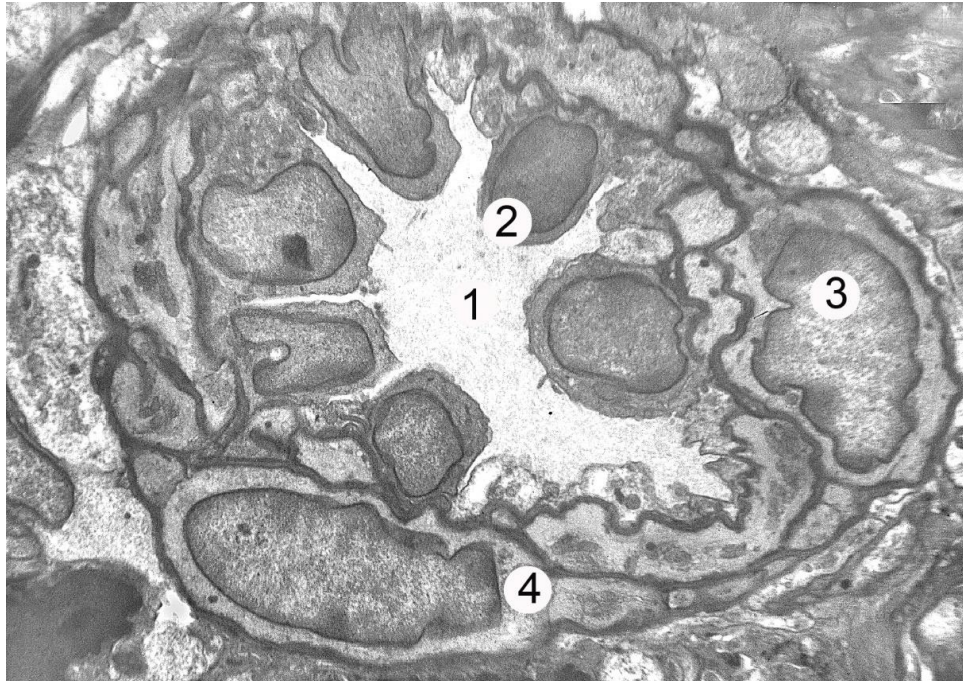
Умовні позначки: 1 – кровонаповнений просвіт капіляра з еритроцитами, 2 – ядро і 3 – цитоплазма ендотеліоцита, 4 – базальна мембрана, 5 – тироцити в складі стінки фолікула.

Рисунок 4.8 – Субмікроскопічний стан гемокапіляра щитоподібної залози через 7 діб після експериментальної термічної травми при застосуванні субстрату ліофілізованої ксеношкіри. Електронна мікрофотографія.

Збільшення: x 7 000

В цей термін виявлено помірні зміни в структурній організації артеріол. Їх просвіти розширені, часто у них зустрічались еритроцити. Поверхня ендотеліоцитів була нерівномірною, їх плазмолема утворювала численні випинання. Ядра ендотеліальних клітин випиналися в просвіт судини у вигляді частоколу. Люменальна та базальна частини плазмолеми містили багато кавеол та піноцитозних пухирців. Мітохондрії мали електроннощільний матрикс, зовнішня та внутрішня мембрани зберігали свою цілісність. Ядра ендотеліоцитів артеріол мали поодинокі неглибокі інвагінації каріолем. У каріоплазмі переважав еухроматин. У їх середній оболонці виявлено гетероморфні зміни гладких міоцитів. Зустрічались клітини у яких не виявлялись структурні зміни, вони мали подовгасті ядра та

цитоплазму заповнену міофібрилами. Частина м'язових клітин мала набряклу просвітлену цитоплазму з тонкими пухко розміщеними міофібрилами. Невеликі мітохондрії мали щільно упаковані кристи. Спостерігалось ущільнення базальної пластинки. Зовнішня адвентиційна сполучнотканинна оболонка була потоншена, а в окремих ділянках погано виразною (рис. 4.9).



Умовні позначки: 1 – просвіт артеріоли, 2 – випинання ядер ендотеліоцитів 3 – ядро і 4 – цитоплазма гладкого міоцита.

Рисунок 4.9 – Ультраструктурний стан артеріоли щитоподібної залози через 7 днів після експериментальної термічної травми та застосуванні субстрату ліофілізованої ксеношкіри. Електронна мікрофотографія.

Збільшення: x 4 000

4.2 Макроскопічні, гістологічні, морфометричні зміни щитоподібної залози в пізні терміни після термічної травми за умов корекції

На 14 добу після термічної травми шкіри в умовах застосування ксенодермального субстрату відносна маса щитоподібної залози дослідних

тварин становила $(0,0124 \pm 0,0002)$ % та недостовірно відрізнялася від показника норми (див. табл. 4.1).

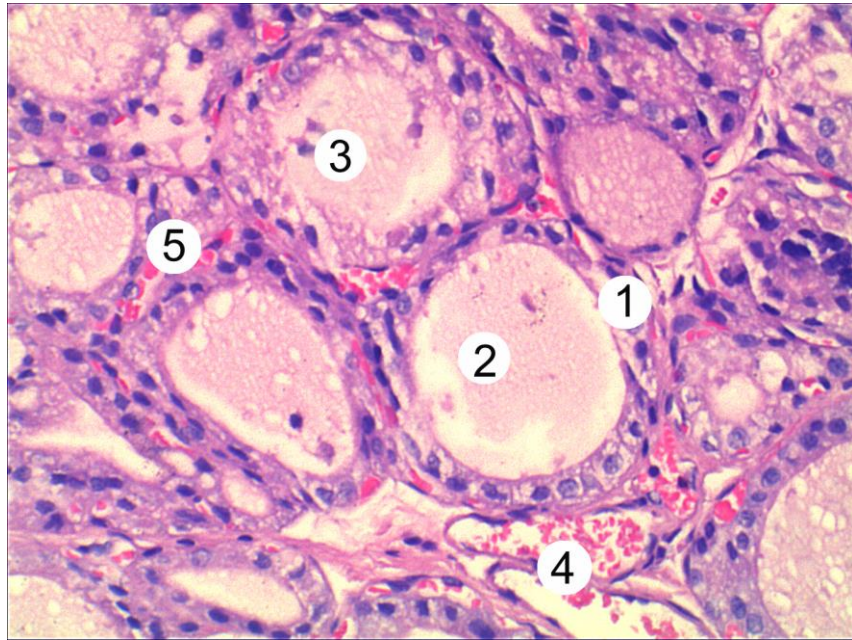
У структурі органу в цей термін експерименту встановлено таке співвідношення фолікулів: малі – $(33,59 \pm 1,11)$ %, середні – $(45,88 \pm 2,42)$ %, великі – $(20,53 \pm 0,74)$ %. Дані усереднені значення достовірно ($p < 0,001$) відрізняються від показників другої експериментальної групи тварин, з тенденцією до зменшення кількості великих фолікулів, а натомість до зростання кількості малих та середніх (див. табл. 4.2).

Площі фолікулів різних розмірів достовірно не відрізняються від аналогічних у інтактній та контрольній групі тварин. Але середня висота тироцитів становить $(9,67 \pm 0,45)$ мкм і є у 1,18 раза ($p < 0,01$) меншою за показник першої групи і у 1,82 раза ($p < 0,001$) більшою у порівнянні з другою експериментальною групою (див. табл. 4.3).

Індекси накопичення колоїду для різних типів фолікулів були все ще достовірно вищими за показник норми, проте статистично значуще ($p < 0,001$) меншими порівняно з контрольною групою тварин (див. табл. 4.3).

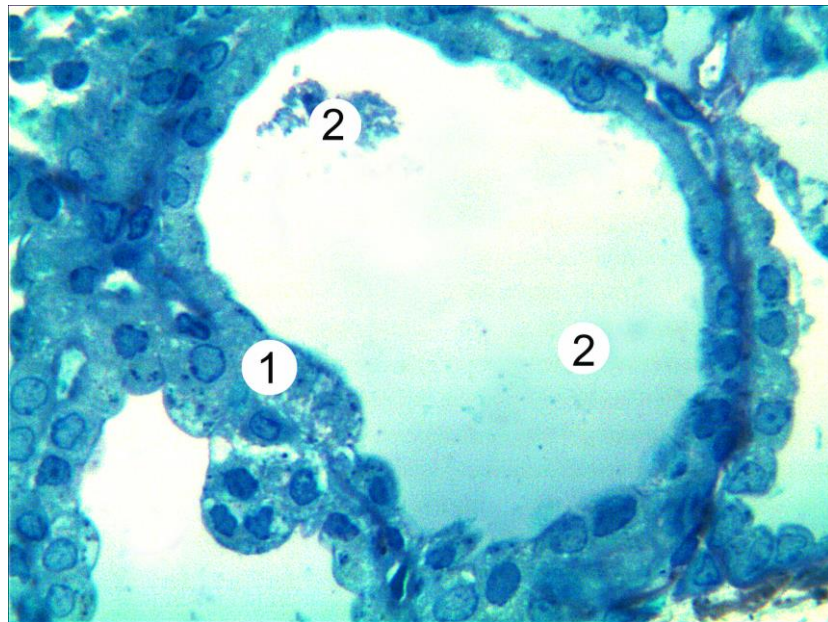
Гістологічно на 14 добу досліду за умов корекції спостерігали домінування середніх фолікулів у паренхімі органу. Їх стінка здебільшого вистелена тироцитами кубічної форми, з інтенсивно забарвленими ядрами та дещо просвітленою цитоплазмою. У порожнинах фолікулів наявний дрібнодисперсний, помірно оксифільний колоїд з вакуолями резорбції. У деяких фолікулах виявляли десквамовані тироцити (рис. 4.10, 4.11).

Мікроскопічно для кровеносних судин на 14 добу експерименту характерне помірне кровонаповнення. Проте окремі вени і венули мають розширені просвіти заповнені форменими елементами крові. В цей термін досліду мікроскопічно спостерігаються менш виражені зміни судин мікроциркуляторного русла. Для них характерне незначне потовщення, набряк стінки та помірна їх інфільтрація лейкоцитами. В просвітах подекуди наявна агрегація еритроцитів та тромбоцитів (рис. 4.12, рис. 4.13).



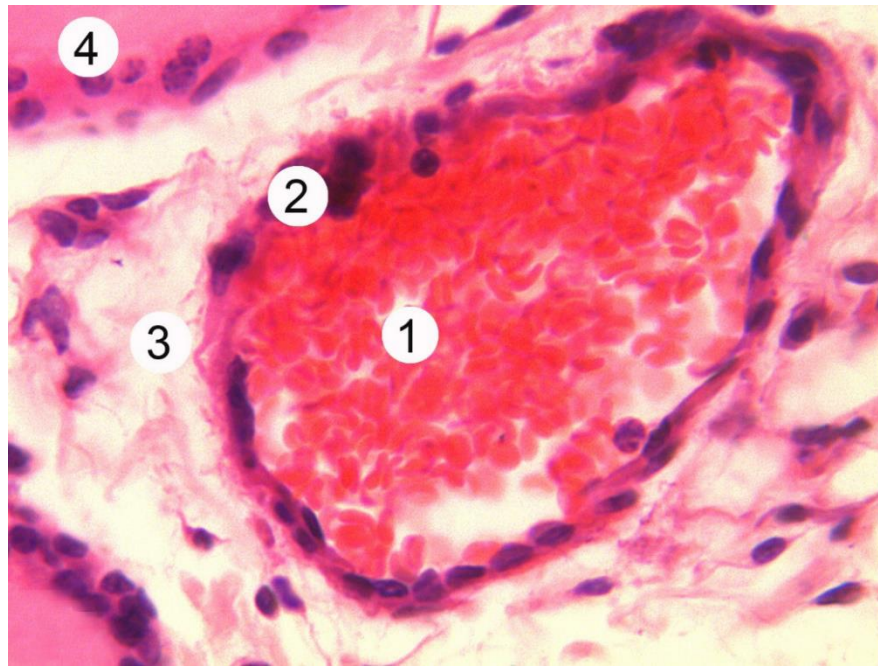
Умовні позначки: 1 – тироцити, 2 – колоїд, 3 – десквамовані тироцити, 4 – венула, 5 – капіляр.

Рисунок 4.10 – Мікроскопічні зміни щитоподібної залози тварини на 14 добу після опікової травми за умов корекції. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Збільшення: x 400



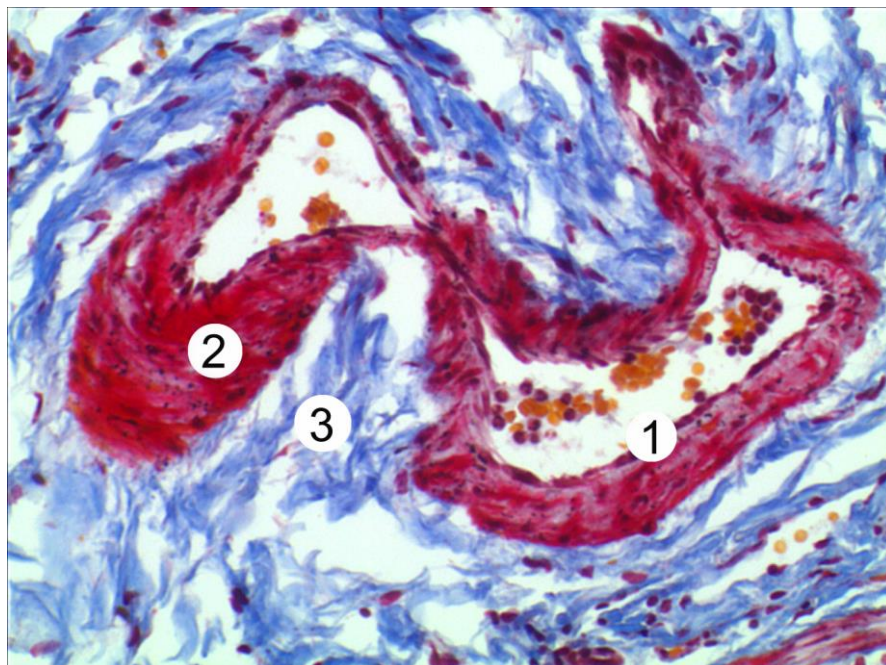
Умовні позначки: 1 – тироцити в складі стінки фолікула; 2 – колоїд; 3 – десквамовані рештки тироцитів.

Рисунок 4.11 – Мікроскопічні зміни щитоподібної залози тварини на 14 добу після опікової травми за умов корекції. Напівтонкий зріз. Забарвлення метиленовим синім. Мікрофотографія. Збільшення: x400



Умовні позначки: 1 – кровонаповнений просвіт вени, 2 – незначна інфільтрація стінки судини, 3 – помірний набряк адвентиції, 4 – фрагмент фолікула із колоїдом.

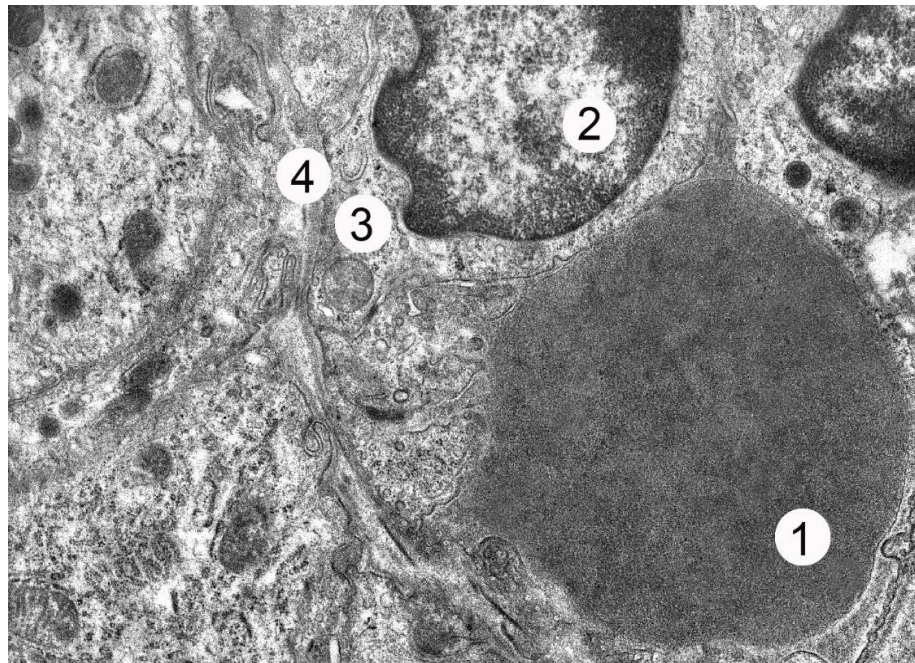
Рисунок 4.12 – Мікроскопічний стан щитоподібної залози щура через 14 діб після експериментальної термічної травми та застосуванні субстрату ксеношкіри. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Збільшення: x 400



Умовні позначки: 1 – інтима, 2 – медія, 3 – адвентиція.

Рисунок 4.13 – Мікроскопічні зміни судини щитоподібної залози тварини через 14 діб після опікової травми за умов корекції. Забарвлення методом MSB (ОКГ). x 400

В цей термін досліду ультраструктурні дослідження встановили високу функціональну активність судин мікроциркуляторного русла. Просвіти більшості гемокапілярів були помірно розширеними, часто в них зустрічались еритроцити. Наявний високий вміст піноцитозних пухирців у помірно просвітленій цитоплазмі ендотеліоцитів кровоносних капілярів. Проте, у окремих судинах виявлено локальний набряк цитоплазми клітин. Люменальна поверхня мала звивистий хід, на окремих ділянках утворювала цитоплазматичні вирости. Ядра ендотеліальних клітин були гіпертрофованими, в каріоплазмі містили переважно еухроматин та крупні ядерця. В перинуклеарній частині цитоплазми виявлено чітко контуровані, частково гіпертрофовані мітохондрії, каналці ендоплазматичної сітки, цистерни і вакуолі комплексу Гольджі. Периферійні зони ендотеліоцитів насичені кавеолами, пухирцями і вакуолями, виявлялися фенестри. Базальна мембрана мала нерівномірну товщину, а периваскулярні простори помірно збільшені (рис. 4.14).

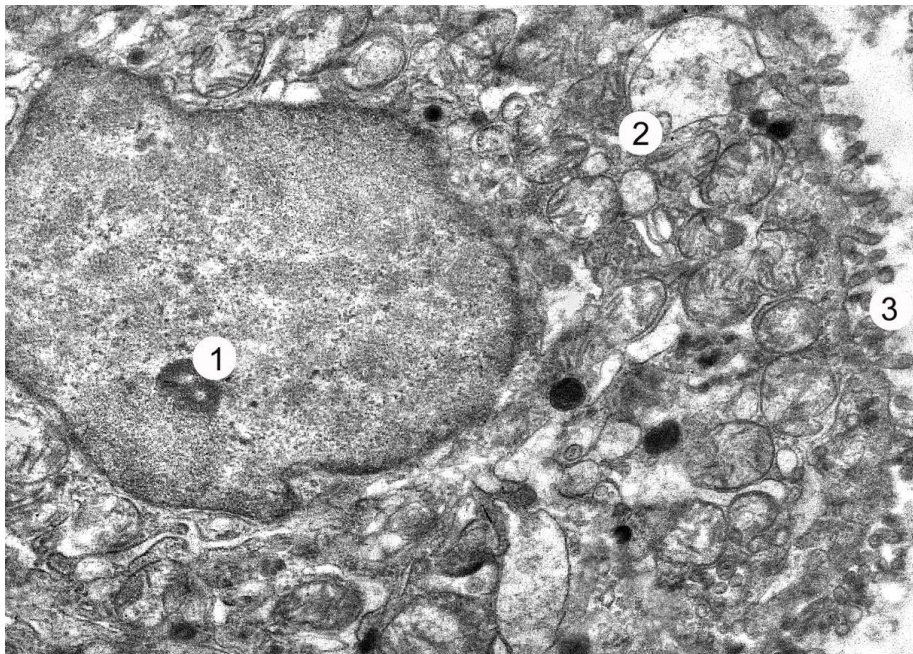


Умовні позначки: 1 – просвіт капіляра з еритроцитом, 2 – ядро і 3 – цитоплазма ендотеліоцита, 4 – базальна мембрана.

Рисунок 4.14 – Субмікроскопічний стан гемокапіляра щитоподібної залози через 14 діб після експериментальної термічної травми та застосуванні субстрату ліофілізованої ксеношкіри. Електронограма. Збільшення: $\times 12\ 000$

Встановлені в цей термін зміни відображали активний перебіг внутрішньоклітинної репаративної регенерації.

На 14 добу після термічної травми за умов застосування субстрату ліофілізованої ксеношкіри встановлено, що тироцити в складі стінки багатьох фолікулів мають високо- або низькопризматичну форму, зростає число і кількість мікроворсинок на їх апікальній поверхні. Округлі ядра клітин підвищеної функціональної активності, про що свідчить їх гіпертрофія, чітко виражені мембрани каріолеми та чисельні ядерні пори. В каріоплазмі клітин переважає еухроматин, відмічається наявність ядерця. У цитоплазмі спостерігається гіперплазія мітохондрій у матриксі яких частково пошкоджені кристи. Більшість мембранних органел не мають ознак деструкції, проте окремі клітини мають розширені каналці ендоплазматичної сітки та цистерни і вакуолі комплексу Гольджі. В цитоплазмі апікальної ділянки клітин рідше виявляються лізосоми та фагосоми, порівняно із групою тварин яким корекцію термічної травми не проводили (рис. 4.15).



Умовні позначки: 1 – ядро з ядерцем, 2 – цитоплазма з гіпертрофованими органелами, 3 – чисельні мікроворсинки на апікальній поверхні.

Рисунок 4.15 – Ультраструктура тироцита щитоподібної залози через 14 діб після експериментальної термічної травми при застосуванні субстрату ліофілізованої ксеношкіри. Електронограма. Збільшення: x 17 000

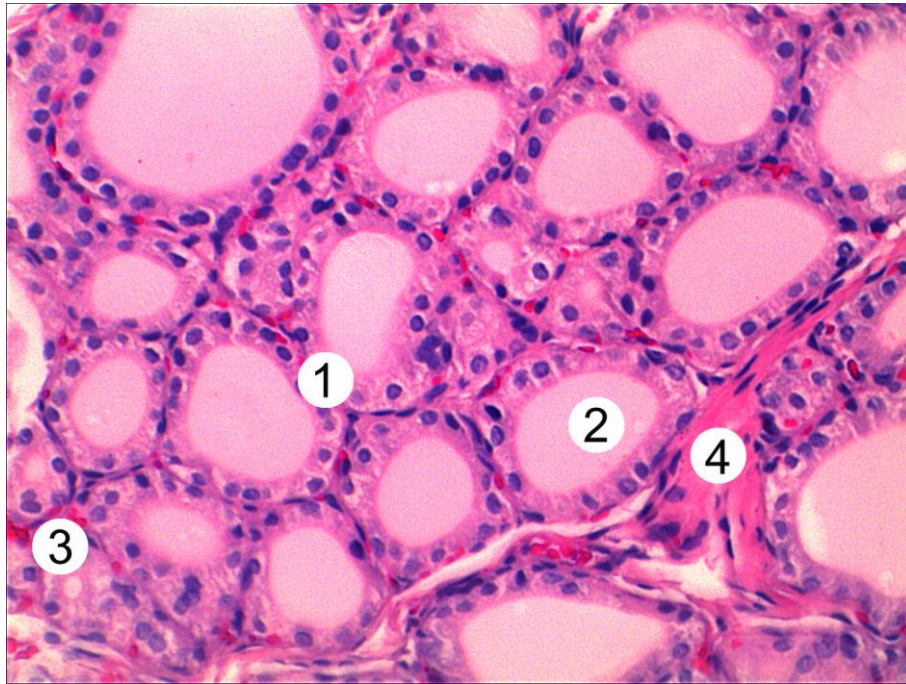
Такий стан кровоносних капілярів забезпечує активний перебіг внутрішньоклітинної репаративної регенерації в тироцитах.

На 21 добу досліду за умов застосування з метою корекції ксенодермального субстрату макроскопічно щитоподібна залоза тварин мала блідо-коричнєве забарвлення, займала нормальне анатомічне положення, а її відносна маса становила $(0,0127 \pm 0,0001)$ %, що достовірно не відрізнялося від показника інтактних тварин (див. табл. 4.1).

Згідно результатів морфометричного та мікроскопічного дослідження у щитоподібній залозі переважають середні за розміром фолікули. Їх відсоток становить $47,03 \pm 2,48$, що дуже наближено до показника інтактних тварин та достовірно ($p < 0,001$) в 1,86 раза перевищує показник контрольної групи. Натомість кількість великих фолікулів у 3,24 рази ($p < 0,001$) менша, ніж у тварин другої експериментальної групи, але і достовірно ($p < 0,05$) більша за показник норми у 1,14 раза (див. табл. 4.2). Середня висота тироцитів складає $(10,03 \pm 0,44)$ мкм, що у 2,91 раза ($p < 0,001$) більше аналогічного параметра у тварин з опіковою травмою без корекції (див. табл. 4.3).

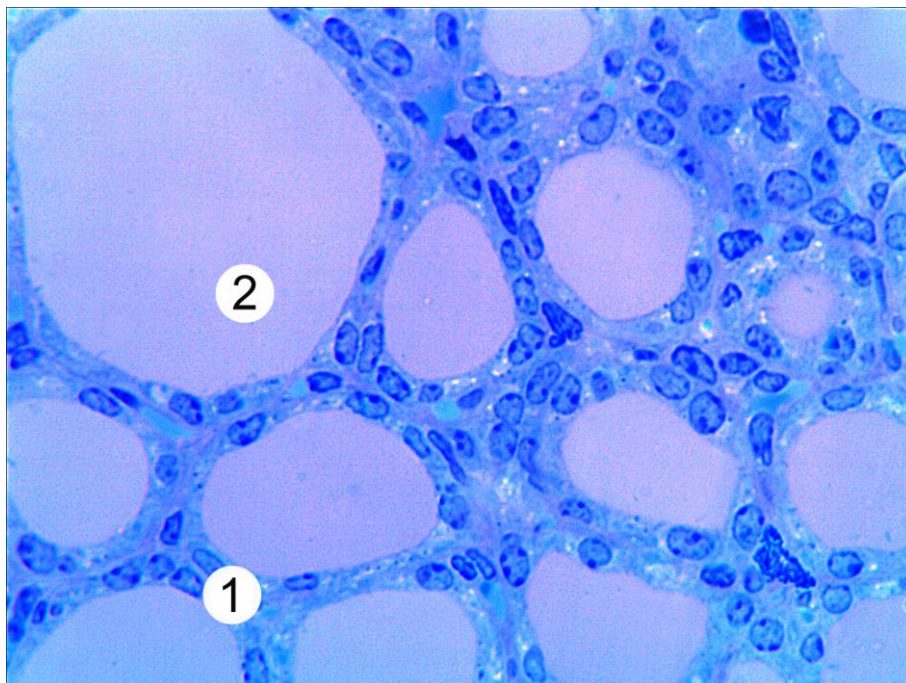
Індекс накопичення колоїду достовірно ($p < 0,001$) зменшується у порівнянні з контрольною групою, проте ще достовірно ($p < 0,05$) перевищує значення норми. Фолікулярно-колоїдний індекс наближений до норми та статистично значуще ($p < 0,001$) більший за показник контролю (див. табл. 4.3).

Гістологічно на 21 добу після ранньої некректомії пошкоджених опіком ділянок шкіри та закриттям рани ксенодермальним субстратом у щитоподібній залозі спостерігаються фолікули переважно середнього розміру, що заповнені гомогенним оксифільним колоїдом та вистелені тироцитами кубічної форми. Перифолікулярні капіляри помірно кровонаповнені. У прошарках сполучної тканини відсутні ознаки набряку та розволокнення (рис. 4.16, 4.17).



Умовні позначки: 1 – тироцити, 2 – колоїд, 3 – капіляри, 4 – сполучна тканина.

Рисунок 4.16 – Мікроскопічні зміни щитоподібної залози тварини на 21 добу після опікової травми за умов корекції. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Збільшення: x 200



Умовні позначки: 1 – тироцити, 2 – колоїд.

Рисунок 4.17 – Мікроскопічні зміни щитоподібної залози тварини на 21 добу після опікової травми за умов корекції. Напівтонкий зріз. Забарвлення метиленовим синім. Мікрофотографія. Збільшення: x400

Наливка судин щитоподібної залози коларголом на 21 добу експерименту за умов застосування коригуючого чинника засвідчила нормалізацію кровообігу в органі, відсутність стазів. Компоненти мікроциркуляторного русла мають чітку контурованість, помірну ширину просвітів (рис. 4.18).

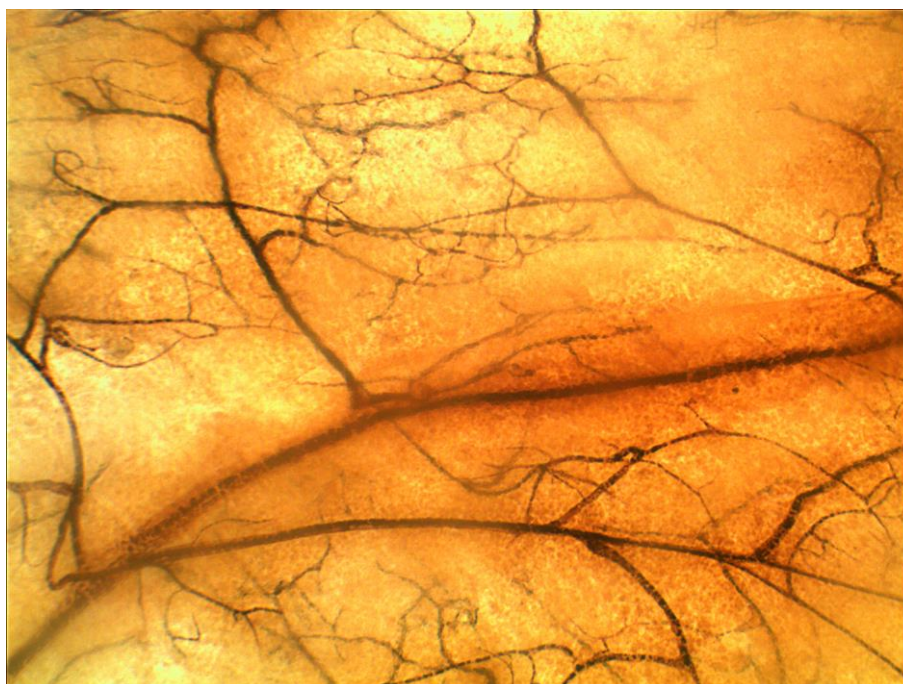
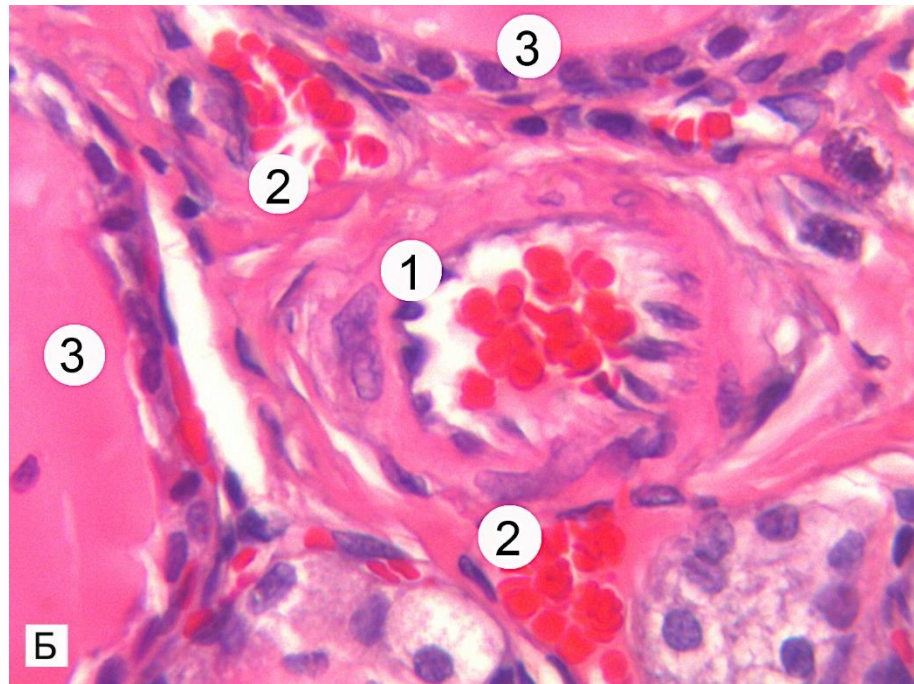


Рисунок 4.18 – Судини мікроциркуляторного русла щитоподібної залози тварини через 21 добу після експериментальної термічної травми за умов застосування субстрата ксеношкіри. Ін'єкція судин коларголом.

Просвітлений препарат. Збільшення: x 100

При застосуванні подрібненого субстрату ліофілізованих ксенодермотрансплантатів на 21 добу досліду в щитоподібній залозі спостерігалась суттєва нормалізація будови судин. Для них були характерні дещо розширені просвіти із помірним їх кровонаповненням, незначним набряком стінки. Адвентиційна оболонка стінки судин незначно набрякла з нечисельними інфільтрованими лімфоцитами, макрофагами, фібробластами (рис. 4.19).

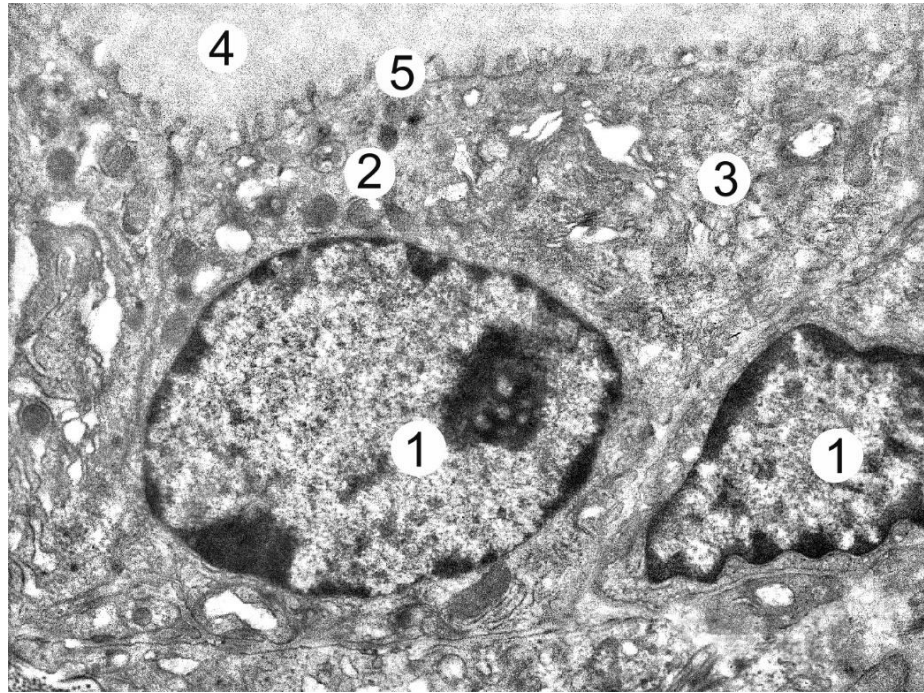


Умовні позначки: 1 – артеріола, 2 – венули, 3 – фолікули з колоїдом.

Рисунок 4.19 – Мікроскопічний стан щитоподібної залози щура через 21 добу після експериментальної термічної травми та застосуванні субстрату ліофілізованої ксеношкіри. Забарвлення гематоксиліном і еозином.

Збільшення: x 400

Згідно проведених субмікроскопічних досліджень щитоподібної залози тварин після термічної травми та за умов застосування субстрату ліофілізованої ксеношкіри на 21 добу експерименту виявлено відновлення ультраструктурної організації тироцитів фолікулів. У середніх за розмірами фолікулах, тироцити переважно мають кубічну форму. В їх цитоплазмі спостерігається помірна щільність органел, гіпертрофовані мітохондрії мають чіткі кристи, помірної електронної щільності матрикс. Цистерни комплексу Гольджі та каналці ендоплазматичної сітки помірно потовщені, виявляються мікропухирці та вакуолі. В апікальному полюсі цитоплазми клітин наявні невеликі лізосоми, мікроворсинок багато. Такий ультраструктурний стан тироцитів свідчить про нормальний перебіг секреторного циклу (рис. 4.20).

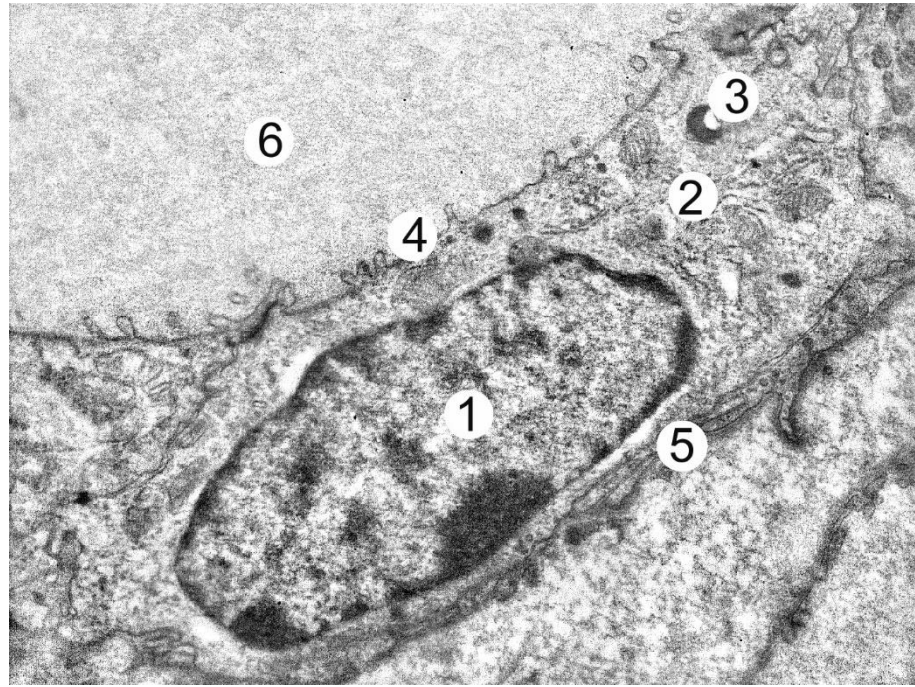


Умовні позначки: 1 – ядро з ядерцем, 2 – цитоплазма, 3 – каналці гранулярної ендоплазматичної сітки, 4 – колоїд, 5 – мікроборсинки на апікальній поверхні

Рисунок 4.20 – Ультраструктура тироцита щитоподібної залози через 21 добу після експериментальної термічної травми при застосуванні субстрату ліофілізованої ксеношкіри. Електронна мікрофотографія.

Збільшення: x 12 000

На 21 добу після проведення ранньої некректомії ураженні термічним опіком тканин шкіри та подальшим покриттям рани ксенодермальним субстратом у збільшених за розмірами фолікулах щитоподібної залози тварин, тироцити мають сплюснену форму. Їх ядра також видовжені, в них спостерігаються інвагінації каріолеми, незначно розширений перинуклеарний простір, в каріоплазмі переважає еухроматин. Гетерохроматин розташовується у вигляді грудочок чи тоненьких смужок поблизу каріолеми. Цитоплазма таких клітин містить невелику кількість органел. Канальці гранулярної ендоплазматичної сітки непротяжні, цистерни комплексу Гольджі потовщені, виявляється небагато мікропухирців та вакуолей. На апікальній поверхні клітин наявна помірна кількість невисоких мікроборсинок (рис. 4.21).



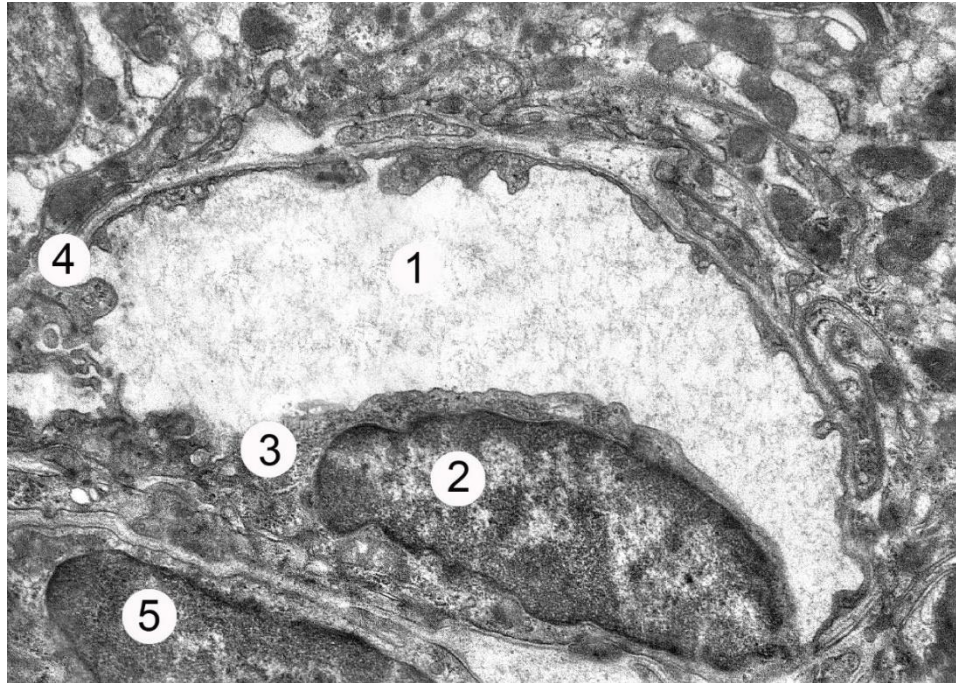
Умовні позначки: 1 – ядро та 2 – цитоплазма тироцита, 3 – везикула, 4 – мікроворсинки на апікальній поверхні, 5 – базальна мембрана, 6 – колоїд.

Рисунок 4.21 – Ультраструктура тироцита щитоподібної залози через 21 добу після експериментальної термічної травми при застосуванні субстрату ліофілізованої ксеношкіри. Електронна мікрофотографія.

Збільшення: x 12 000

Перифолікулярні гемокапіляри в пізні терміни дослідження помірно кровонаповнені. В цитоплазмі ендотеліоцитів високий вміст мікропіноцитозних міхурців та кавеол, люменальна поверхня клітин містить добре виражені мікроворсинки, що свідчить про високий трансендотеліальний обмін. Ядра клітин видовженої форми, гіпертрофовані, в каріоплазмі містять еухроматин, крупні ядерця та наявні скупчення рибосомальних гранул, які розміщувались переважно біля внутрішньої мембрани ядерної оболонки. Каріолема хвиляста, подекуди утворює інвагінації. Цілісність мембранних органел збережена, вони гіпертрофовані, спостерігаються чисельні рибосоми та полісоми. Базальна мембрана відносно рівномірна, чітко контурована. У цей термін практично не спостерігався набряк периваскулярних просторів. Більшість гемокапілярів щільно

прилягали до тироцитів у складі фолікулів, що свідчить про нормалізацію гістогематичних, трансендотеліальних обмінних процесів в органі (рис. 4.22).



Умовні позначки: 1 – просвіт капіляра, 2 – ядро і 3 – цитоплазма ендотеліоцита, 4 – базальна мембрана, 5 – перицит.

Рисунок 4.22 – Субмікроскопічний стан гемокапіляра щитоподібної залози через 21 добу після експериментальної термічної травми та застосуванні субстрату ліофілізованої ксеношкіри.. Електронна мікрофотографія.

Збільшення: x 12 000

4.3 Показники вмісту гормонів гіпофізарно-тиреоїдної системи та біохімічні показники ендогенної інтоксикації білих щурів за умов застосування ксенодермального субстрату після експериментальної термічної травми

За умов проведеної корекції концентрація Т3 в сироватці крові зростала у всі терміни спостереження порівняно з групою уражених тварин: на 7 добу – на 10,9 %, на 14 добу – на 61,9 % та на 21 добу – у 3.4 раза ($p < 0,001$ для всіх величин) (табл. 4.4).

Таблиця 4.4 – Зміни рівня тиреотропного гормону, тироксину та трийодтироніну за умов опікової травми та її корекції ліофілізованою ксеношкірою ($M \pm m$)

Показник	Етап дослідження	Термін експерименту		
		7 доба	14 доба	21 доба
ТЗ, нмоль/л	опік	0,55±0,03	0,42±0,02	0,31±0,01
	опік+корекція	0,61±0,04	0,68±0,03 ^{###}	1,33±0,05 ^{###}
Т4, нмоль/л	опік	33,48±1,34	20,39±0,61	16,44±0,59
	опік+корекція	34,72±1,39 [#]	38,58±1,81 ^{###}	40,92±2,01 ^{###}
ТТГ, мкМО/мл	опік	1,406±0,071	2,108±0,101	2,529±0,116
	опік+корекція	0,852±0,029 ^{###}	0,689±0,021 ^{###}	0,341±0,014 ^{###}

Примітка. # - величини, які статистично достовірно відрізняються від аналогічних показників у групі уражених тварин (1. # - $p < 0,05$; 2. ## - $p < 0,01$; 3. ### - $p < 0,001$).

Застосування ліофілізованої ксеношкіри з метою корекції опікової травми призвело також до вираженого зростання концентрації Т4 у сироватці крові. Так, концентрація Т4 на 7 добу спостереження зросла на 3,7 %, на 14 добу – на 89,2 %, на 21 добу – на 148,9 % порівняно з аналогічним показником у групі тварин з термічним опіком, яким корекцію не здійснювали.

При застосуванні з метою корекції субстрату ліофілізованого ксенодермотрансплантата концентрація ТТГ знижувалась на 7 добу від початку експерименту на 39,4 %, на 14 добу – на 67,3 % та на 21 добу спостереження – на 86,5 % порівняно з аналогічним показником у групі тварин з термічним опіком.

Таким чином, проведене дослідження функціональної спроможності гіпофізарно-тиреоїдної системи за умов опікової травми та її корекції свідчить про виражений дисбаланс синтезу тиреотропного гормону, трийодтироніну і тироксину при змодельованому ураженні та виражений

позитивний ефект застосування ліофілізованого ксенодермотрансплантату для лікування опікової травми.

Біохімічний аналіз периферійної крові тварин третьої експериментальної групи показав, що в ранні терміни за умов корекції ЕП становить $(72,04 \pm 2,31) \%$, що достовірно ($p < 0,001$) більше показника норми у 1,33 раза, але і зі статистичною значущістю ($p < 0,05$) менше у порівнянні з тваринами контрольної групи. У пізні терміни в умовах застосування для корекції опікової травми ксенодермального субстрату встановлене зниження ЕП. Так, на 21 добу його рівень у 1,34 раза достовірно ($p < 0,001$) нижчий порівняно з групою контролю та наближений до показника першої експериментальної групи без статистично значущої різниці (табл. 4.5).

Таблиця 4.5 – Зміни аналітичних показників ендотоксемії в динаміці після термічної травми за умов корекції ксенодермальним субстратом ($M \pm m$)

Показник	Інтактні	Терміни спостереження		
		7 доба	14 доба	21 доба
ЕП, %	$54,11 \pm 1,93$	$72,04 \pm 2,31^{***};\#$	$69,06 \pm 1,99^{***};\###$	$58,03 \pm 1,22\###$
МСМ (загальна), ум. од.	$0,092 \pm 0,002$	$0,120 \pm 0,003^{***}$	$0,108 \pm 0,001^{***};\###$	$0,098 \pm 0,002^*;\###$
МСМ ₁	$0,053 \pm 0,002$	$0,069 \pm 0,002^{***};\##$	$0,063 \pm 0,001^{***};\###$	$0,057 \pm 0,001\###$
МСМ ₂	$0,039 \pm 0,001$	$0,051 \pm 0,002^{***}$	$0,045 \pm 0,001^{***};\###$	$0,041 \pm 0,001\###$

Примітка 1. * – величини, які статистично достовірно відрізняються від показників інтактної групи тварин (* – $p < 0,05$, *** – $p < 0,001$).

Примітка 2. # – величини, які статистично достовірно відрізняються від показників групи нелікованих тварин (# – $p < 0,05$, ## – $p < 0,01$; ### – $p < 0,001$).

Визначення концентрації МСМ на 7 добу за умов корекції експериментальної термічної травми показало, що загальна їх концентрація сягає $(0,120 \pm 0,003)$ ум. од. та з високою достовірністю ($p < 0,001$) перевищує показник інтактної групи у 1,30 раза, але достовірно не відрізняється від контрольного значення. Вміст у плазмі крові тварин третьої експериментальної групи МСМ₁ і МСМ₂ на 7 добу становив відповідно $(0,069 \pm 0,002)$ ум. од. та $(0,051 \pm 0,002)$ ум. од. Слід зазначити, що вміст компонентів фракції МСМ₁ вже у ранній термін корекції був достовірно ($p < 0,01$) нижчим за показник групи контролю.

У пізні терміни досліджу в умовах закриття опікової рани ксенодермальним субстратом концентрація МСМ мала тенденцію до зниження та поступового наближення до значень норми. На 21 добу експерименту концентрації МСМ₁ і МСМ₂ достовірно не відрізнялися від норми, але з високим рівнем статистичної значущості були нижчими від контрольних значень, відповідно у 1,29 та 1,39 раза (див. табл. 4.5)

Виходячи з вищеприведеного, комплексне дослідження щитоподібної залози білих щурів із використанням макроскопічного, масометричного, ін'єкційного, гістологічних, морфометричних та біохімічних методів встановило, що покриття опікової рани ксенодермальним субстратом, після ранньої некректомії уражених термічним чинником ділянок, сприяє відновленню та нормалізації кровообігу та кровопостачання органу, зменшує деструкцію паренхіматозних компонентів залози, активізує процеси регенерації, веде до зменшення дисбалансу виділення та синтезу гормонів у гіпофізарно-тиреоїдній системі. Даний позитивний ефект застосування коригуючого чинника ґрунтується на його здатності адсорбувати токсини з опікової рани, що біохімічно підтверджується зменшенням рівня ендогенної інтоксикації токсичності плазми крові у тварин третьої експериментальної групи.

Результати цього розділу опубліковані в наукових роботах [43, 45, 80, 178, 179].

РОЗДІЛ 5

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

Актуальність проблеми опікового травматизму визначається частим ураженням осіб різного віку, складністю і тривалістю лікування, втратою працездатності та високою летальністю. Кількість постраждалих від опіків у всьому світі зростає, особливо в промислово розвинених країнах. Серед причин смертей при різних пошкодженнях опіки становлять 20% у дітей і 28% у осіб старше 65 років [3, 147, 152, 183]. У відповідь на опікову травму в організмі розвивається безліч патологічних процесів, які захоплюють практично всі органи і системи, приводячи до вираженого порушення гомеостазу, зриву адаптаційних механізмів [8, 17, 36, 67].

В даний час зростає інтерес до вивчення механізмів пошкодження та структурної перебудови органів ендокринної системи, викликані різними патологічними факторами [4, 14, 24, 71, 131, 148].

Ендокринна система, володіючи широким діапазоном гормональних впливів на різні органи і системи організму, грає ключову роль у виникненні реакцій організму на дію подразників. При цьому не окремі гормони, а сумарний ендокринний баланс, що формується при стані напруги, обумовлює характер і адекватність захисно-компенсаторних процесів, забезпечуючи процеси адаптації і резистентності організму в цілому [22, 114, 149, 218, 230].

Щитоподібна залоза виділяє гормони – трийодтиронін (Т3) та тироксин (Т4), які контролюють швидкість протікання хімічних реакцій в організмі (швидкість метаболізму). Т3 та Т4 впливають на швидкість метаболізму двома шляхами:

- стимулюючи майже кожну тканину організму виробляти білки;
- збільшуючи кількість кисню, яку використовують клітини.

Гормони ЩЗ впливають на багато життєво важливих функцій організму, таких як частота серцевих скорочень, швидкість спалення калорій,

підтримка шкіри, ріст, виробництво тепла, репродукція і травлення [14, 118, 124, 137, 145, 187].

В джерелах наукової літератури описано морфологію ЩЗ та її функціональне значення як у людському, так і тваринних організмах [38, 128, 131, 143, 153, 170, 176]. Проте для порівняльного аналізу з результатами експериментальних досліджень необхідно дослідити у комплексі структурну організацію ЩЗ лабораторних білих інтактних щурів.

Саме тому нами було проведено макроскопічне, масометричне, гістологічні, морфометричні, імуноферментні та біохімічні дослідження ЩЗ та периферійної крові тварин інтактною групи.

Встановлено, що ЩЗ білих інтактних щурів складається з двох часток (правої та лівої) блідо-оранжевого кольору, що розташовані з обох боків трахеї, каудальніше гортані між четвертим та п'ятим трахеальними кільцями, та з'єднані між собою перешийком.

Маса органу у статевозрілих особин з середньою масою тіла ($193,4 \pm 6,3$) г становить ($24,18 \pm 0,24$) мг, а відносна маса ($0,0125 \pm 0,0001$) %.

У щитоподібній залозі інтактних білих щурів є незначна кількість міжфолікулярної сполучної тканини, фолікулярний епітелій низькопризматичний (кубічний), у навколофолікулярних ділянках чітко визначаються гемокапіляри. Цитоплазма клітин оксифільна, вакуолізована, ядра великі, базофільні, розміщуються базально. Просвіт фолікулів заповнений колоїдом, рівномірно слабо оксифільно забарвленим. Виявляються поодинокі вакуолі резорбції.

Морфометрично виявлено, що в органі наявні фолікули 3 типів – великі, середні та малі, а їх співвідношення становить 1,4 : 4,7 : 3,9. Досліджено, що середнє значення площі малого фолікула становить ($2342,54 \pm 98,43$) мкм², середнього – ($3722,53 \pm 130,44$) мкм², великого – ($5733,77 \pm 203,67$) мкм². Відповідно середні значення площі колоїду

дорівнюють $(797,38 \pm 34,98)$ мкм², $(1324,33 \pm 54,67)$ мкм², $(2102,46 \pm 92,48)$ мкм². Середнє значення висоти тироцита складає $(11,43 \pm 0,41)$ мкм.

Середнє значення площі фолікулярного епітелію малого фолікула дорівнює $(1545,16 \pm 72,90)$ мкм², середнього $(2398,20 \pm 86,67)$ мкм² та великого відповідно $(3631,31 \pm 157,23)$ мкм².

Функціональну активність ЩЗ допомагають аналізувати фолікулярно-колоїдний індекс та індекс накопичення колоїду. Фолікулярно-колоїдний індекс – це відношення площі фолікулярного епітелію до площі колоїду [18, 125]. Середнє значення фолікулярно–колоїдного індексу ЩЗ інтактних тварин найбільше для малих фолікулів та становить – $1,94 \pm 0,08$, для середніх – $1,81 \pm 0,04$ і для великих – $1,73 \pm 0,05$.

Про інтенсифікацію синтетичних та резорбтивних процесів у фолікулах органу свідчить показник індексу накопичення колоїду, який є відношенням внутрішнього діаметру фолікула до подвійної висоти тироїдного епітелію [18, 125]. Його середнє значення для малих фолікулів найменше та становить $2,60 \pm 0,12$, середніх – $4,18 \pm 0,19$, великих – $6,27 \pm 0,29$.

На субмікроскопічному рівні для тироцитів в складі фолікулів характерна чітка полярність. Ультраструктура апікального та базального полюсів клітини має особливі складові необхідні для синтезу, накопичення і виведення тироїдних гормонів. На апікальній поверхні тироцитів ультраструктурно виявляється мала кількість мікроворсинок, які безпосередньо контактують із колоїдом, збільшуючи площу резорбції тироцитами фолікулів. Також наявні мітохондрії, мікропухирці, багато апікальних гранул, дрібні, осміофільні лізосоми. В базальній частині плазмолема формує неправильної форми інвагінації, розмежовуючи основу клітини на ряд відсіків, збільшуючи її поверхню в ділянці контакту із стінкою кровоносного капіляра. Канальці ендоплазматичної сітки краще розвинуті в базальній частині клітин. Комплекс Гольджі складається із

сплощених цистерн, вакуолей і мікропухирців та локалізується в апікальному полюсі поблизу ядра.

Тироцити включають ядра округлої форми, мембрани каріолеми чітко контуровані, між ними розміщений вузький рівномірний перинуклеарний простір. Ядерних пор багато, вони чітко контуровані. В каріоплазмі міститься рівномірно розміщений дрібно-сітчастий еухроматин, ядрце має петлисту структуру із рибосомальними гранулами.

Тироїдний епітелій розміщений на базальній мембрані, яка є відносно тонкою, суцільною та розмежовує ендокринні клітини від стромальної сполучної тканини.

Гемокапіляри вісцерального (фенестрованого) типу мають помірно кровонаповнені просвіти, в яких наявні формені елементи крові, переважно еритроцити.

За результатами імуноферментного аналізу рівень гормону Т3 становив $(1,88 \pm 0,13)$ нмоль/л, Т4 – $(41,15 \pm 1,56)$ нмоль/л, ТТГ – $(0,124 \pm 0,01)$ мкМО/мл.

Згідно результатів біохімічного дослідження ЕП у крові інтактних тварин становить $(54,11 \pm 1,93)$ %, загальна кількість МСМ – $(0,092 \pm 0,002)$ ум.од., з яких фракція МСМ₁ – $(0,053 \pm 0,002)$ ум.од., а МСМ₂ – $(0,039 \pm 0,001)$ ум.од.

Дані проведених комплексних досліджень свідчать, що ЩЗ білих лабораторних щурів інтактною групи не має значних видових особливостей та підтверджують загальні закономірності її будови, що описані в наукових джерелах [14, 38, 124, 128, 131, 143, 153, 170, 176].

Комплексні результати досліджень ЩЗ другої експериментальної групи тварин, яким моделювали термічну травму шкіри III ступеня встановили, що характер змін структурних компонентів ЩЗ залежать від терміну експерименту, їх важкість наростає у відповідності до стадій

опікової хвороби: 1 доба – шок, 7 доба – рання токсемія, 14 доба – пізня токсемія, 21 доба – септикотоксемія.

У ранні терміни після термічної травми (1, 7 доби дослідю) виявлені пристосувально-компенсаторні процеси та ознаки деструктивних змін у структурі ЩЗ.

При макроскопічному дослідженні ЩЗ у ранні терміни спостерігали кровонаповненість щитоподібної залози, що зумовило її інтенсивне, наближене до коричневого відтінку забарвлення. Орган візуально був збільшений в розмірах та займав звичне анатомічне положення на рівні четвертого – п'ятого хрящів трахеї. Відносна маса органу на 1 та 7 доби дослідю недостоєрно перевищувала показник інтактної групи тварин в 1,04 рази та в 1,03 рази відповідно (рис. 5.1).

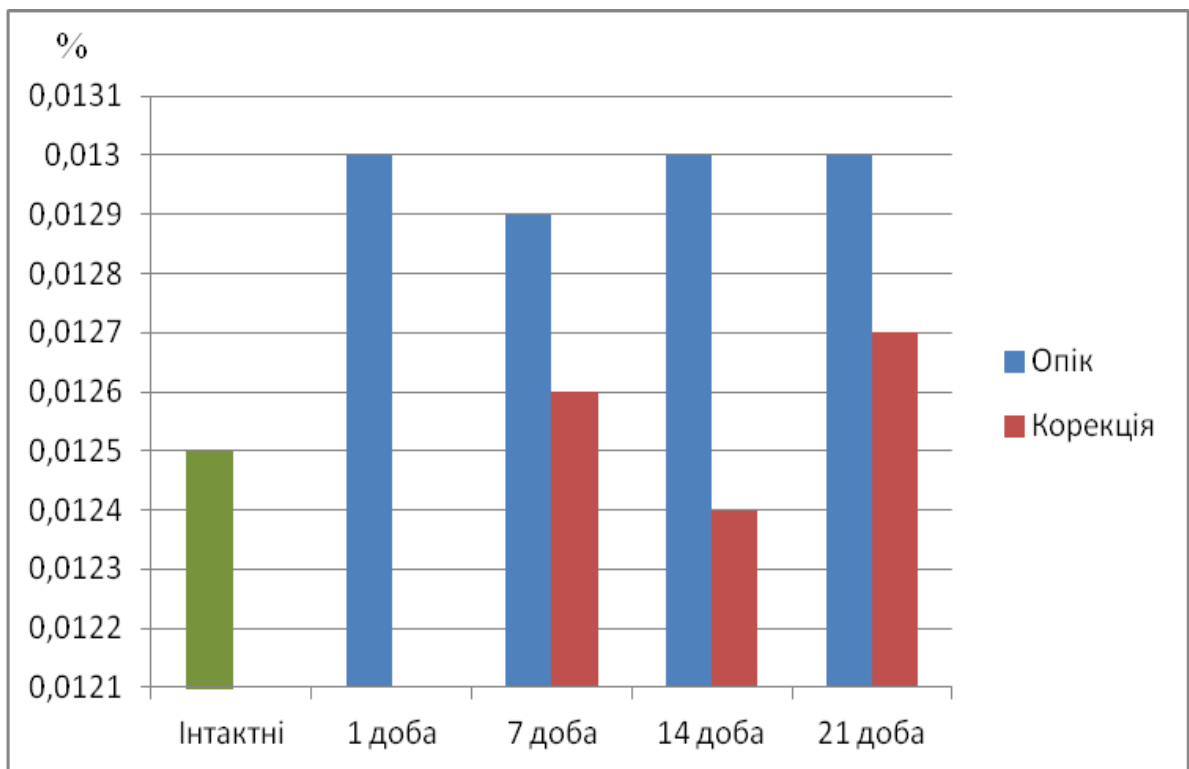


Рисунок 5.1 – Динаміка змін відносної маси щитоподібної залози білих щурів в різні терміни після термічної травми та за умов застосування коригуючого чинника

Згідно даних наукової літератури структурно-функціональні зміни органів опеченого організму в ранні терміни відбуваються на фоні порушення функціонування серцево-судинної системи, що проявляється повнокров'ям, розширенням та дистонією стінки судин, зменшенням об'єму циркулюючої крові, сладжами, стазами і тромбами [17, 55, 56, 60, 82, 85, 86, 147, 152].

За допомогою мікроскопічного та ін'єкційного методу нами виявлено, що для судин ЩЗ характерне розширення та кровонаповнення, як артеріальної, так і венозної ланки, наявний набряк усіх оболонок стінки судин, гіпертрофія гладких міоцитів медії та лейкоцитарна інфільтрація адвентиції. Виявлялися також судини, які спалися із стоншеними стінками. В просвітах судин з розширеним просвітом виявляються лейкоцити, еритроцити та тромбоцити, що формують змішані тромби, що відповідає порушенню гемокоагуляції крові у вигляді внутрішньосудинного дисемінованого згортання крові. Венозні судини також переважно кровонаповнені, дистонія їх стінок характеризується стоншенням, деформацією або гіпертрофією з ознаками склерозування, що характеризується активним розростанням колагенових волокон.

В мікроциркуляторному руслі органу наявні значний стаз формених елементів крові у просвіті судин, порушення пропускної здатності артеріол, капілярів та венул, а також перерозтягнутість даних судин в різних ділянках залози. Застійні явища у малих судинах та компонентах гемомікроциркуляторного русла призводили до потовщення, набряку та інфільтрації їх стінок.

На ультраструктурному рівні на 7 добу досліду для гемокапілярів ЩЗ встановлені початкові ознаки деструктивних змін компонентів ядра та органел ендотеліоцитів, про що свідчать їх гіпертрофовані ядра, значне розширення перинуклеарного простіру на окремих ділянках, просвітлення цитоплазматичних ділянок, вогнищевий набряк та зменшення кількості піноцитозних пухирців і кавеол, мала кількість фенестр.

Схожі зміни компонентів кровоносного русла внутрішніх органів при термічній травмі були описані в роботах [55, 56, 60, 82].

На світлооптичному рівні у ЩЗ в стадії ранньої токсемії відмічено зростання кількості великих за розміром фолікулів відповідно у 1,58 раза ($p < 0,001$) у порівнянні з таким у інтактних тварин та спостерігається тенденція до зниження кількості малих та середніх фолікулів у часточках органу (рис. 5.2).

Середнє значення площі великих фолікулів та площі їх фолікулярного епітелію недостовірно зменшується порівняно з інтактним показником відповідно у 1,02 та в 1,06 раза, а площа їх колоїду натомість недостовірно зростає у 1,11 раза.

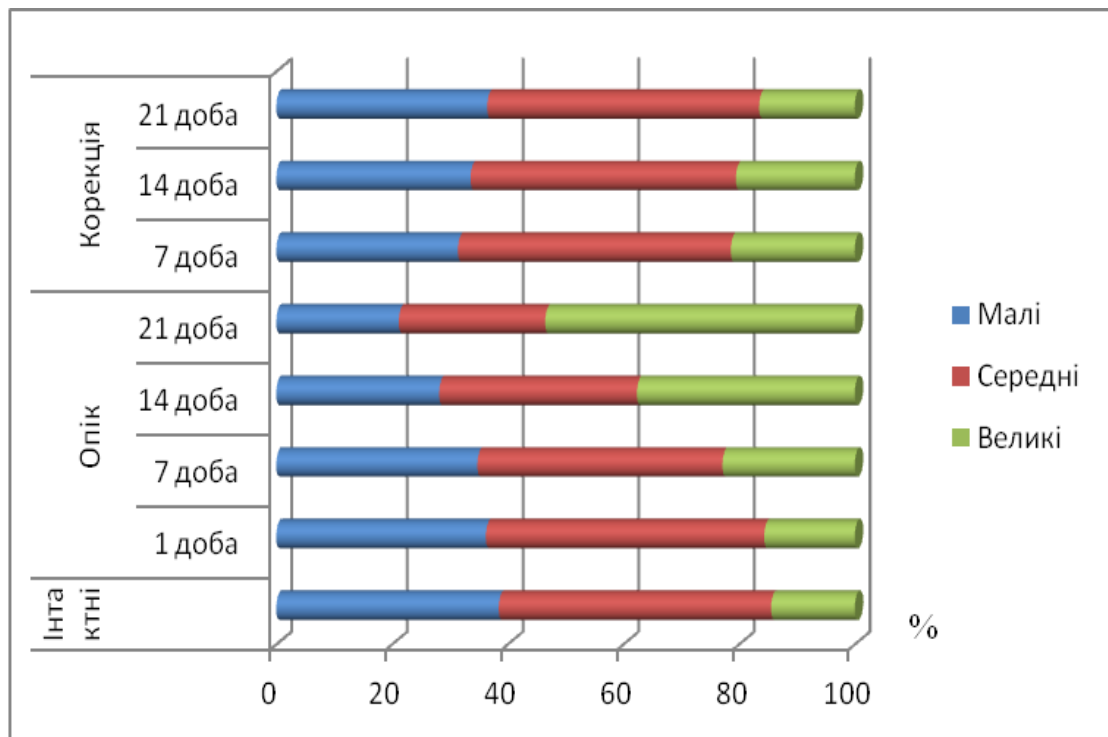


Рисунок 5.2 – Динаміка змін відсоткового співвідношення кількості різних типів фолікулів у ЩЗ в різні терміни після термічної травми та за умов застосування ПСЛК

За результатами світлооптичних досліджень виявлено, що в центрі часточок ЩЗ переважно розміщені малі, середні фолікули та інтерфолікулярні острівці, а на периферії – переважно великі, перерозтягнуті

фолікули з щільним гомогенним колоїдом. Поліморфність фолікулів характеризується зміною розмірів та форми, частина з них деформовані, витягнуті. Колоїд в фолікулах середніх та малих розмірів дрібнодисперсний, помірно щільний, часто взагалі відсутній, виявляється багато вакуолей резорбції, що свідчить про переважання резорбтивних процесів в тироцитах над синтетичними.

Субмікроскопічно встановлено, що в стадії ранньої токсемії відбуваються компенсаторні та початкові деструктивні зміни тироцитів в складі фолікулів щитоподібної залози, про що свідчили набряк більшості мембранних органел; вакуолізація мітохондрій, просвітлення їх матриксу та пошкодження крист; невелика кількість рибосом та полісом.

Про зниження функціональної активності в органі свідчить достовірне ($p < 0,001$) зниження на 7 добу досліду висоти тироцитів в 1,29 раза порівняно з показником норми (рис. 5.3).

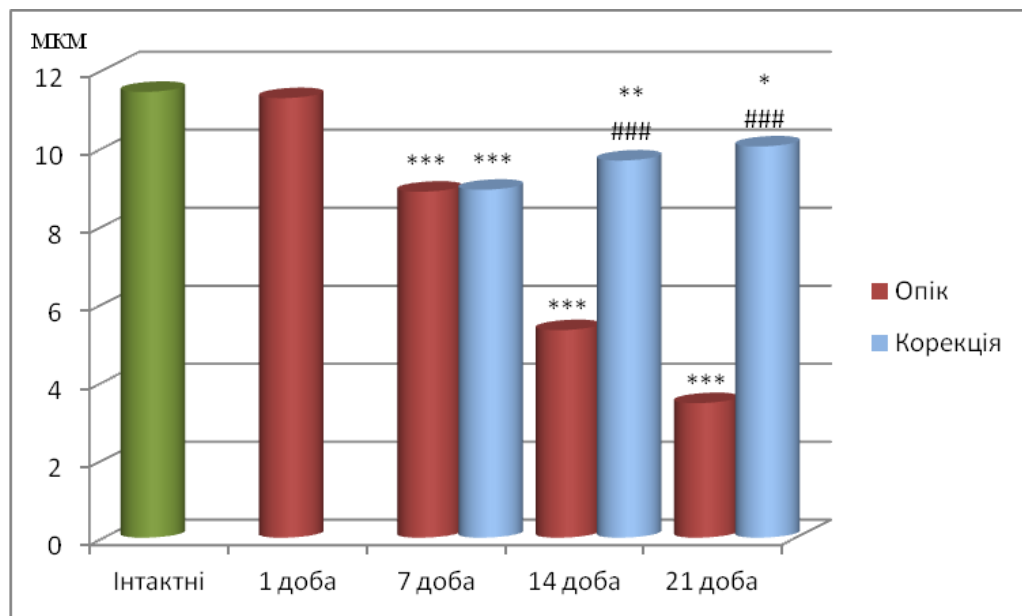


Рисунок 5.3 – Динаміка змін середньої висоти тироцитів білих щурів в різні терміни після термічної травми та за умов корекції

Примітка 1. * – величини, які статистично достовірно відрізняються від показників інтактної групи тварин (* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$).

Примітка 2. # – величини, які статистично достовірно відрізняються від показників групи тварин з опіком (### – $p < 0,001$).

Про зрив адаптаційних процесів та початок розвитку деструктивних змін у органі свідчить зниження значення фолікулярно-колоїдного індексу. На 1 добу для малих фолікулів він становить 0,95, середніх та великих – 0,98 відносно інтактного показника. На 7 добу відмічено вже його достовірне зниження: для малих та великих фолікулів – 0,82 ($p<0,001$), середніх – 0,91 ($p<0,05$) від показника норми (рис. 5.4).

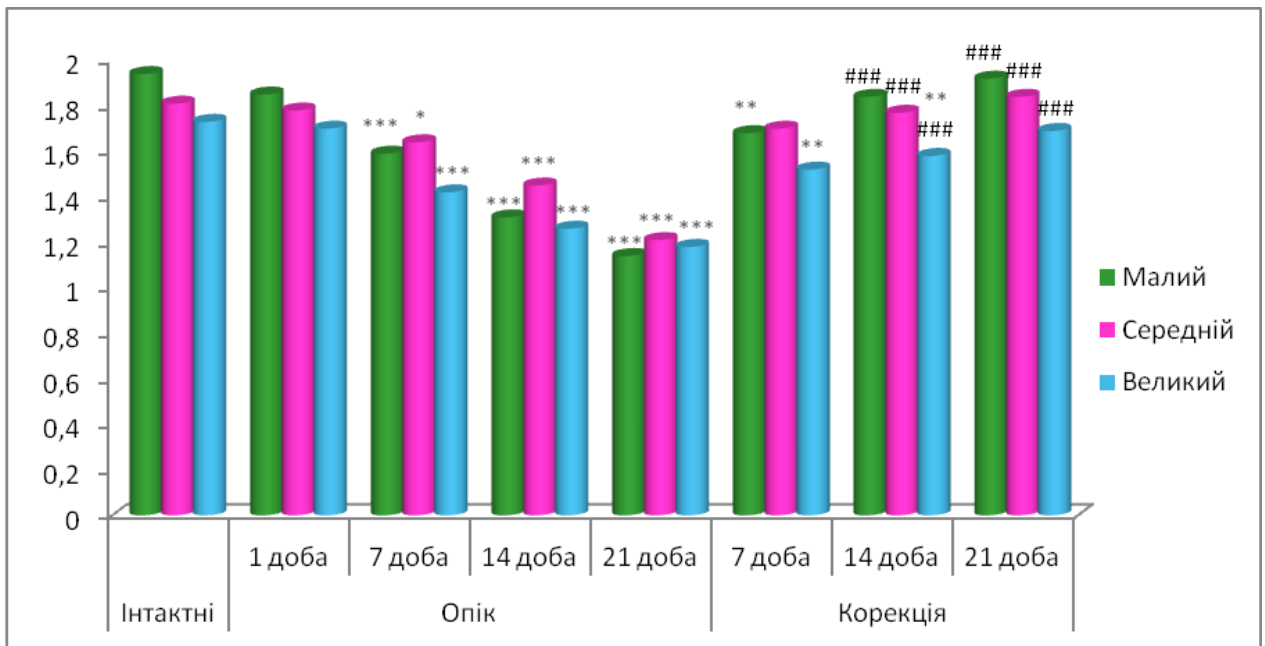


Рисунок 5.4 – Динаміка змін фолікулярно-колоїдного індексу ЩЗ в різні терміни після термічної травми та за умов застосування ПСЛК

Примітка 1. * – величини, які статистично достовірно відрізняються від показників інтактної групи тварин (* – $p<0,05$; ** – $p<0,01$; *** – $p<0,001$);

Примітка 2. # – величини, які статистично достовірно відрізняються від показників групи тварин з опіком (### – $p<0,001$).

В ранні терміни після опікової травми відбувається порушення балансу синтетичних та резорбтивних процесів у залозі про що свідчить незначне збільшення індексу накопичення колоїду у стадії шоку та вже достовірне ($p<0,001$) зростання його значень у 1,19, 1,26 і 1,29 рази відповідно у малих, середніх та великих фолікулах порівняно з показником інтактної групи тварин (рис. 5.5).

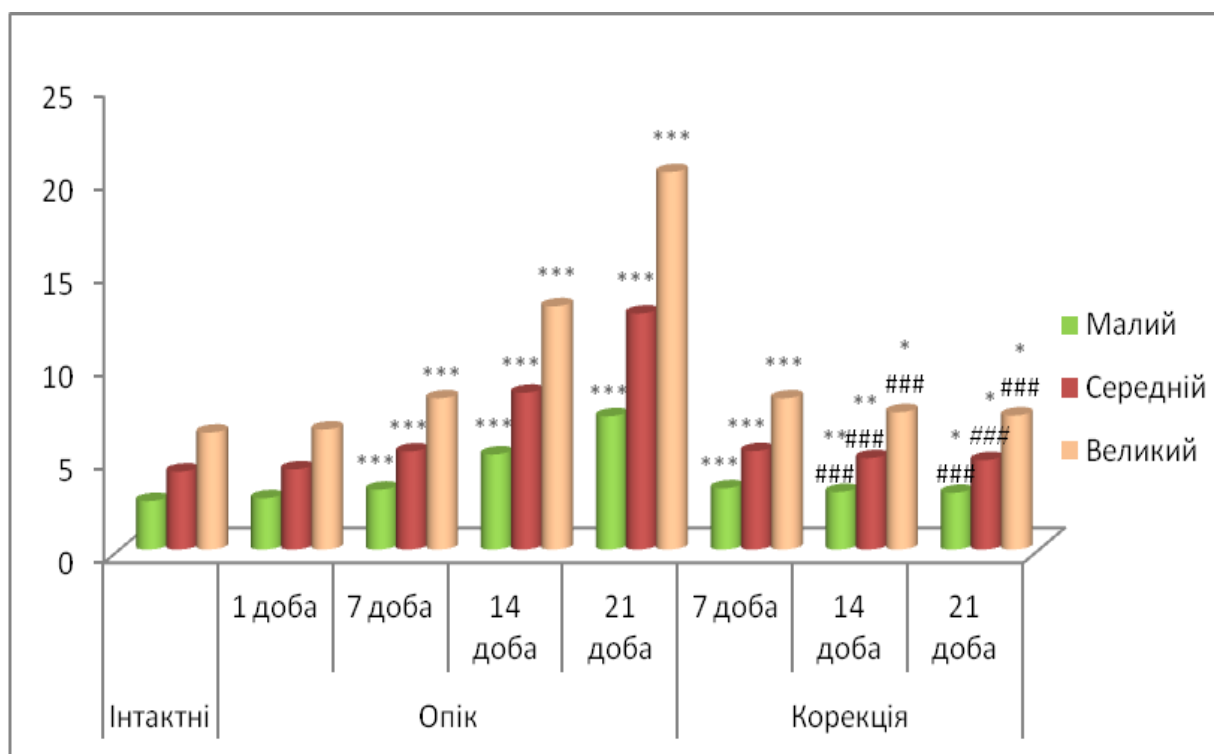


Рисунок 5.5 – Динаміка змін індексу накопичення колоїду ЩЗ в різні терміни після термічної травми та за умов застосування ПСЛК

Примітка 1. * – величини, які статистично достовірно відрізняються від показників інтактної групи тварин (* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$);

Примітка 2. # – величини, які статистично достовірно відрізняються від показників групи тварин з опіком (### – $p < 0,001$).

Результати імуноферментного дослідження показали, що через добу після опіку рівень ТЗ знизився до 65,9 % від початкового рівня, а через 7 діб – до 70,7 %. Концентрація тироксину знижувалась поступово. Так, через добу після змодельованого опіку вона складала $(41,15 \pm 1,56)$ нмоль/л і практично не відрізнялася від аналогічного показника у групі інтактних тварин. Через 7 діб після опікової травми рівень тироксину знижувався на 18,6 % від вихідної величини. Дослідження концентрації ТТГ теж показало значні зміни. Вже через добу після змодельованого опіку даний показник достовірно зростав у 9,9 рази порівняно з відповідним показником у групі контрольних тварин (рис. 5.6).

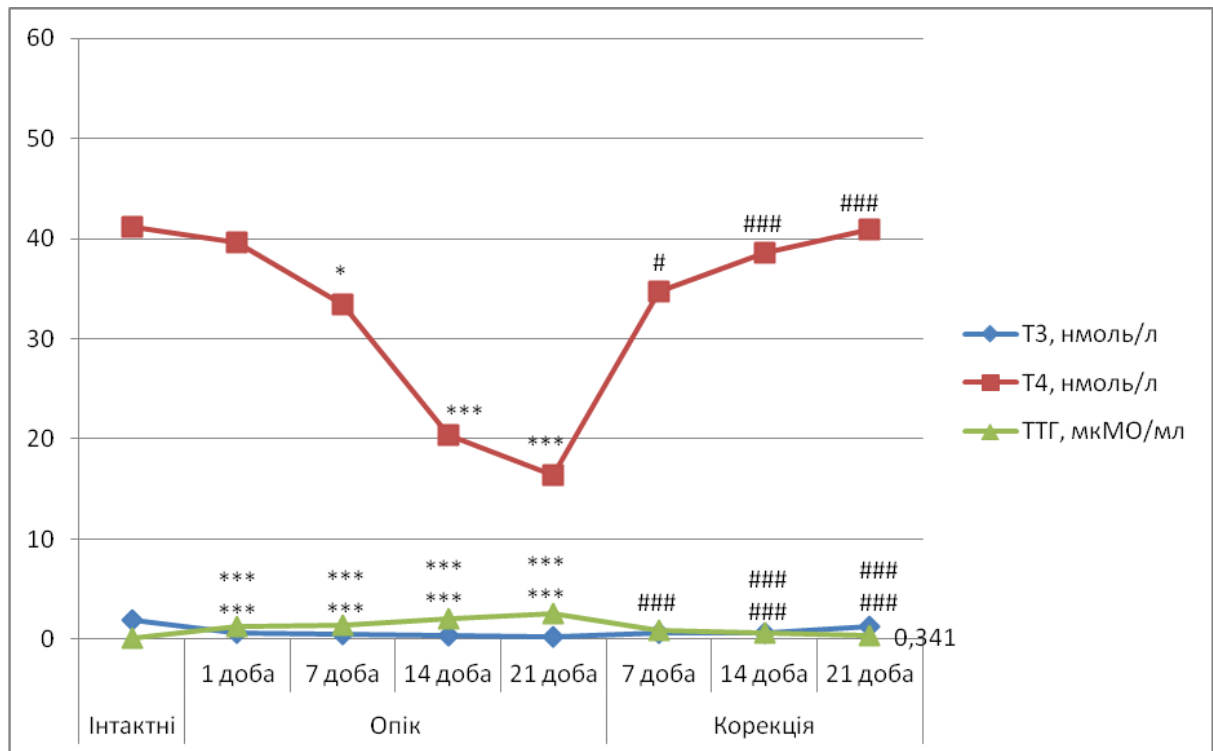


Рисунок 5.6 – Динаміка змін концентрації гормонів гіпофізарно-тиреоїдної системи в різні терміни після термічної травми та за умов застосування ксенодермального субстрату

Примітка 1. * – величини, які статистично достовірно відрізняються від показників інтактної групи тварин (* – $p < 0,05$; *** – $p < 0,001$);

Примітка 2. # – величини, які статистично достовірно відрізняються від показників групи тварин з опіком (# – $p < 0,05$; ### – $p < 0,001$).

В пізні терміни після експериментальної термічної травми розвиваються деструктивні зміни структурних компонентів щитоподібної залози, відмічено пригнічення процесів регенерації. Гістологічно, особливо на 21 добу після опіку, виявлено деструктивно-дегенеративні зміни фолікулів, тиреоїдного епітелію, судин та стромы. В часточках органу переважають великі, неправильної форми перерозтягнуті фолікули, із щільним колоїдом у якому спостерігаються десквамовані, деструктивно змінені клітини. Так, відсоток великих фолікулів в цей термін достовірно ($p < 0,001$) перевищував показник першої групи тварин в 3,70 раза. Співвідношення кількості малих, середніх та великих фолікулів ЩЗ у стадії септикотоксемії становило: 2,1 : 2,5 : 5,4 (див. рис. 5.2).

Тироцити в складі стінки фолікулів мають плоску форму, їх цитоплазма гомогенна, ядра пікнотичні, гіперхромні. Середня висота тироцитів на 14 добу експерименту достовірно ($p < 0,001$) зменшувалась порівняно з нормою на 53,46 % та досягала мінімального значення ($p < 0,001$) на 21 добу, будучи меншою відносно інтактного показника на 69,81 % (див. рис. 5.3).

Фолікулярно-колоїдний індекс на 14 добу експерименту зазнає достовірного ($p < 0,001$) зниження для малих, середніх та великих фолікулів відповідно у 1,48, 1,25 та 1,37 раза. Така ж тенденція спостерігається і на 21 добу досліду зі статистично значущим ($p < 0,001$) зниженням фолікулярно-колоїдного індексу порівняно з нормою для малих, середніх та великих фолікулів відповідно у 1,70, 1,50 та 1,47 раза (див. рис. 5.4).

Натомість у пізні терміни після експериментальної термічної травми відмічено достовірне ($p < 0,001$) зростання індексу накопичення колоїду. Так, на 21 добу його значення для малих, середніх та великих фолікулів більше від показника норми відповідно у 2,75, 3,03 та 3,23 раза (див. рис. 5.5).

На мікроскопічному рівні та за допомогою ін'єкційного методу досліджено гетерогенні зміни судин гемомікроциркуляторного русла. В просвітах частини із них виявляються змішані тромби та сладж-феномен еритроцитів. У м'язовій оболонці стінки також наявний набряк гладком'язових клітин, їх гомогенізація або атрофія. Деградація інтими та медії супроводжується склерозом адвентиції судин, як артеріального так і венозного русла органу із редукцією частини гемокапілярів.

На фоні деструктивних змін судин зазнають дегенерації структурні компоненти органу і на субмікроскопічному рівні. Так, на 21 добу після опікової травми в дистрофічно змінених тироцитах виявляються ядра видовженої форми, ущільнені, пікнотичні, осміофільні, з нечіткими контурами каріолеми, в яких вогнищево розширені перинуклеарні простори. Для цитоплазми характерний значний внутрішньоклітинний набряк та

порушення цілісності більшості мембранних органел, спостерігається значна кількість осміофільних первинних і вторинних лізосом, що, імовірно, пов'язано із підвищенням резорбції колоїду та в більшій мірі із аутофагоцитозом пошкоджених, дегенеративно змінених органел. На апікальній поверхні клітин мікрроворсинки практично відсутні.

Дані морфологічні зміни зумовлюють і гормональні порушення. Проведені імуноферментні дослідження показали, що через 14 діб опікової травми рівень трийодтироніну знизився до 77,7 %, а через 21 добу – 83,5 % ($p < 0,001$) від початкового рівня. Концентрація тироксину на 14 та 21 доби експерименту знижувалась на 50,4 % ($p < 0,001$) та 60,1 % ($p < 0,001$) відповідно порівняно з показником групи практично здорових тварин. Натомість, концентрація ТТГ стабільно зростала ($p < 0,001$) у 17,1 та у 20,4 рази відповідно на 14 та 21 доби досліджу (див. рис. 5.6). Дані результати свідчать про гіпофункцію щитоподібної залози в умовах опікової травми.

Синдром ендогенної інтоксикації відіграє значну роль в патогенезі ряду захворювань як інфекційної, так і неінфекційної природи і часто визначає їх перебіг і прогноз. Зокрема це стосується і опікової хвороби, що виникає при глибоких та обширних опіках. Ендогенна інтоксикація – це складний процес, обумовлений біологічною активністю великої і різноманітної групи речовин, які в нормі вчасно видаляються з організму (сечовина, креатинін, проміжні продукти метаболізму, що накопичуються в підвищеній концентрації, продукти вільнорадикального окислення і т.д.) [17, 28, 83, 85, 86]. Останнім часом маркерами ендогенної інтоксикації стали вважати молекулами середньої маси (МСМ) – сполуки з молекулярною масою від 300–500 до 5000 Д. Їх поділяють на дві великі фракції:

- низькомолекулярну (МСМ₁) – це продукти катаболізму пептидів та білків, що містять ланцюгові амінокислоти
- високомолекулярну (МСМ₂) – ароматичні амінокислоти, пурини, рибозид сечової кислоти, піримідини [28, 85, 86].

Біохімічний аналіз периферійної крові тварин з термічною опіковою травмою показав, що в динаміці експерименту відбувається зростання рівня ендогенної інтоксикації, а це, в свою чергу, сприяє морфологічним змінам структурних компонентів щитоподібної залози.

Встановлено, що на 1 та 7 доби після експериментальної термічної травми ЕП достовірно ($p < 0,001$) зростає та перевищує показники інтактної групи тварин відповідно у 1,24 та у 1,48 раза ($p < 0,001$).

На 14 добу зафіксовано пікове значення ЕП, який перевищував показник норми у 1,62 раза ($p < 0,001$), а на 21 добу досліджу встановлено його зниження порівняно з попереднім терміном на 11,23 %, проте він перевищував показник інтактної групи в 1,44 раза ($p < 0,001$) (рис. 5.7).

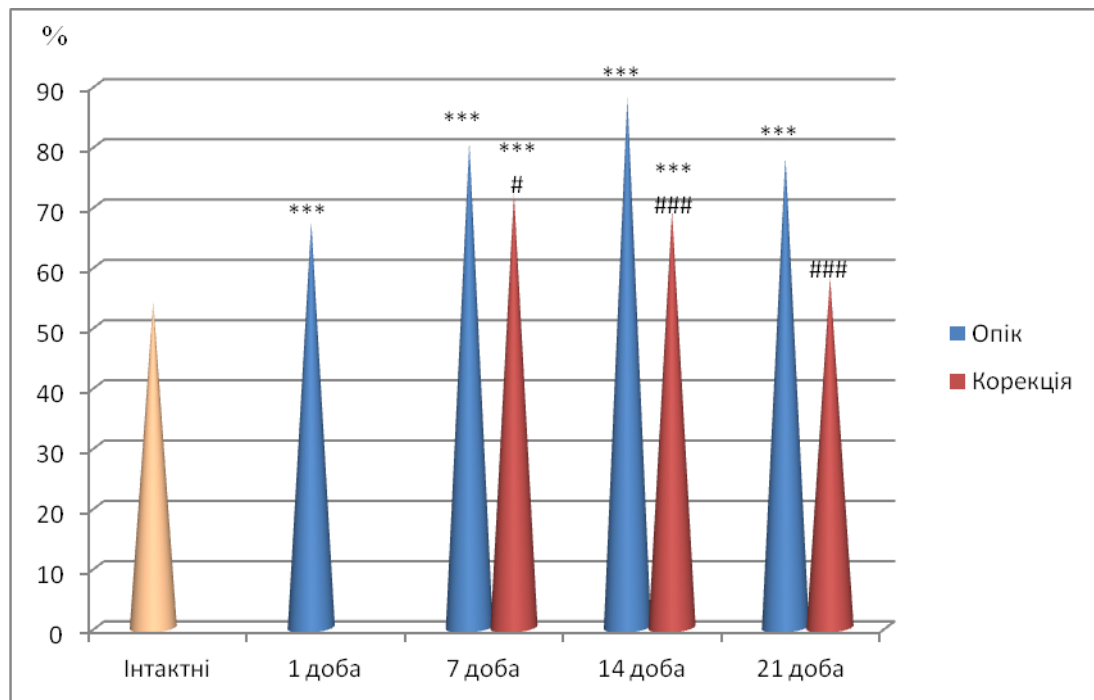


Рисунок 5.7 – Динаміка змін еритроцитарного індексу інтоксикації після термічної травми та за умов корекції

Примітка 1. * – величини, які статистично достовірно відрізняються від показників інтактної групи тварин (***) – $p < 0,001$).

Примітка 2. # – величини, які статистично достовірно відрізняються від показників групи тварин з опіком (# – $p < 0,05$; ### – $p < 0,001$).

Концентрація МСМ у ранні терміни експерименту також достовірно ($p<0,001$) зростає та перевищує показник інтактних тварин на 1 добу на 18,4 %, на 7 добу – на 43,5 %. Максимальні значення їх вмісту біохімічно зафіксовані у стадії пізньої токсемії з достовірним ($p<0,001$) перевищенням показника норми у 1,60 раза (рис. 5.8).

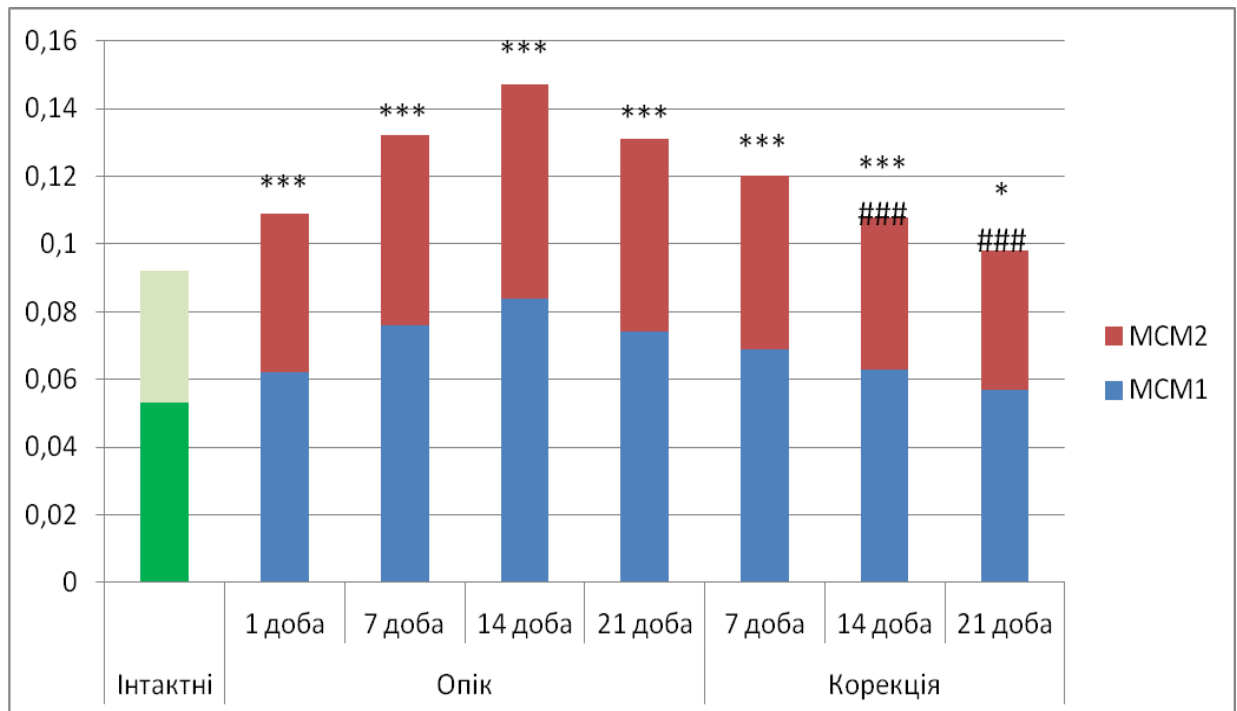


Рисунок 5.8 – Динаміка змін концентрації молекул середньої маси у плазмі крові тварин після термічної травми та за умов корекції

Примітка 1. * – величини, які статистично достовірно відрізняються від показників інтактної групи тварин (* – $p<0,05$; *** – $p<0,001$).

Примітка 2. # – величини, які статистично достовірно відрізняються від показників групи тварин з опіком (### – $p<0,001$).

Таким чином, в динаміці експериментальної термічної травми у ЩЗ білих лабораторних щурів розвивається комплекс деструктивних змін, які характеризуються порушенням кровопостачання органу, домінуванням у ньому перерозтягнутих фолікулів, що вистелені плоскими, дегенеруючими тироцитами та заповнені ущільненим за консистенцією колоїдом, проявами склерозування. Встановлені зниження фолікулярно-колоїдного індексу та збільшення індексу накопичення колоїду свідчать про наростання

деструктивних змін структурних компонентів ЩЗ та її гіпофункцію. Дані мікроскопічних та морфометричних досліджень підтверджуються результатами імуноферментного аналізу з визначення рівня гормонів гіпофізарно-тиреоїдної системи, які також засвідчили на ростання гіпофункції ЩЗ в динаміці експериментальної термічної травми. Усі вище перераховані процеси відбуваються на фоні високого рівня ендогенної інтоксикації.

Комплексне лікування термічних опіків та вивчення особливостей загоєння опікових ран безпосередньо залежить від багатьох факторів, а саме місця та площі обпеченої поверхні, етапу ранового процесу і від глибини ураження [8, 10, 29, 32, 86, 91, 133, 163].

Основна мета при лікуванні значних за площею і глибиною термічних опіків це якнайшвидше у часовому періоді відновлення первинної структури шкіри [76, 95, 197, 225, 241]. Термін відновлення шкірного покриву становить 1-2 місяці, але даний період може подовжуватися в залежності від складності та розвитку опікової хвороби. Опікова рана, у зв'язку із втратою рідини, білків слугує середовищем і вогнищем водночас для розвитку мікробіоти [54, 69, 73, 183, 223, 233].

На сьогоднішній день важливим залишається пошук ефективного біологічного покриття ран, яке володіє широким спектром дії для швидкого і комплексного лікування обпеченої ділянки [33, 51, 89, 142, 146, 149, 158].

Низна наукових досліджень останніх років присвячена вивченню ефективності застосування ксенодермального субстрату [54, 55, 56, 77, 81, 110]. Дослідження фізико-хімічних властивостей даного продукту встановили його високі сорбційно-антиоксидантні, пластичні, метаболічні, окисно-відновні потенціали та багатий на амінокислоти та мікроелементи склад [19, 111].

Згідно результатів наших досліджень в умовах застосування в якості коригуючого чинника ксенодермального ліофілізованого субстрату після ранньої некректомії уражених тканин шкіри достовірно зменшується вміст

токсичних продуктів у плазмі крові у всі терміни досліджу. ЕП у ранні терміни достовірно ($p < 0,001$) більше показника норми у 1,33 раза, але і зі статистичною значущістю ($p < 0,05$) менше у порівнянні з тваринами контрольної групи. На 21 добу його рівень у 1,34 раза достовірно ($p < 0,001$) нижчий порівняно з групою контролю та наближений до показника першої експериментальної групи без статистично значущої різниці (див. рис. 5.7).

Визначення концентрації МСМ на 7 добу за умов корекції експериментальної термічної травми показало, що загальна їх концентрація з високою достовірністю ($p < 0,001$) перевищує показник інтактної групи у 1,30 раза, але достовірно не відрізняється від контрольного значення.

У пізні терміни досліджу в умовах закриття опікової рани ксенодермальним субстратом концентрація МСМ мала тенденцію до зниження та поступового наближення до значень норми. На 21 добу експерименту концентрації МСМ₁ і МСМ₂ достовірно не відрізнялися від норми, але з високим рівнем статистичної значущості були нижчими від контрольних значень, відповідно у 1,29 та 1,39 раза (див. рис. 5.8).

Відносна маса щитоподібної залози на 7 добу досліджу за умов корекції становить $(0,0126 \pm 0,0001)$ %, що максимально наближено до показника інтактних тварин (див. рис. 5.1).

У ранні терміни досліджу активізуються процеси репаративної регенерації судин гемомікроциркуляторного русла. Встановлено, що просвіти більшості судин незначно розширені та кровонаповнені, спостерігається зменшення периваскулярного набряку в органі порівняно з тваринами, яким корекцію термічної травми не проводили. Лише частина вен і венул мають розширені просвіти, заповнені переважно еритроцитами.

Фолікулярні клітини в цей термін досліджу невисокі, мають переважно низькопризматичну форму, достовірно ($p < 0,001$) у 1,28 раза менші за висотою порівняно з тироцитами фолікулів інтактної групи (див.рис. 5.3). В них наявні округлі ядра зі значними інвагінаціями каріолеми, а в каріоплазмі

знаходиться переважно еухроматин. У цитоплазмі виявляються менші деструктивні зміни органел та структур, які здійснюють секреторну та резорбтивну функцію, порівняно із групою тварин без корекції термічної травми. На апікальній поверхні тироцитів містяться невисокі мікрворсинки.

На 7 добу досліду за умов застосування коригуючого чинника у щитоподібній залозі спостерігається домінування середніх за розміром фолікулів. Їх кількість достовірно не відрізняється від показника норми та статистично значуще ($p < 0,05$) перевищує показник контрольної групи тварин на 11,36 %. Кількість великих фолікулів достовірно ($p < 0,001$) більше за показник першої дослідної групи у 1,48 раза, а малих – достовірно ($p < 0,01$) менше за інтактний параметр у 1,22 раза (див. рис. 5.2).

Фолікулярно-колоїдний індекс у ранній термін за умов корекції достовірно ($p < 0,01$) нижче інтактного показника для малих та великих фолікулів, для середніх – статистично значуще не відрізняється від норми (див. рис. 5.4). У той же час індекс накопичення колоїду достовірно ($p < 0,001$) більший за показники першої групи тварин для всіх типів фолікулів, проте статистично значуще не відрізняється від аналогічного параметра контрольної групи (див. рис. 5.5).

У пізні терміни досліду за умов використання ліофілізованої ксеношкіри відсоткове значення кількості малих та середніх фолікулів наближене до показників групи інтактних тварин, проте достовірно ($p < 0,001$) більше, ніж у тварин з опіковою травмою. Кількість великих фолікулів на 21 добу досліду за умов корекції достовірно ($p < 0,05$) більша за показник норми, проте з достовірністю ($p < 0,001$) менша у 3,24 раза за контрольний показник (див. рис. 5.2).

Гістологічно на 14 добу досліду за умов корекції стінка середніх фолікулів здебільшого вистелена тироцитами кубічної форми, з інтенсивно забарвленими ядрами та дещо просвітленою цитоплазмою. У порожнинах

фолікулів наявний дрібнодисперсний, помірно оксифільний колоїд з вакуолями резорбції. У деяких фолікулах виявляли десквамовані тироцити.

Мікроскопічно для кровонесних судин на 14 добу експерименту характерне помірне кровонаповнення. Проте окремі вени і венули мають розширені просвіти заповнені форменими елементами крові. В цей термін досліду мікроскопічно спостерігаються менш виражені зміни судин мікроциркуляторного русла. Для них характерне незначне потовщення, набряк стінки та помірна їх інфільтрація лейкоцитами. В просвітах подекуди наявна агрегація еритроцитів та тромбоцитів. При застосуванні подрібненого субстрату ліофілізованих ксенодермотрансплантатів на 21 добу досліду в ЩЗ спостерігалась суттєва нормалізація будови судин. Для них були характерні дещо розширені просвіти із помірним їх кровонаповненням, незначним набряком стінки. Адвентиційна оболонка стінки судин незначно набрякла з нечисельними інфільтрованими лімфоцитами, макрофагами, фібробластами

Середня висота тироцитів на 21 добу експерименту в умовах корекції достовірно ($p < 0,05$) в 1,14 раза менше за показник інтактних тварин, проте достовірно ($p < 0,001$) у 2,91 раза перевищує даний параметр контрольної групи (див. рис. 5.3). Площі фолікулів, колоїду та фолікулярного епітелію, а також фолікулярно-колоїдний індекс достовірно не відрізняються від аналогічних параметрів інтактних тварин (див. рис. 5.4). Індекс накопичення колоїду у великих фолікулах на 21 добу перевищував показник норми у 1,15 раза ($p < 0,05$), проте був нижчим ($p < 0,001$) за показник контрольної групи у 2,8 раза (див. рис. 5.5).

За умов проведеної корекції концентрація ТЗ в сироватці крові зростала у всі терміни спостереження порівняно з групою уражених тварин: на 7 добу – на 10,9 %, на 14 добу – на 61,9 % та на 21 добу – у 3.4 раза ($p < 0,001$ для всіх величин).

Застосування субстрату ксеношкіри з метою корекції опікової травми призвело також до вираженого зростання концентрації Т4 у сироватці крові. Так, концентрація Т4 на 7 добу спостереження зросла на 3,7 %, на 14 добу – на 89,2 %, на 21 добу – на 148,9 % порівняно з аналогічним показником у групі тварин з термічним опіком, яким корекцію не здійснювали.

В умовах корекції опікової травми концентрація ТТГ знижувалась на 7 добу від початку експерименту на 39,4 %, на 14 добу – на 67,3 % та на 21 добу спостереження – на 86,5 % порівняно з аналогічним показником у групі тварин з термічною травмою (див. рис. 5.6).

Таким чином, комплексне дослідження ЩЗ білих щурів за умов покриття опікової рани ксенодермальним субстратом, після ранньої некректомії уражених термічним чинником ділянок, сприяє відновленню та нормалізації кровообігу та кровопостачання органу, зменшує деструкцію паренхіматозних компонентів залози, активізує процеси регенерації, веде до зменшення дисбалансу виділення та синтезу гормонів у гіпофізарно-тиреоїдній системі.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення наукового завдання, що полягає у встановленні закономірностей структурних змін щитоподібної залози при експериментальній термічній травмі, а також в умовах проведення ранньої некректомії уражених опіком ділянок шкіри та закритті опікової рани подрібненим ксенодермальним субстратом. За результатами порівняльного аналізу комплексних експериментальних досліджень визначено ступінь і перебіг морфофункціональних змін структурних компонентів щитоподібної залози при тяжких опіках та стан регенераторних процесів при застосуванні ксенодермального субстрату.

1. Структурна організація щитоподібної залози інтактних білих щурів на мікроскопічному та субмікроскопічному рівнях має загальні закономірності будови. Маса органу у статевозрілих особин з середньою масою тіла ($193,4 \pm 6,3$) г становить ($24,18 \pm 0,24$) мг. Морфометрично виявлено, що в органі наявні фолікули трьох типів – великі, середні та малі, а їх кількісне співвідношення становить $1,4 : 4,7 : 3,9$. Досліджено, що середнє значення площі малого фолікула становить ($2342,54 \pm 98,43$) мкм², середнього – ($3722,53 \pm 130,44$) мкм², великого – ($5733,77 \pm 203,67$) мкм². Середнє значення висоти тироцита складає ($11,43 \pm 0,41$) мкм. Фолікулярно-колоїдний індекс щитоподібної залози інтактних тварин найбільший для малих фолікулів та становить – $1,94 \pm 0,08$, для середніх – $1,81 \pm 0,04$ і для великих – $1,73 \pm 0,05$. Середнє значення індексу накопичення колоїду для малих фолікулів найменше та становить $2,60 \pm 0,12$, середніх – $4,18 \pm 0,19$, великих – $6,27 \pm 0,29$. Рівень гормону Т3 складає ($1,88 \pm 0,13$) нмоль/л, Т4 – ($41,15 \pm 1,56$) нмоль/л, ТТГ – ($0,124 \pm 0,01$) мкМО/мл. Отримані дані якісних та кількісних показників є контрольними для порівняння з результатами експериментального дослідження.

2. У ранні терміни після термічної травми (1, 7 доби дослідю) встановлені ознаки пристосувально-компенсаторних процесів та деструктивних змін у структурі щитоподібної залози. Для судин органу характерне розширення та кровонаповнення, як артеріальної, так і венозної ланки, наявний набряк усіх оболонок стінки судин та помірна лейкоцитарна інфільтрація адвентиції. На світлооптичному рівні на 7 добу дослідю відмічено зростання кількості (у 1,58 раза ($p < 0,001$) у порівнянні з інтактним показником) великих за розміром фолікулів, які розміщені переважно на периферії часточок та заповнені ущільненим колоїдом. Виявлені в стадії ранньої токсемії зменшення висоти тироцитів (в 1,29 раза ($p < 0,001$) порівняно з показником норми), достовірне зниження фолікулярно-колоїдного індексу та зростання індексу накопичення колоїду свідчать про зниження функціональної активності в органі, зрив адаптаційних процесів у ньому та початок розвитку деструктивних змін. Імуноферментно встановлено зниження після опіку рівня Т3 до 65,9 % від початкового рівня, а через 7 діб – до 70,7 %. Рівень тироксину через 7 діб після опікової травми знижувався на 18,6 % від вихідної величини. Концентрація ТТГ вже через добу після змодельованого опіку достовірно зростала у 9,9 рази порівняно з відповідним інтактним показником. Біохімічно у ранні терміни виявлено достовірне ($p < 0,001$) зростання еритроцитарного індекса інтоксикації та токсичності плазми крові.

3. На пізніх етапах опікової травми (14 та 21 доби дослідю) на фоні статистично значущого ($p < 0,001$) зростання показників ендогенної інтоксикації наявний розвиток глибоких деструктивних змін тироцитів, судин органу, розростання прошарків сполучної тканини, порушення синтезу та виділення гормонів. Дані явища проявляються домінуванням у паренхімі щитоподібної залози великих, перерозтягнутих фолікулів, що вистелені плоскими, дегенеруючими тироцитами, висота яких на 21 добу у 3,31 раза достовірно ($p < 0,001$) менша за інтактний показник; статистично значущим зниженням фолікулярно-колоїдного індексу; достовірним зростанням індексу

накопичення колоїду, а також достовірним відхиленням від норми рівня гомонів гіпофізарно-тиреоїдної системи, яке засвідчує гіпофункцію органу.

4. Закриття опікових ран ксенодермальним субстратом після проведення ранньої некректомії уражених тканин шкіри сприяє адсорбції токсинів та достовірно зменшує рівень ендогенної інтоксикації у всі терміни досліду. Вже на 7 добу досліду виявлено покращення кровопостачання органу, просвіти більшості судин незначно розширені та кровонаповнені, спостерігається зменшення периваскулярного набряку порівняно з тваринами, яким корекцію не проводили. В паренхімі щитоподібної залози переважають середні фолікули. Їх кількість достовірно не відрізняється від показника норми та статистично значуще ($p < 0,05$) перевищує показник контрольної групи тварин на 11,36 %.

5. У пізні терміни експерименту використання ксенодермального субстрату активізує процеси регенерації та сприяє нормалізації стромальних та паренхіматозних компонентів щитоподібної залози. Біохімічно на 21 добу еритроцитарний індекс інтоксикації та концентрація молекул середньої маси були достовірно ($p < 0,001$) нижчими порівняно з групою контролю та наближеними до показника першої експериментальної групи без статистично значущої різниці. Висота тироцитів на 21 добу експерименту в умовах корекції достовірно ($p < 0,05$) в 1,14 раза менше за показник інтактних тварин, проте достовірно ($p < 0,001$) у 2,91 раза перевищує даний параметр контрольної групи. Площі фолікулів, колоїду та фолікулярного епітелію, а також фолікулярно-колоїдний індекс достовірно не відрізняються від аналогічних параметрів інтактних тварин. Відновлюється субмікроскопічна організація стінки фолікулів та компонентів міжчасточкової сполучної тканини. За умов проведеної корекції концентрація Т3 та Т4 в сироватці крові зростала, а концентрація ТТГ – знижувалась.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Абрамова ЛЛ, Мухаметов АИ. Морфофизиология адреналовой железы при сочетанном воздействии термического и иммобилизационного стрессов. Известия Оренбургского государственного аграрного университета. 2013;6(44):212-14.
2. Автандилов ГГ. Медицинская морфометрия. Москва: Медицина; 1990. 384 с.
3. Александрова АВ. Влияние доксициклина на общую протеолитическую активность при экспериментальном лечении термического ожога. Таврический медико-биологический вестник. 2012;15(3):15-7.
4. Березовський ВЯ, Янко РВ, Літовка ІГ, Заморська ТМ, Чака ОГ. Вплив дозованої нормобаричної гіпоксії на морфологічні показники стану паренхіми щитовидної залози. Укр. морфол. альманах. 2011;9(3):38-40.
5. Бильжанова ГЖ, Чекуров ИВ, Вишневская ТЯ. Морфофункциональный профиль щитовидной железы самцов крыс Wistar в рамках экспериментальной модели «Гипотиреоз-стресс». Известия Оренбургского государственного аграрного университета. 2016;2(58):177-80.
6. Борщевський ГІ, Лісничук НЄ, Волков КС. Ранозагоювальна дія препарату “Ефіаль”. Фармацевтичний часопис. 2013;3:29-34.
7. Боташева ВС, Хатуева АА. Динамика гистологических изменений щитовидных желез при экспериментальном тиреотоксикозе. Ветеринарная патология. 2013;1:101-03.
8. Бочаров РВ, Солнышко АЛ, Удут ВВ. Оптимизация диагностики ожогового шока и коррекции нарушений гемостаза у детей с термической травмой. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2011;56(1):95-100.

9. Вітер ВС. Морфометрична характеристика серця при експериментальній термічній травмі та застосуванні ліофілізованої ксеношкіри. Вісник морфології. 2013;19(2):430-33.

10. Волков КС, Крамар СБ. Роль епітелиально-мезенхімального переходу в патогенезе заживлення кожных ран. Морфологія. 2015;9(2):7-10.

11. Волков РК, Білаш СМ. Морфологічний стан післяопікових рубців шкіри за умов застосування силіконових пластин. Світ медицини та біології. 2015;4(54):104-06.

12. Воронов ВТ, Гаврилюк АО, Гуров ОМ, Фоміна ЛВ, Вергелес КМ, Пашинський ЯМ. та ін. Методологічні засади причинно-системного моделювання процесу травми. Світ Медицини та Біології. 2020;1(71):31-6.

13. Гаврилюк АО, Галунко ГМ, Черешнюк ІЛ, Тихолаз ВО, Черкасов ЕВ, Дзевульська ІВ. та ін. Показники клітинного циклу і фрагментації днк клітин слизової оболонки тонкої кишки через 14, 21 та 30 діб після опіку шкіри на фоні попередньої інфузії розчинів лактопротеїну з сорбітолом або haes-lx 5%. Світ Медицини та Біології. 2018;1(63):104-08.

14. Герасимчук МР, Попадинець ОГ, Побігун НГ. Морфофункціональні особливості щитоподібної залози при експериментальному гіпотиреозі та фізичному навантаженні. Експериментальна і клінічна медицина. 2016;2:49-55.

15. Горальський ЛП, Хомич ВТ, Кононський ОІ. Основи гістологічної техніки і морфофункціональні методи досліджень у нормі та при патології. Житомир: Полісся; 2011. 288 с.

16. Городецкая ИВ, Кореневская НА. Влияние тиреоидного статуса на интенсивность стресс-реакции при хроническом стрессовом воздействии. Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2010;4:24-33.

17. Григорьева ТГ. Ожоговая болезнь. Междунар. мед. журн. 2000;6(2):53-60.

18. Гринцова НБ, Хоменко ІВ, Романюк АМ, Бумейстер ВІ., Кравцова ІА. Морфологічні та морфометричні перебудови структурних компонентів аденогіпофізарно-тиреоїдної системи щурів за умов експериментальної позаклітинної дегідратації середнього ступеня. Світ Медицини та Біології. 2019;2(68):174-79.

19. Гуда НВ, Цимбалюк АВ. Вміст амінокислот та мікроелементів у кріоліофілізованій ксеношкірі як показник їх біологічної активності. Медична хімія. 2012;14(1):70-2.

20. Гунас ІВ, Дзевульська ІВ, Черкасов ЕВ, Ковальчук ОІ. Використання мембранопластичних властивостей лактопротеїну-С для поновлення структур внутрішніх органів при опіковій хворобі. Науковий вісник Ужгородського національного університету. 2015;1(51):17-22.

21. Демченко ОМ. Когнітивна активність щурів за умов дисфункції щитоподібної залози. Вісник проблем біології і медицини. 2014; 2(3):127-132.

22. Дзевульська ІВ, Ковальчук ОІ, Черкасов ЕВ, Маєвський ОЄ, Шевчук ЮГ, Пастухова ВА. та ін. Вплив розчину лактопротеїну з сорбітолом на вміст днк клітин ендокринних залоз на фоні опіку шкіри у щурів. Світ Медицини та Біології. 2018;2(64):33-9.

23. Здор ВВ, Тихонов ЯН. Иммунные и гистологические изменения в железах внутренней секреции при экспериментальном тиреотоксикозе и гипотиреозе. Клиническая и экспериментальная тиреологидология. 2014;10(1):55-60.

24. Калашникова СА, Полякова ЛВ. Особенности развития приспособительных и компенсаторных процессов в щитовидной железе на фоне экспериментального гепатофиброза. Журнал анатомии и гистопатологии. 2018;7(1):40-6.

25. Калмин ОВ. Особенности микроструктуры щитовидной железы при некоторых видах ее патологии. Медицинские науки. Клиническая медицина. 2013;4(28):103-111.

26. Каркищенко НН, Грачева СВ. Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях. Москва: Профиль-2С; 2010. 358 с.

27. Клименкова ИВ, Кирпанёва ЕА. Особенности гистоархитектоники щитовидной железы лабораторных крыс. Актуальные проблемы интенсивного развития животноводства. 2019;2(22):202-8.

28. Кліщ ІМ, Цимбалюк АВ. Стан ендогенної інтоксикації та показників неспецифічного імунного захисту організму при місцевому використанні подрібненого субстрату ліофілізованого ксенодермоімплантата для закриття інфікованих опікових ран III-IV ступенів в експерименті. Медична хімія. 2013;15(1):53-7.

29. Коваленко АО. Застосування термометрії для визначення глибини опіків шкіри. Клінічна хірургія. 2015;4:66-8.

30. Коваленко ОМ. Сучасні ранові покриття (огляд). Сучасні медичні технології. 2010;4:88-97.

31. Ковальчук АО. Гістологічні зміни в експериментальних опікових ранах при місцевому застосуванні гідрогелевих регенеративних засобів та губчастих сорбуючих матеріалів. Вісник наукових досліджень. 2014;3:107-11.

32. Ковальчук АО. Особливості регенерації ран у тварин з експериментальною опіковою травмою при проведенні раннього хірургічного лікування з використанням гідрогелевих регенеративних засобів та губчастих сорбуючих матеріалів. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2015;1:65-72.

33. Ковальчук АО. Характер регенерації експериментальних опікових ран при проведенні ранньої некректомії з використанням ліофілізованих ксенодермотрансплантатів вторинного зрізу. Вісник наукових досліджень. 2011;1:70-2.

34. Ковальчук ОІ. Патогенез опікової хвороби: сучасні аспекти. Науковий вісник НМУ імені О.О. Богомольця. 2013;2 (41):64-9.

35. Кожем'якін ЮМ, Хромов ОС, Болдирєва НЄ, Добреля НВ, Сайфетдінова ГА. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними. Київ: Інтерсервіс; 2017. 182 с.

36. Козинец ГП, Осадчая ОИ, Цыганков ВП, Исаенко НП, Жернов АА, Боярская АМ. Коррекция метаболической гипоксии у пострадавших с тяжелой термической травмой в стадии ожоговой септикотоксемии. Клінічна хірургія. 2012;12:38-42.

37. Комаревцева ЕВ. Диагностическое и прогностическое значение уровня апоптоза в тканях щитовидной железы у больных с очаговой тиреоидной патологией. Укр. журн. клінічної та лабораторної діагностики. 2008; 3(1):84-8.

38. Кононенко АГ, Кравченко ВМ. Гістологічні дослідження стану щитоподібної залози при застосуванні водного екстракту листеця ряски малої на тлі експериментального гіпотиреозу. Медична та клінічна хімія. 2016;18(2):10-6.

39. Корицький В, Остапчук В. Субмікроскопічні зміни гемокапілярів через 21 добу після експериментальної термічної травми. Матеріали ХХІІ Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених. 2019 Квіт 15-17; Тернопіль; 2019, с. 339-40.

40. Корицький В. Особливості ультраструктурних змін гемокапілярів щитоподібної залози в стадії шоку після експериментальної термічної травми. Матеріали ХХІ Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених присвячений 60 - річчю Тернопільського державного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України. 2017 Квіт 24-26; Тернопіль; 2017, с. 308.

41. Корицький ВГ, Кульбіцька ВВ, Волков КС. Структурна організація надниркових та щитоподібної залоз інтактних білих щурів. Матеріали науково-практичної конференції. Прикладні аспекти морфології

експериментальних і клінічних досліджень. 2019 Жовт 10-11; Тернопіль; 2019, с. 90-2.

42. Корицький ВГ, Небесна ЗМ, Литвинюк СО. Ультраструктурна реорганізація тироцитів щитоподібної залози в стадії ранньої токсемії після експериментальної термічної травми. Матеріали підсумкової LXI науково-практичної конференції. Здобутки клінічної та експериментальної медицини; 2018 Черв 7; Тернопіль; 2018, с 232-3.

43. Корицький ВГ, Небесна ЗМ, Лихацький ПГ. Ультраструктурні зміни щитоподібної залози в динаміці після експериментальної термічної травми за умов застосування подрібненого субстрату ліофілізованої ксеношкіри. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2018;17(4):30-5.

44. Корицький ВГ, Небесна ЗМ. Ультраструктурна організація тироцитів щитоподібної залози білих лабораторних щурів у нормі. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю. Актуальні проблеми морфології в теоретичній та практичній медицині, приуроченої 75-річчю з дня заснування Вищого державного навчального закладу України “Буковинський державний медичний університет”. 2019 Жовт 25-26; Чернівці; 2019, с. 62-3.

45. Корицький ВГ, Небесна ЗМ. Ультраструктурний стан гемокапілярів щитоподібної залози в динаміці після термічної травми та за умов корекції подрібненим субстратом ліофілізованої ксеношкіри Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю. Актуальні питання морфогенезу та ремоделювання тканин і органів у нормі та патології; 2018 Вер 20-21; Тернопіль; 2018, с. 68-70

46. Корицький ВГ. Особливості структурної реорганізації судин щитоподібної залози в динаміці після експериментальної термічної травми. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2018;22(4):610-15.

47. Корицький ВГ. Ультраструктурні зміни тироцитів щитоподібної залози в стадії пізньої токсемії після експериментальної термічної травми. Матеріали VII Конгресу наукового товариства анатомів, гістологів, ембріологів, топографоанатомів України. 2019 Жовт 02-04; Одеса; 2019, с. 350-351.

48. Корнієнко ВВ, Голубнича ВМ, Гусак ЄВ, Калінкевич ОВ, Олешко ОМ, Гапченко АВ, та ін. Особливості регенерації шкіри тварин зрілого віку після опікової травми та застосування хітозанових плівок. *Morphologia*.2018;12(4):48-54.

49. Корнієнко ВВ, Погорелов МВ, Голубнича ВМ, Гусак ЄВ, Олешко ОМ. Кореляційний аналіз взаємозв'язків цитологічних показників та динаміки ранового загоєння опікових ран шурів при використанні хітозанових мембран у віковому аспекті. *Світ Медицини та Біології*. 2019;4(70):193-98.

50. Корнієнко ВВ. Особливості регенеративних процесів в опіковій рані тварин молодого віку при використанні хітозанових плівок. *Світ Медицини та Біології*. 2014;4(46):107-13.

51. Кравцов АВ, Бойко ВВ, Козин ЮИ, Логачев ВК, Исаев ЮИ, Канищева ИН. Особенности оценки ожогового повреждения методом магниторезонансной томографии. *Клінічна хірургія*. 2017;2:34-7.

52. Кравченко ВІ, Постол СВ. Динаміка захворюваності на патологію щитоподібної залози в Україні *Международ. эндокрин. журн*. 2011;3(35):26-31.

53. Крамар СБ, Волков КС, Котик АО. Гістологічні та гістохімічні зміни ушкодженої ділянки шкіри в динаміці після експериментальної термічної травми. *Світ медицини та біології*. 2014;4(46):182-85.

54. Крамар С. Гістологічний стан опікової рани в пізні терміни при експериментальній термічній травмі та застосуванні подрібненого субстрату кріоліофілізованої ксеношкіри. XVII міжнародний медичний конгрес

студентів та молодих вчених: матеріали конгресу (Тернопіль, 22-24 квітня 2013 р.). Тернопіль «Укрмедкнига», 2013. С. 274.

55. Крамар СБ, Волков КС, Литвинюк СО. Мікроскопічні та гістохімічні зміни шкіри після експериментальної термічної травми при застосуванні кріоліофілізованого ксенодермального субстрату. Вісник морфології. 2015;1(1):6-9.

56. Крамар СБ, Зикова НП, Кульбіцька ВВ. Гістологічний стан опікової рани та деяких внутрішніх органів при застосуванні подрібненого субстрату ліофілізованої ксеношкіри в ранні терміни після експериментальної термічної травми. Здобутки клінічної та експериментальної медицини : підсумкова науково-практична конференція: матеріали конференції (Тернопіль, 18 червня 2013 р.). Тернопіль «Укрмедкнига» 2013. С. 158-59.

57. Криштоп ВВ, Румянцева ТА, Никонорова ВГ. Типологические и половые особенности морфологии щитовидной железы при длительной субтотальной гипоксии головного мозга у крыс. Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2019;9(4):30-8.

58. Кувенева ОН, Радионов СН. Морфологические изменения щитовидной железы под действием ионизирующего излучения. Таврический медико-биологический вестник. 2013;16(1):124-26.

59. Кучер ИА, Чаплиев ИЮ, Горбулич АВ. Реактивные изменения тканевых структур эндокринных органов при стрессе. Известия Российской Военно-медицинской академии. 2019;1(1):251-2.

60. Литвинюк СО, Волков КС. Гістологічний стан гіпокампа при експериментальній термічній травмі та застосуванні ліофілізованої ксеношкіри. Вісник наукових досліджень. 2012;2:77-9.

61. Лосенкова СО, Баженов СМ., Фёдоров ГН. Морфологические особенности кожи морских свинок при применении трансдермального

пластыря с мексидолом. Вестник новых медицинских технологий. 2012;XIX(4):160-62.

62. Любович ОЄ, Кліщ ІМ. Особливості змін антиоксидантної системи в динаміці іммобілізаційного стресу на тлі гіпотиреозу. Вісник наукових досліджень. 2018;4:175-9.

63. Мавраева МА, Гусейнов ТС, Эседова ТС, Халилов МА, Шехахмедова ЗА. Изменение морфофункциональных характеристик щитовидной железы и тимуса при воздействии йодобромных ванн. Вестник новых медицинских технологий. 2019;26(2):65-8.

64. Мавраева МА, Гусейнов ТС. Влияние йодобромной воды на морфофункциональные особенности щитовидной железы. Известия ДГПУ. 2014;3:62-5.

65. Макарова ОІ, Чайковський ЮБ. Особливості ультраструктурних змін в респіраторному відділі легень щурів у віддалений період після термічної травми за умов її корекції колоїдно-гіперосмолярним інфузійним розчином НАЕС-LX-5 %. Світ медицини та біології. 2014;4(46):115-20.

66. Мангушева ЛХ, Брюхин ГВ. Влияние иммобилизационного стресса на структурно-функциональное состояние тучных и парафолликулярных клеток щитовидной железы крысы. Морфологические ведомости. 2018;26(4) 29-31.

67. Матвеевко АВ. Прогнозирование исхода термических ожогов. Вестник хирургии им. И. И. Грекова. 2009;168(6):101-4.

68. Махмуров АМ, Юлдашева МА, Юлдашев АЮ. Ультраструктура клеток фолликулов щитовидной железы при гипо- и гиперкальциемии. Вестник экстренной медицины. 2019;12(2):55-60.

69. Миронов ПИ, Лыков АВ. Диагностика и лечение сепсиса в остром периоде тяжелой термической травмы. Хирургия. Журнал имени Н. И. Пирогова. 2010;1:22-4.

70. Місюра КВ. Взаємозв'язок гормонального тиреоїдного дисбалансу, дискортизолемії з запа- ленням жирової тканини у осіб із різною масою тіла. Вісник проблем біології і медицини. 2017;1(4):218-225.

71. Мозеров СА, Мялин АН, Чекушкин АА, Кузнецов ИМ. Морфофункціональна характеристика щитовидної залози при термічному ожогу і гострій кровопотері. Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. 2008;2:21-5.

72. Молоковський Д, Николаев В, Давыдов В, Амбразас И. Функціональна активність гіпофізарно-тиреоїдної системи в динаміці іммобілізаційного стресу у крыс при використанні біокультуральних препаратів женьшеня. Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. 2004;1:148-151.

73. Нагайчук ВІ, Хіміч СД, Желіба МД, Жученко ОП, Поворозник АМ, Присяжнюк МБ. та ін. Сучасні технології лікування хворих з критичними та надкритичними опіками. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2017;2 (21):428-33.

74. Нагайчук ВІ. Сучасні підходи до надання допомоги хворим з опіками. Мистецтво лікування. 2010;5:24-7.

75. Надольник ЛІ. Стресс и щитовидная железа. Биомедицинская химия. 2010;56(4):443-56.

76. Натрус ЛВ, Рижко ІМ, Козак ГІ, Кривошеєва ОІ, Стеченко ЛО. Ультраструктурна основа взаємодії клітин сполучної тканини шкіри щурів в умовах опікової травми та гіперглікемії. Світ Медицини та Біології. 2017;№4(62):157-62.

77. Небесна ЗМ, Єрошенко ГА, Тупол ЛД. Морфологічний стан серця, печінки та легень після експериментальної термічної травми в умовах застосування подрібненого субстрата кріоліофілізованої ксеношкіри. Світ медицини та біології. 2015;3:99-103.

78. Небесна ЗМ, Корицький ВГ, Литвинюк СО. Структурна реорганізація щитоподібної залози в стадії шоку після експериментальної термічної травми. Матеріали підсумкової LX науково-практичної конференції: Здобутки клінічної та експериментальної медицини. 2017 Черв 14; Тернопіль; 2017, с. 333-4.

79. Небесна ЗМ, Корицький ВГ. Гістологічні зміни структурних компонентів щитоподібної залози в стадії септикотоксемії після експериментальної термічної травми. Вісник наукових досліджень. 2019;1:140-4.

80. Небесна ЗМ, Корицький ВГ. Субмікроскопічні зміни щитоподібної залози в пізній термін після експериментальної термічної травми та застосуванні субстрату ліофілізованої ксеношкіри. Матеріали роботі науково-практичної конференції з міжнародною участю. Індивідуальна анатомічна мінливість органів та структур організму в онтогенезі», присвячена 60-річчю від дня народження професора Ю.Т. Ахтемійчука; 2018 Вер 13-15; Чернівці; 2018, с. 111-13.

81. Небесна ЗМ, Лісничук НС, Демків ІЯ. Динаміка змін окисно-відновних реакцій в тканині легень за умов опікової травми та при її корекції субстратом ліофілізованої ксеношкіри. Вісник проблем біології і медицини. 2015;1(124):124-28.

82. Небесна ЗМ. Морфологічні та гістохімічні зміни легень у пізні терміни після експериментальної термічної травми. Вісник морфології. 2015;21(1):106-10.

83. Нетюхайло ЛГ, Басараб ЯО. Дія ліпіну на ферментативну ланку антиоксидантної системи нирок щурів при опіковій хворобі. Експериментальна і клінічна медицина. 2016;2(71):133-37.

84. Нетюхайло ЛГ, Іщейкіна ЛК, Басараб ЯО. Механізми та роль апоптозу при опіках. Молодий вчений. 2014;1(04):163-68.

85. Нетюхайло ЛГ, Харченко СВ, Костенко АГ. Патогенез опікової хвороби (частина 1). Світ медицини та біології. 2011;1:127-31.

86. Нетюхайло ЛГ, Харченко СВ, Костенко АГ. Патогенез опікової хвороби (частина 2). Світ медицини та біології. 2011;1:131-35.

87. Нурметова ІК, Кухар ІД. Органометричні параметри щитоподібної залози щурів при гострій опіковій токсемії на фоні лікування інфузійними препаратами. Український журнал гематології та трансфузіології. 2012.4(15):278-81.

88. Нурметова ІК. Морфометричні параметри щитоподібної залози при термічній травмі в динаміці експериментального її лікування комбінованими гіперосмолярними розчинами на 21 та 30 добу експерименту. Вісник морфології. 2012;18(2):263-5.

89. П'ятницький ОЮ, Яковлева ЛВ, Кошова ОЮ. Експериментальне дослідження фармакологічних властивостей субстрату кріоконсервованої шкіри свині. Клінічна фармація. 2013;17(1):56-62.

90. П'ятницький ЮС, Волков КС, Дацко ТВ, Боднар ЯЯ. Гістологічний стан внутрішніх органів щурів при тривалому внутрішньошлунковому введенні суспензії ксенодермального субстрату. Науковий вісник Ужгородського університету, серія "Медицина". 2014;1(49):20-3.

91. Павлова ТВ, Сумин СА, Шаповалов КГ. Тепловая травма: патоморфологические и клинические 159 аспекты. Москва: «МИА»; 2013. 224 с.

92. Писарев ВБ, Богомолова НВ, Новочадов ВВ. Бактериальный эндотоксикоз: взгляд патолога. Волгоград: Изд-во ВолГМУ; 2008. 308 с.

93. Побеленський КО, Колот НВ, Проценко ОС та ін. Динаміка морфологічних показників щитовидної залози у гіпертензивних щурів лінії shg при введенні пропілтіоурацилу. Морфологія. 2019;13(3):93-98.

94. Попова НВ, Бондарь ИА, Куделя ЛМ. Особенности клинического течения бронхиальной астмы у больных с заболеваниями щитовидной железы. Сибирский медицинский журнал. 2011;26(4):179-82.

95. Проценко ОС, Шаповал ОВ, Тесленко ГО, Родіонов МО, Воцилін БР, Єлецький МС. Клінічні та експериментальні дослідження тканин при термічних пошкодженнях. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2019;3:4-13.

96. Резников АГ. Эндокринологические аспекты. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2007;4. - 103 - 111.

97. Рыкова ЮА. Морфофункциональные изменения щитовидной железы крыс при воздействии на организм умеренной хронической гипертермии. Український морфологічний альманах. 2008;6(1):142-5.

98. Рябуха ОІ. Особливості гормональної активності інтрафолікулярного колоїду щитоподібної залози білих щурів при поширених розладах її діяльності. Вісник проблем біології і медицини. 2021;1(159):244-250.

99. Савчин ВС. Особливості репаративних процесів у хворих з глибокими опіками голови та шиї. Архів клінічної та експериментальної медицини. 2014;23(2):149-52.

100. Саркисов ДС, Перова ЮЛ. Микроскопическая техника. Москва:Медицина; 1996. 362 с.

101. Соколова ОВ, Ягмуров ОД, Насыров РА. Морфологическая характеристика и оценка изменений основных структурных компонентов гистогематического барьера ткани щитовидной железы в случаях внезапной сердечной смерти от алкогольной кардиомиопатии. Педиатр. 2017;8.(5):30-4.

102. Сорокіна ОЮ, Філіп ЖВ, Буряк ТО, Шепітько КВ. Періопераційна медицина - новий напрям лікування тяжкої опікової травми. Світ Медицини та Біології. 2018;4(66):108-12.

103. Стадник НА, Боташева ВС. Морфология щитовидной железы при экспериментальном тиреотоксикозе. Кубанский научный медицинский вестник. 2014;3(145):102-8.

104. Стрельченко ЮІ, Зябліцев СВ, Єльський ВМ. Патологічні взаємозв'язки гіпофізарно-тиреоїдної та гіпофізарно-надниркової систем під впливом поляризованого світла в щурів із дозованим опіком відкритим полум'ям. *Clinical and experimental pathology*. 2012;11(23):156-8.

105. Трошина ЕА, Юкина МЮ, Огнева НА, Мазурина НВ. Нарушения функции щитовидной железы и сердечно-сосудистая система. Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2010;6(1):12-18.

106. Тыхеев АА, Лыгденов ДВ, Сордонова ЕВ, Томилова ЕА, Жамсаранова СД. Влияние органических форм микроэлементов на морфологические изменения клеток щитовидной железы. Вестник КрасГАУ. 2019;6:66-75.

107. Хаснулин ВИ, Хаснулин ПВ. Современные представления о механизмах формирования северного стресса у человека в высоких широтах. Экология человека. 2012;1:4-11.

108. Хмельницкий ОК. Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний щитовидной железы. СПб.: СОТИС; 2002. 288 с.

109. Ходоровська АА, Бойчук ТМ, Малик ЮЮ, Пентелейчук НП. Стрес - індуковані морфофункціональні порушення паренхіми щитоподібної залози. Світ медицини та біології. 2011;2:85-87.

110. Цимбалюк АВ, Гуда НВ, Кирик ОО. Використання подрібненого субстрату ліофілізованого ксенодермоімплантата для місцевого лікування опікових хворих з інфікованими ранами III-IV ступенів. Шпитальна хірургія. 2012;1:81-4.

111. Цимбалюк АВ. Антитоксичний феномен кріоліофілізованого ксенодермального субстрату. Медична хімія. 2012;14(2):96-8.

112. Чаплыгина ЕВ, Кучиева МБ, Резникова ГЛ. Закономерности анатомической изменчивости формы щитовидной железы. Морфологические ведомости. 2019;27(4):41-6.

113. Черкасов ВГ, Гунас ИВ, Ковальчук АИ, Дзевульская ИВ, Черкасов ЭВ, Маликов АВ, и др. Ультраструктурные трансформации межклеточного вещества во внутренних органах при лечении ожоговой болезни путем инфузии комбинированных гиперосмолярных растворов. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2015;14(1(51)):37-44

114. Черкасов ВГ, Дзевульська ІВ, Черкасов ЕВ, Камінській РФ, Пастухова ВА, Ковальчук ОІ. та ін. Вплив інфузійного розчину haes-lx-5% на вміст днк клітин ендокринних залоз на фоні термічного опіку шкіри у щурів. Світ Медицини та Біології. 2017;4(62):168-73.

115. Черкасов ВГ, Ковальчук АИ, Дзевульская ИВ, Черкасов ЭВ, Маликов АВ, Титаренко ВН, и др. Структурные особенности адаптации и компенсации нарушенных функций внутренних органов при инфузионной терапии ожоговой болезни. Світ медицини та біології. 2014;4(46):165-70.

116. Черкасов ВГ, Ковальчук АИ, Дзевульская ИВ, Черкасов ЭВ, Маликов АВ, Титаренко ВН, и др. Структурные механизмы цитопротекции во внутренних органах при инфузионной терапии ожоговой болезни. Biomedical and biosocial antropology. 2014;23:6-12.

117. Черкасова ОП, Федоров ВИ. Одновременное исследование содержания кортикостерона и 11- дегидрокортикостерона в надпочечниках и плазме крови при остром стрессе. Проблемы эндокринологии. 2001;47(1):37 - 39.

118. Чорній АВ, Шманько ВВ. Вплив захворювань щитоподібної залози на стоматологічний статус людини (огляд літератури). Клінічна стоматологія. 2016;1:22-26.

119. Чуйкова ВИ, Юрченко ТН, Марченко ЛН, Говоруха ТП, Репин НВ, Ковалев АС. и др. Реакция щитовидной железы на введение

эмбриофетоплацентарных тканей при экспериментальном гипотиреозе. Світ медицини та біології. 2011;4:54-8.

120. Чумаченко ПА. Щитовидная железа: морфометрический анализ. Фундаментальные исследования. 2009;5:136-41.

121. Шехахмедова ЗШ, Мавраева МА, Гусейнова СТ, Магомедов МА, Османова А. А., Гусейнов Т. С. Функциональная морфология щитовидной железы в динамике сублетальной дегидратации организма. Известия высших учебных заведений. 2017;4(44):49-57.

122. Юлдашева ФЗ, Юлдашев АЮ, Исмаилов СИ, Рашитов ММ. Ультраструктурная характеристика тиреоцитов при гипо- и гиперфункции щитовидной железы. Международный эндокринологический журнал. 2011;3(35):131-5.

123. Яковлева ОО, Очеретнюк АО, Паламарчук ОВ. Динаміка корекції гістологічних змін в легенях щурів при застосуванні інфузійних розчинів - НАЕС-LX-5% та лактопротеїну з сорбітолом в умовах опікової хвороби. Український журнал гематології та трансфузіології. 2012;(4):426-28.

124. Янко РВ, Березовський ВЯ, Жернокльов УО, Літовка ІГ. Реакція щитоподібної залози спонтанно-гіпертензивних щурів на дію дозованої нормобаричної гіпоксії в осінній період. Проблеми ендокринної патології. 2017;1:80-6.

125. Янко РВ, Левашов МИ. Морфологические особенности щитовидной железы у спонтанно-гипертензивных крыс. Морфология. 2019;155(3):39-41.

126. Янко РВ, Чака ЕГ, Левашов МИ. Морфологические изменения щитовидной железы крыс после введения хлорида магния. Клиническая и экспериментальная морфология. 2019;8(3):41-7.

127. Янко РВ. Морфологическая структура щитовидной железы молодых крыс, получавших мелатонин. Эндокринологія. 2014;19(3):195-198.

128. Янко РВ. Морфологічні відмінності щитоподібної залози спонтанно гіпертензивних щурів після впливу дозованої нормобаричної гіпоксії в різні сезони року. *Ендокринологія*. 2017;22(3):273-78.

129. Янко РВ. Морфофункціональні зміни щитоподібної залози молодих щурів за умов нормобаричної гіпоксії. *Фізіол. журн*. 2013;59(3):65-71.

130. Abhishek Adhya, Jayanta Bain, Oindri Ray, Avijit Hazra. Healing of burn wounds by topical treatment: A randomized controlled comparison between silver sulfadiazine and nano-crystalline silver. *J Basic Clin Pharm*. 2015;6(1):29-34.

131. Ali Rajab NM, Ukropina M, Cakic-Milosevic M. Histological and ultrastructural alterations of rat thyroid gland after short-term treatment with high doses of thyroid hormones. *Saudi J. Biol. Sci*. 2017;24(6):1117-25.

132. Alturfan AA, Zengin E, Dariyerli N, Alturfan EE, Gumustas MK, Aytac E, Aslan M, Balkis N, Aksu A, Yigit G, Uslu E, Kokoglu E. Investigation of zinc and copper levels in methimazole-induced hypothyroidism: relation with the oxidant-antioxidant status. *Folia Biol (Praha)*. 2007;53(5):183-8.

133. Anderson TA, Fuzaylov G. Perioperative anesthesia management of the burn patient. *Surg Clin North Am*. 2014; 94(4): 851-61.

134. Archana M, Bastian, Yogesh TL, Kumaraswamy KL. Various methods available for detection of apoptotic cells - a review. *Indian Journal of Cancer*. 2013; 50(3): 274-83.

135. Auron M, Raissouni N. Adrenal insufficiency. *Pediatr Rev*. 2015; 36(3): 92-102.

136. Azuma K, Izumi R, Osaki T, Ifuku S, Morimoto M, Saimoto H, Minami S, Okamoto Y. Chitin, chitosan, and its derivatives for wound healing: old and new materials. *J Funct Biomater*. 2015;6(1):104-42.

137. Bajaj JK, Salwan P, Salwan S. Various possible toxicants involved in thyroid dysfunction: A review. *Journal of Clin Diagn Res*. 2016;10(1):01-03.

138. Berta E, Lengyel I, Halmi S, Zrínyi M, Erdei A, Harangi M, Páll D, Nagy EV, Bodor M. Hypertension in Thyroid Disorders. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:482. doi: 10.3389/fendo.2019.00482
139. Bittner AE, Shank E, Woodson L. Acute and perioperative care of the burn-injured patient. *Anesthesiology*. 2015; 122(2): 448-64.
140. Bjornson ZB, Nolan GP, Fantl WJ. Single Cell Mass Cytometry for Analysis of Immune System Functional States. *Current Opinion in Immunology*. 2013; 25(4): 10.1016/j.coi.2013.07.004.
141. Blaisdell LL, Chace R, Hallagan LD, Clark DEJ. A half-century of burn epidemiology and burn care in a rural state. *Burn Care Res*. 2012; 33(3): 347-53.
142. Chandra, AK, Mukhopadhyay S, Lahari D, Tripathy S. Goitrogenic content of Indian cyanogenic plant foods & their in vitro anti-thyroidal activity. *Indian J Med Res*. 2004;119:180-5.
143. Chiha M, Samarasinghe S, Kabaker AS. Thyroid storm: an updated review. *J Intensive Care Med*. 2015;30(3):131-40.
144. Conde E, Martin-Lacave I, Utrilla J. Postnatal variations in the number and size of C-cells in the thyroid gland. *Cell Tss Res* 1995;280(3):659-63.
145. Costanzo LS. Thyroid Hormones. In: Cicalese B., editor. *Physiology*. 4th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010. p. 401-9.
146. Dai T, Tanaka M, Huang YY, Hamblin MR. Chitosan preparations for wounds and burns: antimicrobial and wound-healing effects. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2011; 9(7): 857-79.
147. Duke JM, Boyd JH, Rea S, Randall SM, Wood FM. Long-term mortality among older adults with burn injury: a population-based study in Australia. *Bull World Health Organ*. 2015;93(6):400-6.
148. Duntas LH, Stathatos N. Toxic chemicals and thyroid function: hard facts and lateral thinking. *Endocrine and Metabolic Disorders*. 2015;16(4):311-8.

149. Dzevulska IV, Kovalchuk OI, Cherkasov EV, Majewskyi OYe, Shevchuk YuG, Pastukhova VA, et al. Influence of lactoprotein solution with sorbitol on dna content of cells of endocrine glands on the background of skin burn in rats. *World of medicine and biology*. 2018;2(64):033-9.

150. Eduardo I. Gusa, Shahriar Shahrokhiab, Marc G. Jeschke Anabolic and anticatabolic agents used in burn care: What is known and what is yet to be learned. *Burns*. 2020;46(1):19-32.

151. El-Eshmawy MM, Arafa MM, Elzehery RR, Elhelaly RM. Relationship between vitamin A deficiency and the thyroid axis in clinically stable patients with liver cirrhosis related to hepatitis C virus. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 2016;41(9):985-91.

152. Evers LH, Bhavsar D, Maila P. The biology of burn injury. *Exp Dermatol*. 2010; 19(9): 777-83.

153. Falfushynska H, Gnatyshyna L, Shulgai A, Shidlovski V, Stoliar O. Oxidative stress in human thyroid gland under iodine deficiency nodular goiter: from harmlessness to hazard depending on copper and iodine subcellular distribution. *International Journal of Medicine and Medical Research*. 2014;1(1):5-11.

154. Fan J, Wu J, Wu LD, Li GP, Xiong M, Chen X, et al. Effect of parenteral glutamine supplementation combined with enteral nutrition on Hsp90 expression and lymphoid organ apoptosis in severely burned rats. *Burns*/ 2016; 42(7): 1494-506.

155. Farina JrJA, Rosique MJ, Rosique RG. Curbing inflammation in burn patients. *International Journal of Inflammation*. 2013;1-9.

156. Flores O, Stockton K, Roberts J. A., Muller M. J., Paratz J. D. The efficacy and safety ofadrenergic blockade after burn injury: a systematic review and meta-analysis. *Trauma Acute Care Surg* 2016;80(1):146-55.

157. Fuzaylov G, Anderson R, Knittel J, Driscoll DN. Global health: burn outreach program. *Burn Care Res*. 2015; 36(2): 306-9.

158. Fuzaylov G, Murthy S, Dunaev A, Savchyn V, Knittel J, Zabolotina O, et al. Improving burn care and preventing burns by establishing a burn database in Ukraine. *Burns*. 2014; 40(5): 1007-12.

159. Gamelli L, Mykychack I, Kushnir A, Driscoll D N, Fuzaylov G. Targeting burn prevention in Ukraine: evaluation of base knowledge in burn prevention and first aid treatment. *Burn Care Res*. 2015; 36(1): 225-31.

160. Goossens A, Cleenewerck M-B. New wound dressings: classification, tolerance. *Eur. J. Dermatol*. 2010; 20(1): 24-6.

161. Graves KK, Faraklas I, Cochran A. Identification of risk factors associated with critical illness related corticosteroid insufficiency in burn patients. *J. Burn Care Res*. 2012; 33(3): 330-5.

162. Guillory AN, Herndon DN, Silva MB, Andersen CR, Edgu-Fry E, Suman OE, et al. Propranolol kinetics in plasma from severely burned adults. *Burns*. 2017;43(6):1168-74.

163. Herndon DN, Rodriguez NA, Diaz EC, Hegde S, Jennings K, Mlcak RP, et al. Long-term propranolol use in severely burned pediatric patients: a randomized controlled study. *Ann Surg*. 2012;256(3):402-11.

164. Israel JS, Greenhalgh DG, Gibson AL. Variations in burn excision and grafting: A Survey of the American Burn Association. *J Burn Care Res*. 2017;38(1):125-32.

165. Janak JC, Clemens MS, Howard JT, Le TD, Cancio LC, Chung KK, et al. Using the injury severity score to adjust for comorbid trauma may be double counting burns: implications for burn research. *Burns*. 2018;44(8):1920-9.

166. Jayakumar R, Prabakaran M, Sudheesh Kumar P. T, Nair S. V, Tamura H. Biomaterials based on chitin and chitosan in wound dressing applications. *Biotechnol Adv*. 2011; 29(3): 322-37.

167. Jayme A, Farina Jr. Curbing inflammation in burn patients *Int. J. of Inflamm*. Article ID 715645. 2013;9.

168. Jeschke MG, Pinto R, Kraft R. Inflammation and the Host Response to Injury Collaborative Research Program. Morbidity and survival probability in burn patients in modern burn care. *Crit. Care. Med.* 2015;43(24):808-15.

169. Johnson BL, Rice TC, Xia BT, Boone KI, Green EA, Gulbins E, et al. Amitriptyline usage exacerbates the immune suppression following burn injury. *Shock (Augusta, Ga.)*. 2016; 46(5): 541-8.

170. Joshi SD, Joshi SS, Daimi SR, Athavale SA. The thyroid gland and its variations: a cadaveric study. *Folia Morphologica*. 2010;69:47-50.

171. Kallinen O, Maisniemi K, Bohling T, Tukiainen E, Koljonen V. Multiple organ failure as a cause of death in patients with severe burns. *Burn Care Res.* 2012;33(2):206-11.

172. Kawase T, Hayama K, Tsuchimochi M, Nagata M, Okuda K, Yoshie H, et al. Evaluating the safety of somatic periosteal cells by flow-cytometric analysis monitoring the history of DNA damage. *Biopreserv Biobank*. 2016; 14:129-37.

173. Kearney L, Francis E C, Clover A J. New technologies in global burn care - a review of recent advances. *Int. J. Burns Trauma* 2018;8(4):77-87.

174. Keshavarzi A, Ayaz M, Dehghankhalili M. Ultra-early versus early excision and grafting for thermal burns up to 60% total body surface area; a historical cohort study. *Bull Emerg Trauma*. 2016; 4(4): 197-201.

175. Keshavarzi A, Kardeh S, Pourdavood A. Determinants of the lethal area 50 index (Ia50) in burn patients admitted to a tertiary referral burn center in Southern Iran. *Bull Emerg Trauma*. 2018;6(1): 59-63.

176. Khomenko IV, Bumeyster VI. Histological structure of the thyroid of rats under conditions of general dehydration. «Deutscher wissenschaftshe rold». *German Science Herald*. 2017;5:6-8.

177. Koritskiy VG, Nebesna ZM. Features of the thyroid gland structural components remodeling in the toxemia stage after experimental thermal injury. *Reports of morphology*. 2018;24(3):37-42.

178. Korytskyi V, Nebesna Z, Lisnychuk N. Hormonal condition of the thyroid gland in the circumstances of burn trauma with the following correction by lyophilized xenograft. *Sciences of Europe*. 2019;2(45):20-1.

179. Korytskyi VG, Nebesna ZM, Kramar SB. Restructuring of vessels of the thyroid gland after experimental thermal injury along with application of minced substrate of freeze-dried xenograft. *Світ медицини та біології*. 2019;2(68):183-7.

180. Lee J, Yi S, Chang JY, Kang YE. Regeneration of thyroid follicles from primordial cells in a murine thyroidectomized model. *Lab. Invest*. 2017;97(4):478-89.

181. Lin X, Shi S, Shi S. Sepsis leads to thyroid impairment and dysfunction in rat model. *Tissue Cell*. 2016;48(5):511-15.

182. Lloyd FR, Rodney KChan. The burn wound microenvironment. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2016; 5(3): 106-18.

183. Lucy WBarrett, Vanessa SFear, Jason CWaitman, Fiona MWood, Mark WFear. Understanding acute burn injury as a chronic disease. *Burns & Trauma*, 2019;7:1-9.

184. Macri LK, Singer AJ, McClain SA. Immediate tangential excision accelerates wound closure but does not reduce scarring of mid-dermal porcine burns. *Ann Burns Fire Disasters*. 2016; 29(1): 54-61.

185. Maden M. Optimal skin regeneration after full thickness thermal burn injury in the spiny mouse. *Acomys cahirinus*. *Burns*. 2018;44(6):1509-20.

186. Malcolm Maden. Optimal skin regeneration after full thickness thermal burn injury in the spiny mouse. *Acomys cahirinus*. *Burns*. 2018;44(6):1509-20.

187. Marianne E. Beynon, Kathryn Pinneri. An overview of the thyroid gland and thyroid-related deaths for the forensic pathologist. *Acad Forensic Pathol*. 2016;6(2):217-236.

188. Mosier MJ, Lasinski AM, Gamelli RL. Suspected adrenal insufficiency in critically ill burned patients: etomidate-induced or critical illness-related

corticosteroid insufficiency? - A review of the literature. *J. Burn Care Res.* 2015; 36(2): 272-8.

189. Myalin AN, Mozerov SA, Chekushkin AA, Sokolov IA. (2007). The effect of burn shock on the morphofunctional state of the thyroid gland. *News of higher educational institutions. Volga region. Medical sciences.* 2007;4:22-29.

190. Naderi ASA, Reilly RF Jr. Hereditary etiologies of hypomagnesemia. *Nature Clinical Practice Nephrology* 2008;4:80-9.

191. Nettore IC, De Nisco E, Desiderio S, Passaro C, Maione L, Negri M, Albano L, Pivonello R, Pivonello C, Portella G, Ungaro P, Colao A, Macchia PE. Selenium supplementation modulates apoptotic processes in thyroid follicular cells. *Biofactors.* 2017;6:43(3):415-423.

192. Nilsson M, Fagman H. Development of the thyroid gland. *Development,* 2017;144(12):2123-2140.

193. Nitish Bhatia, Gursharan Kaur, Varinder Soni, Juhi Kataria, Ravi K. Dhawan Evaluation of the wound healing potential of isoquercetin-based cream on scald burn injury in rats. *Burns & Trauma.* 2016;4:1-8.

194. Oliveira MI, Santos SG, Oliveira MJ, Torres AL, Barbosa MA. Chitosan drives anti-inflammatory macrophage polarisation and pro-inflammatory dendritic cell stimulation. *Eur Cell Mater.* 2012; 24: 136-52.

195. Osterbur K, Mann FA, Kuroki K, DeClue A. Multiple Organ Dysfunction Syndrome in Humans and Animals. *Journal of Veterinary Internal Medicine.* 2014; 28(4): 1141-51.

196. Ozguner G, Sulak O. Size and location of thyroid gland in the fetal period. *Surg Radiol Anat.* 2014. May; 36(4): 359-67.

197. Parvez S, Mizanur R. M, Khan M. A. Preparation and characterization of artificial skin using chitosan and gelatin composites for potential biomedical application. *Polym. Bull.* 2012; 69: 715-31.

198. Pavlov AV, Bezdenezhny'kh AV. Proliferative and secretory activity of follicular thyrocytes in various modes of muscle activity. *Bulletin of new medical technologies*. 2018;25(3):202-208.
199. Peng S, Liu W, Han B, Chang J, Li M, Zhi X, Peng S, Liu W. Effects of carboxymethyl-chitosan on wound healing in vivo and in vitro. *Journal of Ocean University of China*. 2011; 10 (4): 369-78.
200. Popkin BM, D'Anci KE, Rosenberg IH. Water, Hydration and Health. *Nutr Rev*. 2010;68(8):439-58.
201. Rani M, Schwacha MG. The composition of T-cell subsets are altered in the burn wound early after injury. *PLoS ONE*. 2017; 12(6): e0179015.
202. Rashmi M, Liu Y-Y, Brent GA. Thyroid hormone regulation of metabolism. *Physiological reviews*, 2014;94(2):355-382.
203. Regas FC, Ehrlich HP. Elucidating the vascular response to burns with a new rat model. *J. Trauma*. 1992; 32(5): 557-63.
204. Reinke JM, Sorg H. Wound Repair and Regeneration. *Eur. Surg. Res*. 2012;49:35-43.
205. Rice TC, Armocida SM, Kuethe JW, Midura EF, Jain A, Hildeman DA, et al. Burn injury influences the T cell homeostasis in a butyrate-acid sphingomyelinase dependent manner. *Cell Immunol*. 2017; 313: 25-31.
206. Rogulska OYu, Petrenko YuO, Kalinkevich OV, Kalinkevich AN, Petrenko OYu. Adhesion and proliferation of adipose derived mesenchymal stromal cells on chitosan scaffolds with different degree of deacetylation. *Biopolymers and Cell*. 2014; 30 (2): 135-40.
207. Rojas Y, Finnerty CC, Radhakrishnan RS, Herndon DN. Burns: an update on current pharmacotherapy. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2012; 13(17): 2485-94.
208. Rowan MP, Cancio LC, Elster EA. Burn wound healing and treatment: review and advancements. *Critical Care*. 2015; 19: 243.

209. Ryabukha OI, Dronyuk IM. Application of correlation analysis in cytology: Opportunities to study specific activity of follicular thyrocytes. *Regul Mech Biosyst.* 2019;10(3):345-51.

210. Ryabukha OI. Application of mathematical approaches in medicine on the example of follicular thyrocytes secretory activity study. *World of Medicine and Biology.* 2019;1:181-7.

211. Safer JD. Thyroid hormone and wound healing. *Journal of thyroid research.* 2013, 124538.

212. Sawhney RC, Malhotra AS. Thyroid function during intermittent exposure to hypobaric hypoxia. *Int. J. Biometeorol.* 2010;34(3):161-63.

213. Schwarz C, Leichtle AB, Arampatzis S, Fiedler GM, Zimmermann H, Exadaktylos AK, Lindner G. Thyroid function and serum electrolytes: does an association really exist? *Swiss Med Wkly.* 2012;17:142.

214. Simao Nobrega, Pedro J. Coelho. A parametric study of thermal therapy of skin tissue. *Journal of Thermal Biology.* 2017;63: 92-103.

215. Smolle C, Cambiaso-Daniel J, Forbes AA. Recent trends in burn epidemiology worldwide. A systematic review. *Burns.* 2017; 43(2): 249 -57.

216. Spitzweg C., Reincke M. Thyroid diseases and hypertension. *Internist (Berl.).* 2010;51(5):603-10.

217. Stanojic M, Finnerty CC, Jeschke MG. Anabolic and anticatabolic agents in critical care. *Curr Opin Crit Care* 2016;22(4):325-31.

218. Street ME, Angelini S, Bernasconi S, Burgio E, Cassio A, Catellani C, et al. Current knowledge on endocrine disrupting chemicals (EDCs) from animal biology to humans, from pregnancy to adulthood: Highlights from a National Italian Meeting. *Int. Jour. Mol. Sci.* 2018;19:1647.

219. Strelchenko YuI, Zyablytsev SV, Yale VM. Pathophysiological relationships of pituitary-thyroid and pituitary-adrenal systems under the influence of polarized light in rats with dosed burns to open flames. *Clinical and Experimental Pathology.* 2012;11(2):156-8.

220. Subudhi AW, Askew EW, Luetkemeier MJ. Dehydration Encyclopedia of Human Nutrition (Third edition) - Amsterdam, Oxford: Academic Press. 2013;2:518-26.

221. Swanson JW, Otto AM, Gibran NS, Klein MB, Kramer CB, Heimbach DM, et al. Trajectories to death in patients with burn injury. *Trauma Acute Care Surg.* 2013;74(1):282-8.

222. Szczesny B, Brunyánszki A, Ahmad A, Oláh G, Porter C, Toliver-Kinsky T. Time-Dependent and Organ-Specific Changes in Mitochondrial Function, Mitochondrial DNA Integrity, Oxidative Stress and Mononuclear Cell Infiltration in a Mouse Model of Burn Injury. *PLoS ONE.* 2015; 10(12): e0143730.

223. Takayuki Y, Hayato I, Timothy W, King H, Hara D, Cooper K. Skin xenotransplantation: Historical review and clinical potential. *Burns.* 2018;44(8):1738-49.

224. Tararak TJ, Vasileva VV, Balykin MV. Restructuring of the thyroid gland in primary hypothyroidism under the influence of intermittent hypobaric hypoxia. *Bul. Exp. Biol. and Med.* 2010;145(5):647-9.

225. Tegtmeyer LC, Herrnstadt GR, Maier SL. Retrospective analysis on thermal injuries in children-Demographic, etiological and clinical data of German and Austrian pediatric hospitals 2006-2015- Approaching the new German burn registry. *Burns.* 2018; 4(1): 48-52.

226. Timmers TK, Verhofstad MH, Leenen, LP. Intensive care organisation: Should there be a separate intensive care unit for critically injured patients? *World Journal of Critical Care Medicine.* 2015;4:240-3.

227. Tiron O, Appelhans O, Gunas I, Cheresniuk I. Indicators of the cell cycle in the thyroid gland in rats when applying infusion of 0.9% solution of NaCl, lactoprotein with sorbitol or HAES-LX 5%. *Reports of Morphology.* 2019;25(1):62-67.

228. Tiron O. Indicators of the cell cycle in the thyroid gland in rats when using infusion of 0.9% NaCl solution on the background of thermal skin burns. *Reports of Morphology*. 2019;25(3):52-57.
229. Toussaint J, Singer AJ. The evaluation and management of thermal injuries: 2014 update. *Clinical and Experimental Emergency Medicine*. 2014; 1(1): 8-18.
230. Tsigos C, Chrousos GP. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *J. Psychosom. Res.* 2002; 53(4):865-871.
231. Venditti P, DiMeo S. Thyroid hormone-induced oxidative stress. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2006;63(4):414-34.
232. Venet F, Plassais J, Textoris J, Cazalis MA, Pachot A, Bertin-Maghit M, et al. Low-dose hydrocortisone reduces norepinephrine duration in severe burn patients: a randomized clinical trial. *Critical Care*. 2015; 19(1): 21.
233. Verzeletti A, Bin P, De Ferrari F. Homicide by blunt trauma in Brescia county (northern Italy) between 1982 and 2012. *The American journal of forensic medicine and pathology*. 2014; 35(1):62-7.
234. Vivo C, Galeiras R, del Caz. Initial evaluation and management of the critical burn patient. *Med. Intensiva*. 2016; 40(1): 49-59.
235. Vyas KS, Vasconez HC. Wound Healing: Biologics, Skin Substitutes, Biomembranes and Scaffolds. *Healthcare (Basel)*. 2014; 2(3): 356-400.
236. Wolcott R, Dowd S. The role of biofilms: are we hitting the right target? *Plast Reconstr Surg*. 2011; 127(1): 28-35.
237. Yagubova SM. Electron microscopic changes in the cellular and extracellular structures of the adrenal and thyroid glands during acute hypoxia. *Avicenna Bulletin* 2019;21(4):590-96.
238. Yalcin AD, Bisgin A, Erbay RH, Oguz O, Demir S, Yilmaz M. Trimetazidine effect on burn-induced intestinal mucosal injury and kidney damage in rats. *International Journal of Burns and Trauma*. 2012; 2(2): 110-17.

239. Yamamoto Y, Enkhbaatar P, Sakurai H, Rehberg S, Asmussen S, Ito H, et al. Development of a long-term ovine model of cutaneous burn and smoke inhalation injury and the effects of early excision and skin autografting. *Burns: Journal of the International Society for Burn Injuries*. 2012;38(6):10.1016/j.burns.2012.01.003.

240. Yipeng Yang, Yunshu Lu, Tong Chen, Shenglai Zhang, Bingfeng Chu, Yurong Gong, Weixin Zhao et al. Hypoxia promotes thyroid differentiation of native murine induced pluripotent stem cells. *Int. J. Dev. Biol.* 2016;60(4-6):85-93.

241. Zhu X. M., Dong N, Wang Y. B., Zhang Q. H., Yu Y, Yao Y. M., et al. The involvement of endoplasmic reticulum stress response in immune dysfunction of dendritic cells after severe thermal injury in mice. *Oncotarget*. 2017; 8(6): 9035-52.

ДОДАТОК А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

1. Корицький ВГ. Особливості структурної реорганізації судин щитоподібної залози в динаміці після експериментальної термічної травми. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2018;22(4):610-15.
2. Koritskiy VG, Nebesna ZM. Features of the thyroid gland structural components remodeling in the toxemia stage after experimental thermal injury. Reports of morphology. 2018;24(3):37-42.
3. Корицький ВГ, Небесна ЗМ, Лихацький ПГ. Ультраструктурні зміни щитоподібної залози в динаміці після експериментальної термічної травми за умов застосування подрібненого субстрату ліофілізованої ксеношкіри. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2018;17(4):30-5.
4. Небесна ЗМ, Корицький ВГ. Гістологічні зміни структурних компонентів щитоподібної залози в стадії септикотоксемії після експериментальної термічної травми. Вісник наукових досліджень. 2019;1:140-4.
5. Korytskyi VG, Nebesna ZM, Kramar SB. Restructuring of vessels of the thyroid gland after experimental thermal injury along with application of minced substrate of freeze-dried xenograft. Світ медицини та біології. 2019;2(68):183-7.
6. Korytskyi V, Nebesna Z., Lisnychuk N. Hormonal condition of the thyroid gland in the circumstances of burn trauma with the following correction by lyophilized xenograft. Sciences of Europe. 2019;2(45):20-1.
7. Небесна ЗМ, Корицький ВГ, Литвинюк СО. Структурна реорганізація щитоподібної залози в стадії шоку після експериментальної термічної травми. Матеріали підсумкової LX науково-практичної

конференції: Здобутки клінічної та експериментальної медицини. 2017 Черв 14; Тернопіль; 2017, с. 333-4.

8. Корицький В. Особливості ультраструктурних змін гемокапілярів щитоподібної залози в стадії шоку після експериментальної термічної травми. Матеріали XXI Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених присвячений 60 - річчю Тернопільського державного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України. 2017 Квіт 24-26; Тернопіль; 2017, с. 308.

9. Корицький ВГ, Небесна ЗМ, Литвинюк СО. Ультраструктурна реорганізація тироцитів щитоподібної залози в стадії ранньої токсемії після експериментальної термічної травми. Матеріали підсумкової LXI науково-практичної конференції. Здобутки клінічної та експериментальної медицини; 2018 Черв 7; Тернопіль; 2018, с 232-3.

10. Корицький ВГ, Небесна ЗМ, Субмікроскопічні зміни щитоподібної залози в пізній термін після експериментальної термічної травми та застосуванні субстрату ліофілізованої ксеношкіри. Матеріали роботи науково-практичної конференції з міжнародною участю. Індивідуальна анатомічна мінливість органів та структур організму в онтогенезі», присвячена 60-річчю від дня народження професора Ю.Т. Ахтемійчука; 2018 Вер 13-15; Чернівці; 2018, с. 111-3

11. Корицький ВГ, Небесна ЗМ. Ультраструктурний стан гемокапілярів щитоподібної залози в динаміці після термічної травми та за умов корекції подрібненим субстратом ліофілізованої ксеношкіри. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю. Актуальні питання морфогенезу та ремоделювання тканин і органів у нормі та патології; 2018 Вер 20-21; Тернопіль; 2018, с. 68-70

12. Корицький В, Остапчук В. Субмікроскопічні зміни гемокапілярів через 21 добу після експериментальної термічної травми. Матеріали XXIII

Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених. 2019 Квіт 15-17; Тернопіль; 2019, с. 339-40.

13. Корицький ВГ. Ультраструктурні зміни тироцитів щитоподібної залози в стадії пізньої токсемії після експериментальної термічної травми. Матеріали VII Конгресу наукового товариства анатомів, гістологів, ембріологів, топографоанатомів України. 2019 Жовт 02-04; Одеса; 2019, с. 350-1.

14. Корицький ВГ., Кульбіцька ВВ., Волков КС. Структурна організація надниркових та щитоподібної залоз інтактних білих щурів. Матеріали науково-практичної конференції. Прикладні аспекти морфології експериментальних і клінічних досліджень. 2019 Жовт 10-11; Тернопіль; 2019, с. 90-2.

15. Корицький ВГ, Небесна ЗМ. Ультраструктурна організація тироцитів щитоподібної залози білих лабораторних щурів у нормі. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю. Актуальні проблеми морфології в теоретичній та практичній медицині, приуроченої 75-річчю з дня заснування Вищого державного навчального закладу України “Буковинський державний медичний університет”. 2019 Жовт 25-26; Чернівці; 2019, с. 62-3.

ДОДАТОК Б

АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. LX науково-практична конференція «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль, 14 червня 2017 р.) (публікація та стендова доповідь).
2. XXI міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених (м. Тернопіль, 24–26 квітня 2017 р.) (публікація).
3. LXI підсумкова науково-практична конференція «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль, 7 червня 2018 р.) (публікація).
4. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Індивідуальна анатомічна мінливість органів та структур організму в онтогенезі», присвячена 60-річчю від дня народження професора Ю.Т. Ахтемійчука (м. Чернівці, 13–15 вересня 2018 р.) (публікація).
5. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання морфогенезу та ремоделювання тканин і органів у нормі та патології» (м. Тернопіль, 20–21 вересня 2018 р.) (публікація та усна доповідь).
6. XXIII міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених (м. Тернопіль, 15–17 квітня 2019 р.) (публікація).
7. VII Конгрес наукового товариства анатомів, гістологів, ембріологів, топографоанатомів України (м. Одеса, 2–4 жовтня 2019 р.) (публікація).
8. Науково-практична конференція «Прикладні аспекти морфології експериментальних і клінічних досліджень» (м. Тернопіль, 10-11 жовтня 2019 р.) (публікація та усна доповідь).
9. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні проблеми морфології в теоретичній та практичній медицині» (м. Чернівці, 25–26 жовтня 2019 р.) (публікація).

ДОДАТОК В.1

ЗАТВЕРДЖУЮ



Проректор з наукової роботи Львівського
національного медичного університету
імені Данила Галицького
доктор медичних наук, професор
А. Й. Наконечний
« 20 » 02 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: матеріали дисертації “Морфофункціональні зміни щитоподібної залози при експериментальній термічній травмі та застосуванні ліофілізованої ксеношкіри”.
2. Установа-розробник, автор: Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, аспірант кафедри гістології та ембріології Корицький В.Г.
3. Джерело інформації: наукові роботи у фахових виданнях:
Корицький В.Г. Особливості структурної реорганізації судин щитоподібної залози в динаміці після експериментальної термічної травми. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2018;22(4):610-15.
Небесна ЗМ, Корицький В.Г. Гістологічні зміни структурних компонентів щитоподібної залози в стадії септикотоксемії після експериментальної термічної травми. *Вісник наукових досліджень*. 2019;1:140-4.
4. Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра нормальної анатомії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.
5. Термін впровадження: 2019-2020 навчальний рік.
6. Форма впровадження: у навчальний процес (у матеріали лекцій та практичних занять) та наукову роботу кафедри.

Відповідальний за впровадження:
завідувач кафедри нормальної анатомії
Львівського національного медичного
університету імені Данила Галицького
д. мед. наук, професор

Матешук-Вацеба Л.Р.

ДОДАТОК В.2

ЗАТВЕРДЖУЮ
Перший проректор
Івано-Франківського національного
медичного університету
д.біол.н., проф. Ерстенок Г.М.

“ 08 ” _____ 2020 року



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** матеріали дисертації “Морфофункціональні зміни щитоподібної залози при експериментальній термічній травмі та застосуванні ліофілізованої ксеноскіри”.
2. **Установа-розробник, автор:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, аспірант кафедри гістології та ембріології Корицький В.Г.
3. **Джерело інформації:** наукові роботи у фахових виданнях:
4. Корицький В.Г. Особливості структурної реорганізації судин щитоподібної залози в динаміці після експериментальної термічної травми. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2018;22(4):610-15.
Небесна ЗМ, Корицький В.Г. Гістологічні зміни структурних компонентів щитоподібної залози в стадії септикотоксемії після експериментальної термічної травми. *Вісник наукових досліджень*. 2019;1:140-4.
5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра анатомії людини Івано-Франківського національного медичного університету.
6. **Термін впровадження:** 2019-2020 навчальний рік.
7. **Форма впровадження:** у навчальний процес (у матеріали лекцій та практичних занять) та наукову роботу кафедри.

Відповідальний за впровадження:
завідувачка кафедри анатомії людини
Івано-Франківського національного
медичного університету
д. мед. наук, професор

Попадинець О.Г.

ДОДАТОК В.3

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з наукової роботи

ДВНЗ «Ужгородський національний
університет»

д. фіз.-мат. н., проф. Студеняк І.П.



02 _____ 2020 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: матеріали дисертації “Морфофункціональні зміни щитоподібної залози при експериментальній термічній травмі та застосуванні ліофілізованої ксеношкіри”.
2. Установа-розробник, автор: Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, аспірант кафедри гістології та ембріології Корицький В.Г.
3. Джерело інформації: наукові роботи у фахових виданнях:
4. Корицький В.Г. Особливості структурної реорганізації судин щитоподібної залози в динаміці після експериментальної термічної травми. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2018;22(4):610-15.
Небесна ЗМ, Корицький В.Г. Гістологічні зміни структурних компонентів щитоподібної залози в стадії септикотоксемії після експериментальної термічної травми. *Вісник наукових досліджень*. 2019;1:140-4.
5. Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра анатомії людини та гістології ДВНЗ «Ужгородський національний університет».
6. Термін впровадження: січень-лютий 2019-2020 навчального року.
7. Форма впровадження: у навчальний процес (у матеріали лекцій та практичних занять) та наукову роботу кафедри.

Відповідальний за впровадження:

завідувач кафедри анатомії людини та гістології

медичного факультету

ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

к. мед. наук, доцент

Кочмарь М.Ю.

ДОДАТОК В.4

ЗАТВЕРДЖУЮ

Заступник директора з наукової
роботи Медичного інституту
Сумського державного університету
д.мед.н., доц. Погорелов М.В.


"25" 01 2020 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: матеріали дисертації "Морфофункціональні зміни щитоподібної залози при експериментальній термічній травмі та застосуванні ліофілізованої ксеношкіри".
2. Установа-розробник, автор: Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, аспірант кафедри гістології та ембріології Корицький В.Г.
3. Джерело інформації: наукові роботи у фахових виданнях: Корицький В.Г. Особливості структурної реорганізації судин щитоподібної залози в динаміці після експериментальної термічної травми. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2018;22(4):610-15. Небесна ЗМ, Корицький В.Г. Гістологічні зміни структурних компонентів щитоподібної залози в стадії септикотоксемії після експериментальної термічної травми. *Вісник наукових досліджень*. 2019;1:140-4.
4. Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра морфології Медичного інституту Сумського державного університету.
5. Термін впровадження: січень 2020 року.
6. Форма впровадження: у навчальний процес (у матеріали лекцій та практичних занять) та наукову роботу кафедри.

Відповідальний за впровадження:
завідувач кафедри морфології
Медичного інституту
Сумського державного університету
д. біол. наук, професор



Бумейстер В.І.

ДОДАТОК В.5

ЗАТВЕРДЖУЮ
 В.о. проректора з науково-педагогічної роботи
 Одеського національного медичного університету
 д.мед.н., проф. Шмакова І.П.



_____ 2020 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: матеріали дисертації “Морфофункціональні зміни щитоподібної залози при експериментальній термічній травмі та застосуванні ліофілізованої ксеноскіри”.
2. Установа-розробник, автор: Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, аспірант кафедри гістології та ембріології Корицький В.Г.
3. Джерело інформації: наукові роботи у фахових виданнях:
 Корицький В.Г. Особливості структурної реорганізації судин щитоподібної залози в динаміці після експериментальної термічної травми. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2018;22(4):610-15.
 Небесна ЗМ, Корицький В.Г. Гістологічні зміни структурних компонентів щитоподібної залози в стадії септикотоксемії після експериментальної термічної травми. *Вісник наукових досліджень*. 2019;1:140-4.
4. Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра нормальної та патологічної клінічної анатомії Одеського національного медичного університету.
5. Термін впровадження: 2019-2020 навчальний рік.
6. Форма впровадження: у навчальний процес (у матеріали лекцій та практичних занять) та наукову роботу кафедри.

Відповідальний за впровадження:
 завідувач кафедри нормальної та патологічної клінічної анатомії
 Одеського національного медичного університету
 д. мед. наук, професор



Аппельханс О.Л.

ДОДАТОК В.6

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної
(навчальної) роботи
Вінницького національного
медичного університету
імені М.І. Пирогова
д. мед. н. проф. Гумінський Ю.Й.



лютого 2020 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** матеріали дисертації “Морфофункціональні зміни щитоподібної залози при експериментальній термічній травми та застосуванні ліофілізованої ксеноскіри”.
2. **Установа-розробник, автор:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, аспірант кафедри гістології та ембріології Корицький В.Г.
3. **Джерело інформації:**
 1. Корицький В.Г. Особливості структурної реорганізації судин щитоподібної залози в динаміці після експериментальної термічної травми. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2018;22(4):610-15.
 2. Небесна ЗМ, Корицький В.Г. Гістологічні зміни структурних компонентів щитоподібної залози в стадії септикотоксемії після експериментальної термічної травми. *Вісник наукових досліджень*. 2019;1:140-4.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра анатомії людини Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.
5. **Термін впровадження:** 2019-2020 навчальний рік.
6. **Форма впровадження:** у навчальний процес (у матеріали лекцій та практичних занять) та наукову роботу кафедри.
7. **Обговорено і затверджено** на засіданні кафедри, протокол № 12 від «20» лютого 2020 року

Відповідальний за впровадження:
завідувач кафедри анатомії людини
Вінницького національного медичного
університету імені М.І. Пирогова
д. мед. наук, професор

Тихолаз В.О.

ДОДАТОК В.7

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з науково-педагогічної
роботи Запорізького державного
медичного університету
д.мед.н., проф. Візір В.А.



02 2020 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: матеріали дисертації “Морфофункціональні зміни щитоподібної залози при експериментальній термічній травмі та застосуванні ліофілізованої ксеношкіри”.
2. Установа-розробник, автор: Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, аспірант кафедри гістології та ембріології Корицький В.Г.
3. Джерело інформації: наукові роботи у фахових виданнях:
4. Корицький В.Г. Особливості структурної реорганізації судин щитоподібної залози в динаміці після експериментальної термічної травми. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2018;22(4):610-15.
Небесна ЗМ, Корицький В.Г. Гістологічні зміни структурних компонентів щитоподібної залози в стадії септикотоксемії після експериментальної термічної травми. *Вісник наукових досліджень*. 2019;1:140-4.
1. Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії Запорізького державного медичного університету.
2. Термін впровадження: січень-лютий 2020 р.
3. Форма впровадження: у навчальний процес (у матеріали лекцій та практичних занять) та наукову роботу кафедри.

Відповідальний за впровадження:
завідувач кафедри анатомії людини,
оперативної хірургії та топографічної анатомії
Запорізького державного
медичного університету
д-р мед. наук, професор

Григор'єва О.А.

ДОДАТОК В.8

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи
ВДНЗ України «Буковинський державний
медичний університет»
доцент _____ І.В. Геруш
« 10 » _____ 2020 р.



АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** матеріали дисертації “Морфофункціональні зміни щитоподібної залози при експериментальній термічній травмі та застосуванні ліофілізованої ксеношкіри”.
2. **Установа-розробник, автор:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, аспірант кафедри гістології та ембріології Корицький В.Г.
3. **Джерело інформації:** наукові роботи у фахових виданнях:
 - 3.1. Корицький В.Г. Особливості структурної реорганізації судин щитоподібної залози в динаміці після експериментальної термічної травми. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2018;22(4):610-15.
 - 3.2. Небесна ЗМ, Корицький В.Г. Гістологічні зміни структурних компонентів щитоподібної залози в стадії септикотоксемії після експериментальної термічної травми. *Вісник наукових досліджень*. 2019;1:140-4.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», кафедра анатомії людини імені М.Г. Туркевича.
5. **Термін впровадження:** січень- лютий 2020 року.
6. **Форма впровадження:** введено у навчальний процес – у матеріали лекцій та практичних занять з анатомії людини.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри анатомії людини ім. М.Г. Туркевича. Протокол № 43 від 10 лютого 2020 року.

**Завідувач кафедри анатомії людини
імені М.Г. Туркевича ВДНЗ України
«Буковинський державний
медичний університет»
доктор медичних наук, професор**



В.В. Кривецький