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

ГОРБАНЬ ІВАННА ІГОРІВНА

УДК 616.748-005.4:616.36-008.6:616-005.1]-092.9

ДИСЕРТАЦІЯ
РОЛЬ ПЕРЕЛОМУ НИЖНЬОЇ ЩЕЛЕПИ У РОЗВИТКУ СИСТЕМНИХ ПОРУШЕНЬ ЗА УМОВ ПОЛІТРАВМИ ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ
(клініко-експериментальне дослідження)

221 – Стоматологія
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_____ І.І. Горбань

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

Тернопіль – 2021

АНОТАЦІЯ

Горбань І. І. Роль перелому нижньої щелепи у розвитку системних порушень за умов політравми та їх корекція (клініко-експериментальне дослідження). – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 221 «Стоматологія» (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, що полягає у встановленні ролі перелому нижньої щелепи у проявах дисфункції печінки поранених з вогнепальним ушкодженням м'яких тканин стегна, масивною крововтратою та ішемією-реперфузією кінцівки та у порушенні функціонального і морфологічного стану печінки в динаміці експериментальної моделі політравми й доведенні ефективності карбацетаму у зниженні проявів виявлених порушень.

Ретроспективно проаналізовано витяги з електронної бази даних Медичних карт стаціонарних хворих військовослужбовців, які знаходились на лікуванні у Національному військово-медичному клінічному центрі «Головний військовий клінічний госпіталь» і були поранені при проведенні антитерористичної операції / операції об'єднаних сил (АТО/ООС) з 2014 по 2019 роки. Серед них вибрано результати обстежень та лікування 10 поранених, які під час виконання службових завдань отримали ізольоване вогнепальне ураженням м'яких тканин стегна з масивною зовнішньою крововтратою та 8 поранених з аналогічною вогнепальною травмою, в яких додатково були невогнепальні переломи нижньої щелепи. Усі поранені поступили в госпіталь з накладеним кровоспинним джгутом. Лікування

полягало в наданні спеціалізованої травматологічної допомоги в повному обсязі, яка включала оперативні втручання, відновлення кровотоку в ураженій кінцівки та інтенсивну терапію гіповолемії. Пацієнтам з додатковим переломом нижньої щелепи проводили одномоментну репозицію відламків з їх фіксацією дротяними шинами, які виготовляли безпосередньо під час втручання. До уваги брали результати досліджень показників центральної гемодинаміки, шоковий індекс, показники цитолітичного (активність у сироватці крові аланін- і аспартатамінотрансфераз (АлАТ, АсАТ), вміст загального і прямого білірубіну) та гепатодепресивного (вміст загального білка та альбумінів) синдромів на момент поступлення у стаціонар, через 6-7 днів лікування та на момент виписування.

Експериментальні дослідження проведено на 166 нелінійних білих статевозрілих щурах-самцях із масою тіла 180-200 г. Усіх тварин поділили на шість груп: контрольну та п’ять дослідних. У контрольну групу увійшли інтактні тварини. У першу дослідну – тварини, яким моделювали ішемію-реперфузію кінцівки; у другу дослідну групу – тварини, яким моделювали гостру крововтрату (20-22 % ОЦК); у третю дослідну групу – тварини, яким ці ушкодження поєднували; у четверту дослідну – тварини, яким моделювали гостру крововтрату, ускладнену ішемією-реперфузією кінцівки та переломом нижньої щелепи (політравму); у п’яту дослідну – тварини, яким моделювали політравму та з метою корекції внутрішньоочеревинно вводили карбацетам в дозі 5 мг на кілограм маси тварини. Усі експерименти із нанесення травм виконували в умовах тіопентало-натрієвого наркозу (40 мг·кг$^{-1}$ маси). В контрольній групі тварин тільки вводили в наркоз.

Через 1 і 2 год, а також через 1, 7 і 14 діб в умовах тіопенталонатрієвого наркозу у тварин катетеризували загальну жовчну протоку і протягом 60 хв забирали жовч. Після цього визначали поглинально-видільну функцію печінки: у стегнову вену щурам вводили 0,6 % водний розчин бромсульфалеїну із розрахунку 5 мг на кілограм маси тварини. Встановлювали тривалість зникнення барвника із жовчі. Далі тварин

виводили з експерименту методом тотального кровопускання з серця. Для дослідження брали сироватку крові, жовч та печінку. В сироватці крові визначали активність ферментів – маркерів цитолізу: АлАТ, АсАТ, у жовчі – вміст сумарних жовчних кислот, холестеролу, загального і кон'югованого білірубіну. За цими даними розраховували холато-холестероловий коефіцієнт. У гомогенаті печінки визначали концентрацію глікогену, а також вміст реагентів до тіобарбітурової кислоти, активність супероксидисмутази і каталази, розраховували антиоксидантно-прооксидантний індекс. Проводили світлооптичне дослідження мікропрепаратів печінки.

Встановлено, що на момент госпіталізації в пацієнтів з гострою крововтратою та ішемією-реперфузією кінцівки з наявним та відсутнім додатковим переломом нижньої щелепи відмічали виражене порушення показників цитолітичного синдрому. Підвищеними порівняно з загальноприйнятою нормою була активність у сироватці крові АлАТ та АсАТ, вміст загального і прямого білірубіну. В ході лікування до 6-7 діб досліджувані показники знижувалися, проте активність у сироватці крові АлАТ, АсАТ та вміст прямого білірубіну продовжували залишатися істотно більшими в пацієнтів з додатковим переломом нижньої щелепи. Під впливом крововтрати, ішемії-реперфузії кінцівки та додаткового перелому нижньої щелепи виникало більше зниження білоксинтезувальної функції печінки порівняно з пораненими без додаткового перелому щелепи. Це виявлялося статистично вірогідно меншим вмістом у цій групі загального білка в сироватці крові на момент поступлення у стаціонар та повільнішим відновлення вмісту загального білка через 6-7 діб лікування. За умов додаткового перелому нижньої щелепи на тлі гострої крововтрати та ішемії-реперфузії кінцівки тривалість перебування у стаціонарі у 2,62 раза була більшою, ніж у пацієнтів без додаткового перелому щелепи.

В експериментальних умовах додаткове моделювання перелому нижньої щелепи на тлі гострої крововтрати та ішемії-реперфузії кінцівки сприяло більшому зростанню в печінці інтенсивності процесів ліпідної

пероксидації зі зниженням активності супероксиддисмутази та каталази порівняно з групою, в якій моделювали гостру крововтрату та ішемію-реперфузію кінцівки. За цих умов відмічали зміщення антиоксидантно-прооксидантного балансу в бік домінування прооксидантних механізмів, посилення процесів цитолізу, більші порушення жовчоутворювальної, жовчовидільної, поглинально-видільної та глікогенсинтезувлаьної функцій печінки. Максимум порушень наставав через 1 і 7 діб спостереження.

Додатковий перелом нижньої щелепи істотно поглиблював структурні порушення печінки порівняно з тваринами, яким моделювали лише гостру крововтрату та ішемію-реперфузію кінцівки. Вже з 1 доби експерименту виникали виражені дистрофічні і частково некротичні зміни гепатоцитів, з порушенням структурної організації печінкової часточки. Через 7 діб візуалізували часткове відновлення структури печінки переважно в центролобулярних зонах, проте в інших ділянках виражені структурні зміни залишались і в подальшому – до 14 доби.

Застосування карбацетаму за умов перелому нижньої щелепи, гострої крововтрати та ішемії-реперфузії кінцівки супроводжувалося покращенням біохімічного, функціонального та структурного стану печінки. Порівняно з тваринами без корекції, це виявляли істотним зниженням вмісту в печінці травмованих тварин реагентів до тіобарбітурової кислоти, зростанням активності супероксиддисмутази та каталази через 7 і 14 діб експерименту. В ці терміни під впливом препарату суттєво знижувалася у сироватці крові активність маркерних ферментів цитолізу.

Під впливом карбацетаму порівняно з тваринами без корекції через 7 діб відмічали збільшення в жовчі концентрації сумарних жовчних кислот, через 14 діб – швидкості жовчовиділення, через 7 і 14 діб істотне зниження тривалості виділення бромсульфалеїну та накопичення глікогену в печінці.

Застосування карбацетаму при модельованій травмі впливало на зменшення проявів білкової і жирової дистрофії в гепатоцитах, посилювало відновлення структури печінки через 14 діб.

Незважаючи на те, що досліджувані показники під впливом карбацетаму до 14 доби не досягали рівня контролю, можна стверджувати, що препарат суттєво знижує негативний вплив на печінку гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки та переломом нижньої щелепи.

Наукова новизна одержаних результатів. У дисертації вперше встановлено роль перелому нижньої щелепи у проявах дисфункції печінки поранених з вогнепальним ушкодженням м'яких тканин стегна, масивною крововтратою та ішемією-реперфузією кінцівки та у порушенні функціонального і морфологічного стану печінки в динаміці експериментальної моделі політравми й доведенні ефективності карбацетаму у зниженні проявів виявлених порушень.

Вперше встановлено, що в поранених з переломом нижньої щелепи, вогнепальним ураженням м'яких тканин стегна з масивною зовнішньою кровотечею виникають більші порушення функціонального стану печінки з максимумом проявів через 6-7 діб стаціонарного лікування порівняно з пораненими без перелому нижньої щелепи. Це виявляється істотно більшою активністю в сироватці крові аланін- і аспартатамінотрансфераз, більшим вмістом у сироватці крові прямого білірубіну та нижчим вмістом загального білка.

Вперше показано, що тривалість лікування у стаціонарі в пацієнтів з додатковим переломом нижньої щелепи у 2,62 раза більша, ніж у пацієнтів без додаткового перелому щелепи.

Вперше доведено, що додаткове моделювання перелому нижньої щелепи на тлі гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки, сприяє більшому зростанню в печінці інтенсивності процесів ліпідної пероксидації, зниженням показників ензимної ланки антиоксидантного захисту, більшим проявом цитолітичного синдрому зі зміщенням антиоксидантно-прооксидантного співвідношення в бік домінування прооксидантих механізмів порівняно з групою, в якій

моделювали лише крововтрату та ішемію-реперфузію кінцівки. Вперше доведено, що загальною закономірністю виявлених порушень є максимальне зниження досліджуваних показників до 1 доби з наступним зростанням до 14 доби, яке не досягало рівня контролю.

Вперше встановлено, що додаткове нанесення перелому нижньої щелепи на тлі гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки, супроводжується суттєвим порушенням функціонального і морфологічного стану печінки, що проявляється зниженням показників жовчоутворювальної, жовчовидільної та глікогенсинтезувальної функцій печінки і зростанням показників поглинально-видільної функції. За цих умов істотно поглиблюються структурні порушення печінки порівняно з тваринами, яким моделювали лише гостру крововтрату та ішемію-реперфузію кінцівки.

Застосування карбацетаму за умов експериментального перелому нижньої щелепи, гострої крововтрати та ішемії-реперфузії кінцівки порівняно з тваринами без корекції сприяє покращенню біохімічного, функціонального та структурного стану печінки.

Практичне значення одержаних результатів. Отримані результати розширюють уявлення про механізми поглиблення дисфункції печінки за умов гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки та переломом нижньої щелепи, які у клініці супроводжуються більшими проявами цитолітичного і гепатодепресивного синдромів, в експерименті – сповільненням синтезу холатів, посиленням літогенних властивостей жовчі, зниженням швидкості жовчовиділення, порушенням виділення бромсульфалеїну та зниженням вмісту глікогену, посиленням дистрофічно-некротичних порушень елементів печінкової часточки. Доведена за цих умов ефективність карбацетаму є теоретичною основою для корекції морфофункціональних порушень печінки в комплексній інтенсивній терапії гострої крововтрати в поєднанні з переломом нижньої щелепи та двогодинною ішемією-реперфузією кінцівки.

Матеріали дисертаційної роботи впроваджено в наукову роботу і навчальний процес у центральній науково-дослідній лабораторії, на кафедрах хірургічної стоматології, дитячої стоматології, патологічної фізіології, медицини катастроф та військової медицини Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, на кафедрах патологічної фізіології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова та Івано-Франківського національного медичного університету, в Державному закладі «Український науково-практичний центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф МОЗ України».

Ключові слова: перелом нижньої щелепи, гостра крововтрата, ішемія-реперфузія кінцівки, функція печінки, ліпідна пероксидація, антиоксидантний захист, структура печінки, карбацетам.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковано основні результати дисертації:

1. Горбань І. І. Вплив гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки, на антиоксидантно-прооксидантний баланс печінки та його корекція карбацетамом. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2020. № 2. С. 93–100.

2. Горбань І. І., Гудима А. А., Максимів Р. В. Динаміка показників цитолізу за умов гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки, та їх корекція карбацетамом. *Медична та клінічна хімія.* 2020. № 2. С. 23–30.

3. Horban I. I., Hudyma A. A. The dynamics of abnormalities of the biochemical composition of bile under the influence of two-hour tourniquet limb ischemia and acute blood loss in the experiment. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020. Vol. 10, № 2. P. 231–240.

4. Influence of two-hour tourniquets ischemia of limb and acute blood loss on systemic disorders of the body in the reperfusion period (experimental study) / I. I. Horban, A. A. Hudyma, R. V. Maksymiv, I. V. Antonyshyn. *Wiadomości Lekarskie*. 2020. Vol. LXXIII, Is. 7. P. 1330–1333.

5. Peculiarities of impairments of absorptive-excretory and glycogen synthesis functions of the liver in the presence of acute blood loss complicated by limb ischemia-reperfusion and their correction by carbacetam / I. I. Horban, A. A. Hudyma, R. V. Maksymiv, N. A. Dzhavadova. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020. Vol. 10, № 5. P. 301–314.

6. The role of mandible injury in the pathogenesis of biochemical and functional liver disorders caused by acute blood loss and two-hour ischemia of limbs, and the efficiency of their correction by carbacetam / I. I. Horban, A. A. Hudyma, M. A. Pasichnyk, I. V. Antonyshyn. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020. Vol. 10, № 8. P. 570–588.

7. Динаміка ензимної ланки антиоксидантного захисту під впливом ішемії-реперфузії кінцівки, гострої крововтрати та перелому нижньої щелепи / І. І. Горбань, А. А. Гудима, О. Г. Нецюк, М. А. Пасічник. *Медична та клінічна хімія*. 2021. Т. 23, № 1. С. 84–92.

8. Influence of mandibular fracture on the dynamics of cytolytic and hepatodepressive syndromes among wounded people with massive external bleeding and usage of a tourniquet / I. I. Horban, M. I. Badiuk, A. A. Hudyma, I. V. Antonyshyn, M. A. Pasichnyk. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021. Vol. 11. № 1. P. 313-325.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

9. Динаміка активності каталази та вмісту реагентів до тіобарбітурової кислоти у внутрішніх органах під впливом артеріального джгута і реперфузії кінцівки / І. В. Стрельбицька, Р. В. Максимів, А. А. Гудима, І. І. Горбань. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини :* матеріали підсумкової LXI наук.-практ. конф., 7 червня 2018 р. Тернопіль : ТДМУ. Укрмедкнига, 2018. С. 269–270.

10. Прооксидантний вплив артеріального джгута і реперфузії кінцівки / Р. В. Максимів, І. І. Горбань, І. В. Стрельбицька, Анастасія А. Гудима, В. В. Шацький, О. В. Стахів. *Матеріали XVII міжнародного наукового конгресу Світової федерації українських лікарських товариств,* 20–22 вересня. 2018 р. Тернопіль : ТДМУ, 2018. С. 205.

11. Максимів Р., Горбань І., Стрельбицька І. Динаміка ліпідної пероксидації в печінці під впливом артеріального джгута і реперфузії кінцівки. *Матеріали XXII Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених*, 23–25 квітня 2018 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2018. С. 266.

12. Горбань І. І., Максимів Р. В., Стрельбицька І. В. Морфофункціональна перебудова печінки в умовах ішемії-реперфузії кінцівки, гострої крововтрати та їх корекції. *Екстрена медична допомога в надзвичайних умовах :* матеріали сеукр. наук.-практ. конф., 20–24 лютого 2019 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2019. С. 32–33.

13. Порівняльний вплив ішемії-реперфузії кінцівки на стан внутрішніх органів в експерименті / Р. В. Максимів, І. І Горбань, О. В. Стахів, В. В. Шацький І. В. Стрельбицька. *Екстрена медична допомога в надзвичайних умовах :* матеріали всеукр. наук.-практ. конф., 20–24 лютого 2019 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2019. С. 49–50.

14. Вплив карбацетаму на функціональні і біохімічні порушення внутрішніх органів за умов крововтрати та ішемії-реперфузії кінцівки Р. В. Максимів, І. В. Стрельбицька, І. І. Горбань та ін. *Актуальні питання фармакології та фармакотерапії :* матеріали Всеукр. наук.-практ. конф., 26-27 вересня 2019 р. Тернопіль : ТНМУ, 2019. С. 46–48.

15. Горбань І. І., Гудима А. А. Поглинально-видільна функція печінки за умов ішемії-реперфузії кінцівки, гострої крововтрати та їх корекції. *Сучасні уявлення щодо патогенезу запалення: місцеві та системні механізми :* матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Галицькі читання», 19–20 вересня 2019 р. Івано-Франківськ, 2019. С. 6–7.

16. Горбань І. Динаміка цитолітичного синдрому за умов гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки та його корекція. *Матеріали XXIV міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених*, 13–15 квітня 2020 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2020. С. 180.

17. Горбань І., Максимів Р., Гудима А. Вплив гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки на функціональний стан мікросом гепатоцитів та його корекція. *Матеріали XXIV міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених,* 13–15 квітня 2020 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2020. С. 180-181.

ABSTRACT

Horban I. I. The role of mandibular fracture in the development of systemic disorders under conditions of multiple trauma and their correction (clinical and experimental study). – Qualification scientific work on the manuscript rights.

Thesis for the Doctor of Philosophy degree, specialty 221 «Dentistry» (22 «Health care»). – Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University Of The Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, 2021.

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

The thesis work focuses on theoretical generalization and new solution to the actual scientific task, which deals with establishing the role of mandibular fracture in the manifestations of hepatic dysfunction of the wounded with a gunshot-induced soft tissue injury of the thigh, massive haemorrhage and limb ischemia-reperfusion injury, as well as in the impairment of functional and morphological state of the liver in the dynamics of experimental multiple trauma model, and highlighting the efficacy of the carbacetam in the correction of identified abnormalities.

Extracts from the electronic database on the inpatient medical records of the servicemen, who were injured during the Anti-Terrorist Operation/ the Joint Forces

Operation (ATO/JFO operations) and treated at National Military Medical Clinical Center «Main Military Clinical Hospital» (NMMCC «MMCH») in 2014-2019, were retrospectively analyzed. The results of examinations and treatments of 10 wounded, who sustained an isolated gunshot-induced soft tissue injury with a massive external haemorrhage during military duty and 8 wounded, who suffered a similar gunshot wound along with non-gunshot fractures of the mandible were selected among the database objects. All the wounded were admitted to the hospital with an applied hemostatic tourniquet. Treatment consisted of the full spectrum of specialized trauma care including surgical treatment, restoration of blood flow to the affected limb, and intensive management of hypovolemia. Patients with an additional mandibular fracture underwent the repositioning of the fragments simultaneously with their fixation using the wire splints, which were made directly during the procedure. The resultant measurements of the level of central hemodynamic parameters, the value of shock index, the markers of a cytolytic syndrome (activities of serum alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase (ALT, AST), total and conjugated bilirubin concentrations) and hepatodepressive syndrome (serum total protein and albumin levels) were taken into consideration at the time of admission to the hospital, after 6-7 days of the treatment as well as at the time of hospital discharge.

The experimental studies were conducted on 166 non-linear white sexually mature male rats weighing 180-200 g. The experimental animals were divided into six groups: control and five experimental ones. The control group consisted of intact animals. In the first experimental group, the animals were induced the limb ischemia-reperfusion injury; the animals of the second experimental group were inflicted the acute blood loss (20-22 % of CBV); the animals of the third experimental group were subjected to those combined lesions; the animals of the fourth experimental group were inflicted an acute blood loss complicated by limb ischemia-reperfusion injury concurrently with a mandibular fracture (multiple trauma); in the fifth experimental group, the animals were subjected to the polytrauma and administered the intraperitoneal injection of the carbacetam at a dose of 5 $mg \cdot kg^{-1}$

of body weight for correction. All trauma experiments involving animals were carried out under thiopental sodium anesthesia (40 mg·kg $^{-1}$ of body weight). The control group animals comprised of animals solely administered anesthesia.

After 1 and 2 hours as well as 1, 7, and 14 days, the common bile duct was catheterized and the bile samples were collected from animals within an hour under thiopental sodium anesthesia. The rats were injected with 0,6 % aqueous solution of bromsulphalein, calculated per 5 mg·kg^{-1} of the animal body weight into the femoral vein and an absorptive-excretory function of the liver was subsequently determined. The time of the disappearance of the dye in bile was measured. The test animals were subsequently euthanized through complete exsanguination from the heart. Blood serum, bile and liver samples were collected for analysis. Activities of enzymes (cytolysis markers) ALT and AST were measured in serum as well as the total bile acids concentration, the cholesterol level, the total and the conjugated bilirubin concentrations were determined in bile. The cholate-cholesterol coefficient was calculated using the above data. The glycogen content, thiobarbituric acid reactive substances as well as catalase activity and superoxide dismutase activity were determined and the pro-oxidant/antioxidant ratio was calculated in the liver homogenate. Liver histological examination was performed using the light-optical microscope.

It was established that the pronounced impairment of the indicators of the cytolytic syndrome was observed in patients with acute blood loss and limb ischemia-reperfusion injury with either presence or absence of additional mandibular fracture at the time of admission to the hospital. The activity of serum aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT), as well as the concentration of direct (conjugated) bilirubin were increased compared to the general reference values. The studied parameters' values decreased up to the 6-7 days on-treatment, but the activity of serum AST and ALT as well as the concentration of direct bilirubin remained substantially elevated in patients with additional mandibular fracture. More severe inhibition of protein synthesis in the liver was observed in the wounded under conditions of acute blood loss, limb

ischemia-reperfusion injury, and additional mandibular fracture compared to the injured without a fracture of the lower jaw. It was evidenced in the statistically significant lower level of total protein in serum at the time of admission to the hospital and the decreased recovery rate of total protein after the 6-7 days of treatment. The length of stay in an inpatient service for patients undergoing an additional mandibular fracture along with acute blood loss and limb ischemia-reperfusion injury was 2.62 times longer than for patients without additional fracture of the lower jaw. An additional mandibular fracture model in the background of acute blood loss and limb-ischemia reperfusion injury, under experimental study conditions, resulted in a significant increase in the intensity of lipid peroxidation processes in the liver along with the decrease in superoxide dismutase activity and catalase activity compared to the group subjected to an acute blood loss complicated by limb ischemia-reperfusion injury. The shift in pro-oxidant/antioxidant balance towards the dominance of the pro-oxidant mechanisms, the intensification of cytolysis processes, as well as a considerable impairment in the bile-forming, bile excretion, absorptive-excretory and glycogen synthesis functions of the liver, were observed under these conditions. The maximum of abnormalities occurred after 1 and 7 days of the observation period.

Additional fracture of the mandible substantially aggravated the hepatic structural disorders compared to the groups of animals subjected to acute blood loss complicated by limb ischemia-reperfusion injury. The pronounced dystrophic and partially necrotic changes of hepatocytes accompanied by the impairment of structural integrity of hepatic lobule were revealed starting from the 1st day of the experiment. Partial restoration of the hepatic structure was visualized mainly in the centrilobular region after 7 days, but pronounced structural changes were observed in other regions up to 14 days.

The administration of carbacetam under conditions of acute blood loss, limb ischemia-reperfusion injury, and the mandibular fracture was accompanied by the improvement in the biochemical, functional, and structural state of the liver. It was evidenced in a significantly lower thiobarbituric acid reactive substances content as

well as an increase in both superoxide dismutase activity and catalase activity after 7 and 14 days of the experiment compared to the animals without correction. The activity of marker enzymes of cytolysis in serum considerably decreased under the effect of the medication during the above periods.

An increase in both the content of total bile acids in bile after 7 days and the rate of bile excretion after 14 days, a significant decrease in bromsulphalein excretion time as well as reduced glycogen accumulation after 7 and 14 days of the experiment, were observed after treatment with carbacetam.

The use of carbacetam under conditions of multiple trauma model led to reducing the manifestations of signs of protein and fatty dystrophy in the hepatocytes and intensification of restoration of the hepatic structure after 14 days.

Notwithstanding that studied parameters under the administration of carbacetam did not reach the control level up to the 14th day, it can be substantiated that the medication significantly decreases an adverse effect of acute blood loss complicated by limb ischemia-reperfusion injury and mandibular fracture on the liver.

Scientific novelty of the results. For the first time, the role of mandibular fracture in the manifestations of hepatic dysfunction of the wounded with a gunshot-induced soft tissue injury of the thigh, massive haemorrhage, and limb ischemia-reperfusion injury, as well as in the impairment of functional and morphological state of the liver in the dynamics of experimental polytrauma model has been established, and the efficacy of the carbacetam in reducing the manifestations of identified abnormalities has been substantiated in the thesis work.

It has been first-time evidenced that the wounded, who have sustained an isolated gunshot-induced soft tissue injury of the thigh with a massive external haemorrhage, exhibit a greater hepatic functional impairment with its maximum manifestations after 6-7 days of hospital treatment compared to the wounded without mandibular fracture. It is identified by significantly increased activity of aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT), a higher concentration of direct bilirubin and a lower level of total protein in serum.

For the first time, it has been demonstrated that the length of stay in an inpatient service for patients undergoing additional mandibular fracture is 2.62 times longer than for patients without additional fracture of the lower jaw.

For the first time, it has been established that an additional mandibular fracture model in the background of acute blood loss and limb-ischemia reperfusion injury leads to a significant increase in the intensity of lipid peroxidation processes in the liver, decrease in the values of indicators of enzymatic antioxidant defense system, more pronounced cytolytic syndrome along with the shift in pro-oxidant/antioxidant balance towards the dominance of the pro-oxidant mechanisms compared to the group of animals subjected to acute blood loss complicated by limb ischemia-reperfusion injury. It has been first-time established that the maximum decrease in the values of the studied parameters up to the 1st day of the experiment with the subsequent increase up to the 14th day that has not reached the control level is a common pattern of the identified abnormalities.

For the first time, it was found that an additional mandibular fracture model in the background of acute blood loss and limb-ischemia reperfusion injury is accompanied by the impairment of functional and morphological state of the liver, which is manifested by a decrease in the bile-forming, bile excretion, and glycogen synthesis functions along with an increase in the indicators of absorptive-excretory function. Hepatic structural disorders considerably aggravate under conditions of multiple trauma compared to the group of animals with acute blood loss complicated by ischemia-reperfusion injury.

The administration of carbacetam under an experimental mandibular fracture model in the presence of acute blood loss and limb ischemia-reperfusion injury contributes to the improvement in the biochemical, functional, and structural state of the liver compared to the animals without correction.

Practical importance of the results. The obtained results broaden the knowledge concerning the mechanisms of exacerbation of hepatic dysfunction in the presence of acute blood loss, complicated by limb ischemia-reperfusion injury

and mandibular fracture, which are accompanied by pronounced cytolytic syndrome as well as hepatodepressive syndrome in the real-life clinical practice setting, and reduced cholates synthesis, the enhancement in lithogenic characteristics of bile, reduction in the rate of bile excretion, impaired bromsulphalein excretion, decrease in glycogen level as well as dystrophic and necrotic changes in the hepatocytes of hepatic lobules under experimental study conditions. The proven efficacy of the carbacetam, under these conditions, is the theoretical basis for the correction of morphological and functional disorders of the liver in the complex intensive treatment of acute blood loss in combination with a mandibular fracture and by two-hour limb ischemia-reperfusion injury.

The thesis materials are used for the scientific research and educational process at Central Research Laboratory, at Department of Dental Surgery, Department of Pediatric Dentistry, Department of Pathophysiology as well as Department of Disaster and Military Medicine at Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University Of The Ministry of Health of Ukraine, at Department of Pathological Physiology at Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University and Department of Pathophysiology at Ivano-Frankivsk National Medical University, at State Institution «Ukrainian Scientific and Practical Center for Emergency Care and Disaster Medicine of the Ministry of Health of Ukraine».

Key words: mandibular fracture, acute blood loss, limb ischemia-reperfusion injury, hepatic function, lipid peroxidation, antioxidant protection, liver histology, carbacetam.

ЗМІСТ

Стор.

Перелік умовних скорочень…… 21

Вступ…….. 22

Розділ 1 Локальні і системні порушення за умов перелому нижньої щелепи, гострої крововтрати та ішемії-реперфузії кінцівки та ефективність їх корекції карбацетамом (огляд літератури)…… 31

1.1 Частота, характер, структура переломів нижньої щелепи. Основні принципи діагностики та лікування …… 31

1.2 Локальні порушення в кінцівці за умов застосування кровоспинних джгутів ……..…… 38

1.3 Системні порушення за умов перелому нижньої щелепи, крововтрати й ішемії-реперфузії кінцівки та їх корекція…….. 45

Розділ 2 Матеріали і методи дослідження……..…….. 60

2.1 Методи клінічного обстеження …… 60

2.2 Характеристика груп піддослідних тварин, експериментальних моделей та перебігу експерименту …… 62

2.3 Методики досліджень…… 65

2.2.1 Визначення показників ліпідної пероксидації в печінці..... 65

2.2.2 Визначення показників антиоксидантного захисту печінки .. 65

2.2.3 Оцінка показників цитолізу сироватки крові…….. 66

2.2.4 Оцінка функціонального стану печінки …… 66

2.2.5 Морфологічні методи дослідження печінки ..…… 68

2.2.6 Статистичні методи…….. 69

Розділ 3 Динаміка шокового індексу, показників центральної гемодинаміки, цитолітичного і гепатодепресивного синдромів у поранених з масивною зовнішньою кровотечею та додатковим переломом нижньої щелепи…….. 70

3.1 Динаміка систолічного артеріального тиску, частоти серцевих скорочень та шокового індексу…… 70
3.2 Динаміка показників цитолітичного синдрому…… 74
3.3 Динаміка показників гепатодепресивного синдрому…… 81
3.4 Тривалість перебування обстежених пацієнтів у стаціонарі…… 85
Розділ 4 Активність процесів ліпідної пероксидації, факторів антиоксидантного захисту та цитолізу під впливом двогодинної ішемії кінцівки та гострої крововтрати в динаміці репефузійного періоду в експериментальних тварин…….. 89
4.1 Динаміка вмісту в печінці ТБК-активних продуктів пероксидного окиснення ліпідів ……. 89
4.2 Динаміка в печінці супероксиддисмутазної і каталазної активності……...…… 92
4.3 Динаміка активності маркерів цитолізу сироватки крові…… 99
4.4 Динаміка біохімічного складу жовчі експрментальних тварин.. 104
4.5 Динаміка швидкості жовчовиділення …….. 115
4.6 Динаміка показників поглинально-видільної та глікогенсинтезувальної функцій печінки…… 118
4.7 Структурні порушення печінки під впливом двогодинної ішемії кінцівки та гострої крововтрати в динаміці репефузійного періоду…….. 123
4.7.1 Структура печінки контрольних тварин…… 123
4.7.2 Структурні зміни печінки при ішемії-реперфузії кінцівки…. 124
4.7.3 Структурні зміни печінки при гострій крововтраті…… 127
4.7.4 Структурні зміни печінки при гострій крововтраті, ускладненій ішемією-реперфузією кінцівки……... 130
Розділ 5 Вплив перелому нижньої щелепи на біохімічні, функціональні та структурні порушення печінки під впливом двогодинної ішемії кінцівки, гострої крововтрати в динаміці

репефузійного періоду та ефективність їх корекції карбацетамом…… 135
5.1 Динаміка вмісту в печінці ТБК-активних продуктів пероксидного окиснення ліпідів, супероксиддисмтуазної та каталазної активності…… 135
5.2 Динаміка активності маркерів цитолізу сироватки крові…… 139
5.3 Динаміка біохімічного складу жовчі та швидкості жовчовиділення експриментальних тварин ...…… 141
5.4 Динаміка показників поглинально-видільної та глікогенсинтезувальної функцій печінки…… 147
5.5 Структурні порушення печінки під впливом перелому нижньої щелепи, двогодинної ішемії кінцівки та гострої крововтрати в динаміці репефузійного періоду …… 150
5.6 Вплив карбацетаму на функціональні і морфологічні порушення печінки…….. 153
Розділ 6 Аналіз та узагальнення результатів дослідження…..…….. 165
Висновки……... 191
Список використаних джерел……. 194
Додатки……. 228

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АлАТ – аланінамінотрансфераза

АсАТ – аспартатамінотрансфераза

АМФ – адинозинмонофосфат

АПІ – антиоксидантно-прооксидантний індекс

АТФ – аденозинтрифосфат

АФО – активні форми оксигену

АФА – активні форми азоту

ЗСУ – Збройні Сили України

КФ – креатинфосфат

ОЦК – об’єм циркулюючої крові

ПОЛ – пероксидне окиснення ліпідів

СОД – супероксиддисмутаза

ТБК – тіобарбітурова кислота

ФНП – фактор некрозу пухлин

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Останніми роками значно зросла частота терористичних атак та військових конфліктів. Згідно з даними дослідження Global terrorism Index, яке щорічно проводить Інститут економіки та миру, аналізуючи небезпечні процеси у 162-х країнах (Global Terrorism Index), тероризм стає дедалі кривавішим: 2014-го загальна кількість жертв терористичних атак збільшилася на 80 %. Це максимальна динаміка за останні 15 років. Усього в XXI столітті цей показник зріс у дев'ятеро. Наша країна перемістилася в рейтингу терористично неблагополучних держав із нейтрального 51-го місця на загрозливе 12-те.

Аналіз причин загибелі постраждалих внаслідок терористичних атак, чи солдатів під час ведення бойових дій вказує на те, що основними причинами смерті 80-90 % таких поранених стали масивна крововтрата та шок [184]. Значну їх частину можна було б врятувати при своєчасному та якісному наданні домедичної допомоги. Ця кількість коливається від 9 % (Чеченська кампанія) до понад 25 % (війна в Іраку та Афганістані). Кровотеча є найбільш частою причиною смерті серед постраждалих з поєднаною травмою на догоспітальному етапі і одночасно знаходиться на першому місці серед превентивних смертей [1, 157, 187, 205].

У структурі вогнепальних уражень попри поранення кінцівок з масивною крововтратою останнім часом значно зросла частота ушкоджень лицевої частини черепа, яка залишається найменш захищеною частиною тіла комбатантів. За даними літератури в конфлікті на Сході України частота уражень голови і шиї у структурі санітарних втрат становить 39–40 %, а в бойових діях в Палестині та Лівані, що проводилися силами спецоперацій ізраїльської армії, перевищувала 54 % [85, 224]. При таких травмах у 31,8 % випадків зустрічаються ураження обличчя та лицевого скелета з можливістю пошкодження нижньої щелепи [138].

Водночас і за умов не бойової травми щелепно-лицевої ділянки у 72–91 % випадків виникають переломи нижньої щелепи, які зустрічаються переважно у працездатного населення віком від 18 до 45 років [45, 119].

Найефективнішим засобом зупинки масивної зовнішньої кровотечі й рятування життя в умовах бойових дій, терористичних атак, аварій чи катастроф визнано накладання джгута, який повністю припиняє артеріальний кровоток [227, 234]. При масивній кровотечі, особливо, в умовах ведення бойових дій, джгут накладається проксимально на кінцівку. Вважається, що безпечний термін накладання становить до двох годин.

Аналіз літератури показав, що накладання артеріального джгута навіть протягом «безпечного» терміну здатне викликати ускладнення: ампутація кінцівки, пошкодження нервів і судин під джгутом, міонекроз, компартмент-синдром з потребою фасціотомії, гостра ниркова недостатність, тромбоз глибоких вен і легеневої артерії, пошкодження шкіри під джгутом з розвитком абсцесу [193, 196, 242, 249]. В роботах окремих авторів показано, що реперфузія ішемізованої кінцівки після зняття джгута та відновлення кровотоку викликає запалення індукованих пошкодженням локальних областей і медіатори запалення можуть системно вплинути на життєво важливі органи. Реперфузійне пошкодження може відбутися вже через 60 хв після локальної ішемії-реперфузії кінцівки, чому сприяє гіперкаліємія і ацидоз [225, 263, 266].

У роботах [103] автори констатують, що системні порушення в експерименті виникають вже через 2 год ішемії й досягають максимуму через 1 добу з наступною нормалізацією до 14 доби. Двогодинна ішемія кінцівки в реперфузійному періоді посилює порушення, зумовлені гострою крововтратою [174]. Виявлено поглиблення ознак недостатності нирок та печінки за умов тупої травми живота та гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією обох кінцівок [97, 166].

Водночас й ізольований перелом нижньої щелепи здатен викликати сукупність системних порушень, характерних для розвитку травматичної

хвороби [106]. Зокрема встановлено підвищення вмісту у крові медіаторів запалення – цитокінів [58], активацію процесів ліпідної пероксидації та виснаження антиоксидантного захисту, як локально в кістці [161] так і на системному рівні [144]. Зазначені системні порушення істотно сповільнюють процеси регенерації кісткової тканини при переломі щелепи [162]. Крім цього, перелом нижньої щелепи – володіє вираженим стресорним впливом, який супроводжується порушеннями які загального, так і місцевого кровообігу, сприяючи розвитку ускладнень [3].

Однак роль перелому нижньої щелепи, гострої крововтрати та ішемії-реперфузії кінцівки в патогенезі поліорганного ураження, зокрема дисфункції печінки вивчена недостатньо. Немає даних стосовно ефективності в цих умовах карбацетаму, який позитивно зарекомендував себе як антиоксидантний, мембрано стабілізуючий та тканинопротекорний засіб за умов експериментальної політравми, гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки [75, 174, 176], що вимагало спеціального дослідження і обґрунтувало доцільність нашої роботи.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом комплексної науково-дослідної теми ННІ моделювання та аналізу патологічних процесів Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України «Системні та органні порушення за дії надзвичайних факторів на організм, механізми їх розвитку та патогенетична корекція» (№ державної реєстрації 0116U003390). Автор був співвиконавцем даної НДР.

Мета дослідження. З'ясувати роль перелому нижньої щелепи в розвитку функціональних і структурних порушень печінки в умовах гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки, та оцінити ефективність карбацетаму в корекції виявлених порушень.

Завдання дослідження:

1. На основі ретроспективного аналізу витягів з електронної бази даних Медичних карт стаціонарного хворого встановити особливості показників

дисфункції печінки поранених за умов перелому нижньої щелепи, вогнепального пошкодження м'яких тканин нижньої кінцівки з масивною зовнішньою кровотечею.

2. В експериментальних умовах встановити вплив перелому нижньої щелепи на динаміку вмісту продуктів ліпідної пероксидації в печінці та маркерів цитолізу в сироватці крові за умов двогодинної ішемії задньої кінцівки, гострої крововтрати та їх поєднання через 2 год, 3 год, 1, 7 і 14 доби реперфузійного періоду.

3. Дослідити показники антиоксидантного захисту в печінці після моделювання перелому нижньої щелепи на тлі гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки.

4. Встановити показники жовчоутворювальної, жовчовидільної, поглинально-видільної та глікогенсинтезувальної функцій печінки в динаміці експерименту.

5. Вивчити особливості морфологічної перебудови печінки після моделювання перелому нижньої щелепи та гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки.

6. Визначити ефективність карбацетаму в корекції морфофункціональних порушень печінки за умов модельованої патології.

Об’єкт дослідження: морфофункціональний стан печінки за умов перелому нижньої щелепи, гострої крововтрати та ішемії-реперфузії кінцівки.

Предмет дослідження: біохімічні порушення печінки поранених з переломом нижньої щелепи та масивною кровотечею; антиоксидантні, прооксидантні, функціональні та морфологічні зміни в печінці в експерименті за умов модельованої патології та після застосування карбацетаму.

Методи дослідження: клініко-лабораторні – для визначення показників центральної гемодинаміки, цитолітичного (активність у сироватці крові аланін- та аспартатамінотрансфераз, вміст у сироватці крові загального і

прямого білірубіну) та гепатодепресивного (вміст у сироватці крові загального білка та альбумінів) синдромів; експериментальні – для моделювання перелому нижньої щелепи, гострої крововтрати та ішемії-реперфузії кінцівки; функціональні – для оцінки функціонального стану печінки методом визначення жовчоутворювальної, жочовидільної, поглинально-видільної та глікогенсинтезувальної функцій печінки (швидкість жовчовиділення, вміст у жовчі сумарних жовчних кислот, холестеролу, фракцій білірубіну та швидкість їх екскреції; тривалість виділення бромсульфалеїну, вміст глікогену); біохімічні – для визначення показників ліпідної пероксидації (вміст у печінці реагентів до тіобарбітурової кислоти), антиоксидантного захисту (активність супероксиддисмутази і каталази в печінці) та маркерів цитолізу (активність у сироватці крові аланін- і аспартатамінотрансфераз); морфологічні – для якісного аналізу ступеня ушкодження печінки; математико-статистичні – для обробки отриманих результатів.

Наукова новизна одержаних результатів. У дисертації вперше встановлено особливості ураження печінки поранених з вогнепальним пошкодженням м'яких тканин стегна та масивною зовнішньою кровотечею, ускладнену переломом нижньої щелепи в динаміці лікування у медичному закладі III рівня та вплив перелому нижньої щелепи, гострої крововтрати та ішемї-реперфузії кінцівки на морфофункціональний стан печінки в експерименті через 3, 4 год, 1, 7 і 14 діб реперфузійного періоду та показано ефективність карбацетаму у зниженні проявів виявлених порушень.

Вперше встановлено, що в поранених з переломом нижньої щелепи, вогнепальним ураженням м'яких тканин стегна з масивною зовнішньою кровотечею виникають більші порушення функціонального стану печінки з максимумом проявів через 6-7 діб стаціонарного лікування порівняно з пораненими без перелому нижньої щелепи. Це виявляється істотно більшою активністю в сироватці крові аланін- і аспартатамінотрансфераз, більшим

вмістом у сироватці крові прямого білірубіну та нижчим вмістом загального білка.

Вперше показано, що тривалість лікування у стаціонарі в пацієнті з додатковим переломом нижньої щелепи у 2,62 раза більша, ніж у пацієнтів без додаткового перелому щелепи.

Вперше доведено, що додаткове моделювання перелому нижньої щелепи на тлі гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки, сприяє більшому зростанню в печінці інтенсивності процесів ліпідної пероксидації, зниженням показників енезимної ланки антиоксидантного захисту, більшим проявом цитолітичного синдрому порівняно з групою, в якій моделювали лише крововтрату та ішемію-реперфузію кінцівки зі зміщенням антиоксидантно-прооксидантного співвідношення в бік домінування прооксидантних механізмів. Вперше доведено, що загальною закономірністю виявлених порушень є максимальне зниження досліджуваних показників до 1 доби з наступним зростанням до 14 доби, яке не досягало рівня контрою.

Вперше встановлено, що додаткове нанесення перелому нижньої щелепи на тлі гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки, супроводжується суттєвим порушенням функціонального і морфологічного стану печінки, що проявляється зниженням показників жовчоутворювальної, жовчо-видільної та глікогенсинтезувальної функцій печінки і зростанням показників поглинально-видільної функції. За цих умов істотно поглиблюють структурні порушення печінки порівняно з тваринами, яким моделювали лише гостру крововтрату та ішемію-реперфузію кінцівки.

Застосування карбацетаму за умов експериментального перелому нижньої щелепи, гострої крововтрати та ішемії-реперфузії кінцівки порівняно з тваринами без корекції сприяє покращенню біохімічного, функціонального та структурного стану печінки.

Практичне значення одержаних результатів. Отримані результати розширюють уявлення про механізми поглиблення дисфункції печінки за

умов гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки та переломом нижньої щелепи, які у клініці супроводжуються більшими проявами цитолітичного і гепатодепресивного синдромів, в експерименті – сповільненням синтезу холатів, посиленням літогенних властивостей жовчі, зниженням швидкості жовчовиділення, порушенням виділення бромсульфалеїну та зниженням вмісту глікогену, посиленням дистрофічно-некротичних порушень елементів печінкової часточки. Доведена за цих умов ефективність карбацетаму є теоретичною основою для корекції морфофункціональних порушень печінки в комплексній інтенсивній терапії гострої крововтрати в поєднанні з переломом нижньої щелепи та двогодинною ішемією-реперфузією кінцівки.

Матеріали дисертаційної роботи впроваджено в наукову роботу і навчальний процес у центральній науково-дослідній лабораторії, на кафедрах хірургічної стоматології, дитячої стоматології, патологічної фізіології, медицини катастроф та військової медицини Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України (Додатки А.1-А.5), на кафедрах патологічної фізіології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова (Додаток А.6) та Івано-Франківського національного медичного університету (Додаток А.7), в Державному закладі «Український науково-практичний центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф МОЗ України» (Додаток А.8).

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є повністю самостійним науковим дослідженням здобувача. Автор особисто провів інформаційний пошук, проаналізував зібрані літературні джерела, намітив план досліджень; самостіно проаналізував виписки з електронної бази медичних карт стаціонарного хворого, надані кафедрою організації медичного забезпечення Збройних Сил України Української військово-медичної академії (начальник кафедри, доктор медичних наук, професор, полковник медичної служби Бадюк М. І.); самостійно провів всі втручання на лабораторних тваринах, вивчив функціональний стан печінки шляхом

дослідження жовчоутворювальної, жовчовидільної, поглинально-видільної та глікогенсинтезувальної функцій. Визначив показники ліпопероксидації та антиоксидантного захисту в печінці, маркери цитолізу – в сироватці крові; здійснив забір матеріалу для морфологічних досліджень. Експериментальну частину роботи виконано на базі Центральної науково-дослідної лабораторії Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України (завідувач лабораторії: канд. мед. наук, доцет Лісничук Н. Є.; свідоцтво про атестацію № 053/13 від 04 березня 2013 р. та свідоцтво про технічну компетентність № 001/18 від 26.09.2018 р.). Гістологічне дослідження та мікрофотознимку проведено на кафедрі патологічної анатомії з секційним курсом та судовою медициною Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.

Здобувач самостійно узагальнив етапи дослідження та результати дисертаційної роботи в цілому. Разом із науковим керівником сформулював основні наукові положення та висновки.

Автор провів статистичний аналіз результатів дослідження, оформив розділи дисертації, усі наукові публікації та автореферат, упровадив результати дослідження в практику. Дисертант не використовував результатів та ідей співавторів публікацій. У наукових працях, які опубліковано у співавторстві, здобувачу належать співучасть у виконанні експериментальної частини роботи, статистична обробка та узагальнення одержаних даних, підготовка матеріалів до друку.

Апробація результатів дослідження. Основні положення дисертаційної роботи оприлюднено на XXII і XXIV Міжнародних медичних конгресах студентів та молодих вчених (Тернопіль, 2018, 2020); Підсумковій LXI науково-практичній конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (Тернопіль, 2018); XVII конґресі Світової Федерації Українських Лікарських Товариств (Тернопіль, 2018); Всеукраїнській науково-практичній конференції «Екстрена медична

допомога в надзвичайних умовах» (Тернопіль, 2019); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Галицькі читання» (Івано-Франківськ, 2019); Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання фармакології та фармакотерапії» (Тернопіль, 2019).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 17 наукових праць, з них 3 статті у наукових фахових виданнях України, 4 – в іноземних періодичних виданнях, 1 – в іноземному періодичному виданні, що індексується у наукометричній базі Scopus; 9 публікацій у матеріалах науково-практичних конференцій і конгресів.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів досліджень, висновків, списку використаних джерел та додатків. Роботу викладено на 240 сторінках комп’ютерного тексту і проілюстровано 48 рисунками й 38 таблицями. Список використаних джерел, що налічує 270 найменувань (184 – кирилицею і 86 – латиницею), разом із додатками розміщені на 46 сторінках.

РОЗДІЛ 1
ЛОКАЛЬНІ І СТИСТЕМНІ ПОРУШЕННЯ ЗА УМОВ ПЕРЕЛОМУ НИЖНЬОЇ ЩЕЛЕПИ, ГОСТРОЇ КРОВОВТРАТИ ТА ІШЕМІЇ-РЕПЕРФУЗІЇ КІНЦІВКИ ТА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЇХ КОРЕКЦІЇ КАРБАЦЕТАМОМ
(огляд літератури)

1.1 Частота, характер, структура переломів нижньої щелепи. Основні принципи діагностики та лікування

Останніми роками в цілому світі зросла кількість локальних збройних конфліктів та терористичних атак, що суттєво збільшило частку вогнепальних уражень у структурі травми. Одночасно зростає травматизм і в цивільних умовах [23, 38].

Як відомо, тіло людини, згідно міжнародної класифікації, прийнято умовно поділяти на сім анатомічних ділянок: голова, грудна клітка, шия, живіт, таз, хребет і кінцівки. Сучасний травматизм характеризується зростанням частки високо кінетичних уражень, які зумовлюють множинні (в межах однієї анатомічної ділянки) і поєднані (в межах двох і більше анатомічних ділянок) ушкодження. Останні внаслідок синдрому взаємного обтяження супроводжуються розвитком системних порушень з ураженням органів і тканин, віддалених від місця безпосереднього травмування, і трактуються як політравма [63, 118]. Внаслідок цього виникає травматична хвороба, основним проявом якої є синдром поліорганного ушкодження, найтяжчим ускладненням якого є розвиток поліорганної недостатності і неспроможності [83]. Проблема травматизму набуває актуальності ще й тому, що найчастіше страждають особи працездатного віку, для яких травми є основою причиною смерті. Однак, за прогнозами ВООЗ травма, як основна причина смерті, після 2021 року буде торкатися постраждалих усіх вікових груп.

За даними статистики в сучасних збройних конфліктах найчастіше

відмічають ураження кінцівок, що значно збільшило ризик масивних зовнішніх кровотеч з магістральних судин рук і ніг на полі бою, що для порятунку життя вимагає негайного накладання кровоспинного джгута з безпечним терміном до 2 год [190, 196], Аналогічна тенденція відмічається й у цивільних умовах [193, 197].

Не менш важливою і актуальною є проблема щелепно-лицевого травматизму. У структурі санітарних втрат поранення щелепно-лицевої ділянки досягають від 3,5 до 10,0 %. За час проведення антитерористичної операції / операції об'єднаних сил (АТО/ООС) на Сході України поранення щелепно-лицевої ділянки складали 5,4 %. Варто зауважити, що в більшості випадків поранення були ізольованими в межах цієї анатомічної ділянки [100].

За даними клініки щелепно-лицевої лицевої хірургії та стоматології Національного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь» вогнепальні поранення м'яких тканин щелепно-лицевої ділянки становили 42 % випадків, нижньої щелепи – 26 %, верхньої щелепи – 22 %, обох кісток – 4 %. Крім цього, в окремих поранених виникали невогнепальні бойові ушкодження, частка яких становила близько 10 % [15, 111].

В окремих роботах зазначають, що тактика лікування бойових ушкоджень обличчя характеризується певною специфікою порівняно з пораненнями інших локалізацій. В її основі лежать анатомо-фізіологічні особливості щелепно-лицевої ділянки, які можуть вплинути на перебіг ранового процесу, зокрема це – близькість життєво важливих органів (очі, головний мозок, хребет, верхні дихальні шляхи, орган слуху) та підвищена регенераторна спроможність тканин завдяки добрій васкуляризації та іннервації [64, 101].

У цивільних умовах травматичні пошкодження щелепно-лицевої ділянки складають 3,2-8,0 % [212], серед яких частка переломів нижньої щелепи сягає 27 %, а серед переломів кісток лицевого скелету їх питома вага

становить 63-95 % [36, 198, 202, 228]. У 80 % такі переломи трапляються за умов поєднаної травми [162]. Впродовж останніх 7 років встановлено динаміку зростання пацієнтів із переломами нижньої щелепи в різних її відділах та пошкодженням кінцівок.

Найбільша поширеність саме переломів нижньої щелепи у структурі травм щелепно-лицевої ділянки зумовлена її анатомічним розташуванням стосовно інших кісток черепу (висунуте положення, відносно великі розміри), її рухомістю [202]. Доведено, що співвідношення кількості травм обличчя у чоловіків і у жінок характеризується значним переважанням чоловічого населення [99].

Розрізняють переломи поодинокі, подвійні та множинні, одно- і двосторонні, лінійні та осколкові, в межах зубного ряду і поза ним. Переломи нижньої щелепи локалізуються найчастіше в ділянці її кута (33-75 %), суглобового відростка (6-27 %), гілки (1,5-23,9 %), ментального відділу (6-18 %), тіла (12 %) центру (2 %), коронарного відростка (0,5-3,6 %). У 67-82 % випадків переломи нижньої щелепи локалізуються в межах зубного ряду, отже, є відкритими. У зв'язку з цим, деякі зарубіжні автори називають такі переломи вже первинно ускладненими через інфікування кісткової рани патогенною мікрофлорою [82, 237].

Виділяють чотири типи механізму перелому нижньої щелепи: удар, зрушення, стиск, відрив. Нижня щелепа при ударі відчуває високу напругу в області найбільш вигнутих і тонких ділянок: міжщілинний відросток, кут щелепи, отвір, ікло. У цих «слабких» місцях вона ламається через перегин. При цьому прямий перелом нижньої щелепи частіше виникає в місці прикладання сили на вузькому ділянці, а непрямий – якщо сила прикладена на значній площі кісткової тканини [84].

Механізм зрушення. Внаслідок зсуву відбувається поздовжній перелом гілки нижньої щелепи. При цьому сила удару прикладена знизу до верху в області підстави нижньої щелепи, спереду від кута на вузькій ділянці в проекції вінцевого відростка, тобто на ділянці кістки, що не має опори. Ця

ділянка при переломі зміщується щодо іншої ділянки цієї кістки, що має опору [31].

Механізм стиснення може проявитися, якщо діюча і протидіюча сили спрямовані назустріч один одному. При нанесенні удару знизу вгору по підставці тіла нижньої щелепи в області кута на широкій площі, гілка нижньої щелепи, фіксована в суглобової западини, піддається стисненню, внаслідок чого вона ламається в поперечному напрямку – частіше в середньому відділі [116].

Механізм відриву може проявитися, коли сила удару спрямована зверху вниз на область підборіддя і при цьому зуби міцно стиснуті. В цьому випадку відбувається рефлекторне скорочення всіх жувальних м'язів. Потужна дія на скроневий м'яз, будучи прикріпленим до тонкого вінцевого відростку, може відірвати його від гілки щелепи. Не всі автори визнають реальність здійснення такого механізму перелому вінцевого відростка.

Переломи нижньої щелепи найчастіше «лінійні», проходять в «місцях слабкості»: в області центральних різців, ікла і підборіддя, кута нижньої щелепи і виросткового відростка [57].

Окрім травматичного перелому виділяють переломи патологічні, що виникають без участі травмуючого фактора [116, 120]. Травми м'яких тканин обличчя можуть бути закритими – без порушення цілісності шкірних покривів (забиті місця) і відкритими – з порушенням цілісності шкірних покривів (садна, подряпини, рани, кровотеча). За даними досліджень від 65,8 до 82,0 % переломів нижньої щелепи локалізуються в межах зубного ряду і, отже, є відкритими, оскільки навіть при незначному зміщенні відламків у момент травми тісно пов'язана з окістям слизова оболонка ясен завжди пошкоджується у місці перелому, і зона ушкодження кістки інфікується вмістом порожнини рота [117].

Характер скарг хворих дозволяє припустити наявність пошкодження нижньої щелепи і локалізацію перелому. Постраждалих практично завжди турбують болі на певній ділянці нижньої щелепи, які різко посилюються при

її русі, а особливо – при навантаженні на щелепу: жуванні, відкушуванні і пережовуванні їжі. Часто хворі скаржаться на кровотечу з порожнини рота і порушення прикусу. Деякі пацієнти відзначають оніміння шкіри підборіддя і нижньої губи (частіше при пошкодженні нижньокоміркового нерва). Також можуть спостерігатися запаморочення, головний біль, нудота [7, 9].

Збираючи анамнез, варто з'ясувати, де, коли, за яких обставин була отримана травма, її характер. Необхідно провести об'єктивне дослідження, оцінити загальний стан потерпілого за клінічними ознаками : свідомість, пульс, артеріальний тиск, біль. Пальпацію нижньої щелепи проводити в симетричних ділянках. Пальці рук поступово переміщаються по основі та задньому краю гілки щелепи в напрямку від середньої лінії до виросткового відростка або навпаки. Обов'язковим є визначення амплітуди руху голівки відросткового відростка в суглобовій западині. Для цього потрібно акуратно встановити вказівний палець у зовнішній слуховий прохід або на мочку вуха. При русі щелепи донизу й убік пальпаторно можна встановити достатність зсуву голівки відросткового відростка. Отримані дані можна підтвердити, пальпуючи голівку суглоба спереду від козелка вуха [124].

Наступним етапом є власне санація порожнини рота. Постраждалому пропонують розтулити та затулити рота. Обмеження рухливості при відкриванні рота, внаслідок чого підборіддя зміщується в бік перелому. У ділянці тканин присінка рота визначається гематома. Спостерігається і розрив слизової оболонки коміркового відростка. Перкусія зубів різко болюча. Прикус найчастіше порушений і залежатиме від характеру зсуву відламків, що пов'язано з місцем перелому [154, 155].

Попередній клінічний діагноз повинен обов'язково бути підтверджений рентгенівським дослідженням у прямій і бічній ділянці, ортопантомографією і комп'ютерною томографією, які допоможуть уточнити характер перелому, ступінь зсуву відламків і наявність осколків, розташування щілини перелому, відношення коренів зубів до неї і встановити зміни протягом всієї нижньої щелепи, що виникли внаслідок травматичного впливу.

На підставі клініко-рентгенологічних даних лікар складає план лікування постраждалого.

Основним завданням лікування із травматичними переломами нижньої щелепи є створення умов для зрощення уламків у правильному положенні в найкоротші терміни. Лікування повинно забезпечити повне відновлення функції нижньої щелепи. Для цього необхідно провести репозицію і фіксацію відламків щелепи на період їх консолідації, створити сприятливі умови для репаративної регенерації кісткової тканини, профілактики розвитку гнійно-запальних ускладнень і забезпечити раннє відновлення функціонального навантаження [36, 50].

У клінічній практиці виділяють два види остеорепарації: найбільш досконале загоєння типу первинного зрощення (з мінімальною періостальною реакцією) і тривале загоєння типу вторинного (через створення широкої поліморфної періостальної мозолі та поступової її перебудови в кісткову тканину).

Раннє відновлення кровообігу в ділянці ушкодження – один із найважливіших факторів, що забезпечує зрощення уламків за першим типом. Нормалізація мікроциркуляції досягається надійним закріпленням відламків в умовах знеболення і раннім відновленням функціонального навантаження. Лікування даної категорії пацієнтів здійснюється як консервативними (ортопедичними), оперативними засобами, так і в їх поєднанні [153].

До теперішнього часу хірурги-стоматологи активно використовували стандартні й індивідуальні, одно- і двощелепні, назубні, наясенні пристрої для фіксації щелеп, шини-капи, ортодонтичні апарати і брекет-системи. Різноманітні варіанти шинування зазнали еволюцію у техніці, матеріалах, способах, але зберегли основну ідею С. С. Тігерштедта (1915), і зараз залишаються загальновизнаними в травматології щелепно-лицевої ділянки. Таким чином, виникнення й розвиток ортопедичних методів закріплення уламків при переломах нижньої щелепи пов’язано з наявністю на щелепах зубів, що зумовило унікальну можливість міжщелепної фіксації

різноманітними назубними конструкціями.

Існують також стандартні шини з зачіпними петлями. Васильєв В.С. запропонував стандартні сталеві стрічкові шини з зачіпними петлями. Постійно проводилося удосконалення назубних шин для спрощення виготовлення і зменшення терміну їх накладення. З цією метою для шинування застосовувалася капронова нитка, пластмаса, яка швидко затвердіває. Стандартні шини з поліетилену, фіксовані на зубах поліамідною ниткою, на відміну від металевих лігатур, не викликають явищ «гальванізму» й не порушують балансу мікроорганізмів у порожнині рота [8].

Разом з тим, поряд з незаперечними перевагами, ці методи мають і недоліки. Тому багато авторів надають перевагу хірургічним методам, як найбільш ефективним, з позиції забезпечення стабільності уламків [14]. Хоча загальна тенденція стосується необхідності розпочати лікування переломів нижньої щелепи з використанням найменш інвазивних методів.

Використання методів остеосинтезу у щелепно-лицевій травматології набуло широкого використання, й у більшості випадків лікування за їх допомогою виявилося ефективним. В останні десятиліття серед хірургічних методів лікування окреме місце посідає остеосинтез різноманітними системами пластин з титану. Ці конструкції мають високу біосумісність, високу корозійну стійкість, біоінертність, гіпоалергенність, низьку токсичність [105, 106, 216].

Незважаючи на застосування нових методів діагностики та лікування пацієнтів із перелом нижньої щелепи, рівень ускладнень залишається досить високим і становить від 8,0 до 40,0 %, що не дозволяє говорити про достатню їх ефективність і диктує необхідність подальшого пошуку шляхів підвищення ефективності лікування [99].

Серед несприятливих чинників відновлення кістки за умов перелому нижньої щелепи, ряд авторів акцентує увагу на сукупності системних порушень, які мають місце, як за умов ізольованого перелому нижньої щелепи, так і у структурі політравми. Завдяки системній відповіді організму

на запалення має місце вторинне ураження органів і тканин, віддалених від місця безпосередньої травми, що у свою чергу значно поглиблює травматичну хворобу й, у свою чергу, негативно впливає на відновлення пошкодженої нижньої щелепи [3, 58, 144, 161, 162].

Тому поглиблення знань стосовно механізмів формування системних порушень, їх своєчасної діагности, профілактики й лікування є одним з основних чинників виживання організму та відновлення пошкодженої нижньої щелепи за умов політравми.

1.2 Локальні порушення в кінцівці за умов застосування кровоспинних джгутів

Як зазначалося, за умов вогнепальних уражень найчастіше відмічають ураження кінцівок, що значно збільшило ризик масивних зовнішніх кровотеч з магістральних судин рук і ніг як на полі бою, так і в цивільних умовах [23, 211]. Це змусило активно імплементувати на догоспітальному етапі у військовій та екстреній медичній допомозі кровоспинні джгути. Навчання застосування джгута стало невід'ємним елементом підготовки з першої допомоги в більшості країн світу [213, 240, 241, 265].

Джгут завдяки стисканню тканин і підвищення в них гідростатичного тиску забезпечує припинення артеріального і венозного кровотоку й формує повну ішемію кінцівки [259]. Дослідження багатьох авторів показало значну перевагу джгута, як засобу рятування життя порівняно з його ускладненнями (тромбози, некроз м'язів, паралічі, ниркова недостатність, ампутація кінцівки) та подальшою реабілітацією [190, 240, 242, 249].

За умов своєчасного накладання джгутів на кінцівки при масивній зовнішній кровотечі (пошкодження крупних судин, ампутація кінцівки) у поранених спостерігали менші порушення артеріального тиску, знижувалась потреба в переливанні крові, відмічали менший рівень ацидозу [257]. Окремі автори констатують значне зменшення смертності порівняно з пацієнтами,

які надходили у відділення невідкладної медичної допомоги з аналогічною травмою без накладеного кровоспинного джгута [244].

За даними [252] при середній тривалості накладання джгута менш, ніж 30 хв, в пацієнтів не спостерігали пошкодження нервів під джгутом, рідше відмічали незворотні зміни м'яких тканин кінцівки. Аналогічні висновки при короткотривалому застосування джгута констатували й інші автори [222, 255, 256]. Враховуючи значну ефективність джгута як засобу рятування життя останній наряд зі зовнішнім автоматичним дефібрилятором на сьогодні став доступним у громадських місцях усіх передових країн світу [217, 248].

Однак, за умов застосування джгутів, ряд авторів відмічають низку локальних ускладнень. Останні пов'язані з тим, що тканини нижче місця накладання джгута стають повністю ішемізованими. Тяжкість ішемії-реперфузії кінцівки прямо залежить від тривалості накладання джгута. Найбільше страждають тканини, розташовані безпосередньо під джгутом завдяки тиску, що спричиняє джгут. Зокрема, джгут Есмарха локально здатний генерували тиск до 1000 мм рт. ст. [210]. Окремі автори відмічають розвиток невралгій, парезів і паралічів [263]. Пошкодження м'язів нижче місця накладання джгута теж залежать від тяжкості ішемії і механічного тиску. Провідними є метаболічні і мікросудинні порушення, які наростають пропорційно до збільшення сили стискання та тривалості накладання джгута [225]. Встановлено, що рівень ускладнень у вигляді компартмент–синдрому (з подальшою фасціотомією) і пошкодженням нервів, спричинених накладання джгута складає 11,7 %.

На сьогодні переконливо доведено, що незворотнє руйнування міоцитів настає вже через 3 год після накладання джгута і завершується до 6 години ішемії [203]. У зв'язку з цим, золотим стандартом рятування життя поранених і постраждалих з гострою масивною кровотечею визнано застосування кровоспинних джгутів з повною зупинкою артеріального кровотоку не більше як на дві години [193, 247].

В окремих експериментальних дослідженнях встановлено, що повне

знекровлення кінцівки навіть протягом двох годин може зумовити пошкодження нервів і судин під джгутом, міонекроз, рабдоміоліз, тромбоз глибоких вен. У роботах [16, 114] показано, що за цих умов через 1 добу реперфузійного періоду відмічають ремоделюванням м'язових волокон зі зростанням діаметру м'язового волокна, його площі, а також зниження ядерно–цитоплазматичного співвідношення. Виявлено проградієнтний контрактурний тип ураження, в окремих випадках – міоцитоліз, що відповідали IV стадії пошкодження міофібрил з поступовою редукцією до I-II стадії до кінця 14 доби дослідження. Морфологічно дані порушення домінували на кінець 1-ї доби реперфузії в дистальному сегменті кінцівок та проявлялися набряковим синдромом, дистрофічно-дегенеративними та деструктивними змінами в судинах, скелетних м'язах і фібрилярних структурах із запальною відповіддю на пошкодження. Ініціюючим фактором автори вважають ішемічне пошкодження ендотелію і наступні прояви ендотеліальної дисфункції, що зазначається також у роботах інших авторів [215]. На електронограмах наростання ультраструктурних змін м'язових волокон та судин гемомікроциркуляторного русла відмічали упродовж перших годин ішемії-реперфузії, які досягали максимального вираження через 1 добу реперфузії [146].

Морфометрія артерій крупного та дрібного калібру після двогодинної ішемї в реперфузійному періоді показала ознаки їх ремоделювання, що проявлялося зростанням зовнішнього та внутрішнього діаметрів стегнової артерії, зменшенням індексу Вогенворта через 1 добу експерименту. В судинах дрібного калібру знижувалися зовнішній і внутрішній діаметри, зростала товщина стінки та індекс Вогенворта з максимумом через 1 добу після відновлення кровообігу. Аналогічні дані отримано й при ренгенангіографічному дослідженні артеріального русла задніх кінцівок. Звертає на себе увагу поступове зростання основних морфометричних показників вже з першої години після відновлення кровопостачання та досягнення ними максимальних значень на кінець 1 реперфузійної доби в

артеріях стегна, підколінної ділянки та гомілки [147]. Водночас, у пізньому реперфузійному періоді гострі прояви ремоделювання судинного русла стихали й порушення частково поверталися до вихідного стану, проте наростала активність фібробластичного дифферону з синтезом сполучнотканинного матриксу в стінках судин різних розмірів і перивазально, а також у стромі скелетних м'язів та ділянках їх деструктивних змін. Автор роблять висновок, що в пізньому реперфузійному періоді на тканинному рівні не досконало реалізуються механізми репаративного рабдоміогістогенезу, наслідком чого є зростання частки сполучної тканини.

В інших дослідженнях показано, що після двогодинної ішемії кінцівки в реперфузійному періоді у м'язовому гомогенаті вже через 2 години експерименту інтенсифікуються процеси ПОЛ зі зростанням вмісту дієнових і трієнових кон'югатів та реагентів до тіобарбітурової кислоти (ТБК). За цих умов відмічали зниження активності супероксиддисмутази (СОД) на тлі сталої активності каталази [135, 200]. Причому порушення про- і антиоксидантного балансу в м'язовій тканині порівняно з сироваткою крові наставало швидше й було більш вираженим [2, 11, 134, 151].

Двогодинна повна оклюзія стегнової артерії супроводжується структурно-просторовою перебудовою магістральних артерій стегнової, підколінної та гомілкової ділянок задніх кінцівок щурів, яка проявляється збільшенням у ранньому реперфузійному періоді діаметра основних стовбурів судинних трійників та кутів галуження дочірніх гілок [115, 135].

У ранньому реперфузійному періоді виникають гістологічні зміни всіх структурних елементів стінки артерій і вен стегнової, підколінної та гомілкової ділянок, що проявляється набряком і потовщенням усіх її оболонок, відшаруванням ендотеліоцитів, нерівномірною гофрованістю та розривами базальної мембрани, порушенням цілісності еластичних волокон, вакуолізацією саркоплазми лейоміоцитів, лейкоцитарною інфільтрацією м'язової оболонки та перивазального простору, а також периваскулярними діапедезними крововиливами. У пізньому реперфузійному періоді вираженість

вищезазначених змін різко зменшується, водночас відбувається розвиток грануляційної тканини у периваскулярному просторі артерій та вен [150].

При гістологічному та поляризаційному дослідженні скелетних м'язів задніх кінцівок за умов ішемії-реперфузії найсуттєвіші морфологічні зміни наростають до кінця першої доби і проявляються дезорганізацією структурних компонентів міосимпластів, зменшенням посмугованості, набряком, розволокненістю, фрагментацією та розривами м'язових волокон, виникненням контрактурних пошкоджень, явищами міоцитолізу із виходом ядер за межі сарколеми та лейкоцитарною інфільтрацією в ендомізії. За цих умов через 1 добу збільшується пересічна площа поперечного перерізу м'язових волокон, зменшуються ядерно-цитоплазматичний показник та кількості ядер на одне м'язове волокно [16].

Субмікроскопічна реорганізація гемомікроциркуляторного русла при розвитку ішемії-реперфузії проявляється деструктивно зміненими передкапілярними артеріолами та гемокапілярами, вираженим набряком ендотеліоцитів з їх пролабуванням, скупченням лімфоцитів у паравазальному просторі, білковими та еритроцитарними екстравазатами, пристінковим мікротромбозом. Структурні зміни міосимпластів характеризуються вираженим набряком, ушкодженням їх органел (передусім мітохондрій), активацією фагосом, пікнозом ядер, фрагментацією міофібрил та порушенням паралельної орієнтації Z-дисків саркомерів [146].

При порівнянні морфометричних показників м'язових волокон із біохімічними показниками сироватки крові автори виявили середньої сили прямий кореляційний зв'язок між показниками пересічної площі м'язових волокон й активністю аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансфераз АлАТ, АсАТ), що на думку авторів свідчить про переважання у м'язовій тканині процесів катаболізму за умов розвитку ішемічно-реперфузійного синдрому. За результатами застосування нейромережевої кластеризації найбільше прогностичне значення щодо тяжкості морфологічних порушень у ранньому реперфузійному періоді мають порушення вмісту креатиніну та

активності аланінамінотрансферази сироватки крові [2, 11, 133, 151].

В інших роботах доведено, що в основі морфологічних порушень м'язової тканини за умов ішемії-реперфузії кінцівки лежить активація пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) у ранньому реперфузійному періоді. У м'язовому гомогенаті ішемізованої кінцівки відмічали збільшення вмісту первинних і вторинних продуктів ПОЛ. Одночасно відбувається помірна активація антиоксидантного захисту, що виражається збільшенням активності супероксиддисмутази та каталази. Нейромережева кластеризація виявила найбільш значущими щодо розвитку морфологічних порушень у ранньому реперфузійному періоді поєднані зміни дієнових кон'югат та ТБК-активних продуктів, супероксиддисмутази і каталази [149, 200]. Більшість авторів підтримує думку, що найбільші біохімічні і морфологічні порушення у м'яких тканинах ішемізовної кінцівки настають після її реперфузії, що має виражений системний вплив [112].

В основі посилення процесів ліпідної пероксидації лежить знижена здатність клітин метаболізувати кисень, що пов'язано з розвитком у фазу ішемії дисфункції мітохондрий і уповільненням процесів синтезу АТФ. В результаті цього надлишок кисню метаболізується клітиною з утворенням АФО, що і лежить в основі реперфузійного пошкодження [6].

У результаті взаємодії АФО й оксиду азоту утворюється пероксинітрит, який вважають найбільш хімічно активною зі всіх АФО та азоту (АФА). В результаті наявності вільного радикалу у своєму складі АФО і АФА є надзвичайно хімічно активними і зумовлюють окиснення багатьох речовин в клітині з розвитком оксидативного і нітрозативного стресу [235]. Найбільш значущим є їх взаємодія з поліненасиченими жирними кислотами клітинних мембран з розвитком пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ), що призводить до пошкодження мембран, порушення роботи іонних каналів, збільшення проникності і, в кінцевому підсумку, до загибелі клітин.

В результаті шкідливої дії АФО, АФА на поверхні клітин з'являються клітинні білкові фрагменти і продукти окиснення ліпідів і білків, які

розпізнаються Toll-like рецепторами (TLR) ендотеліоцитів і клітин імунної системи як молекулярні фрагменти небезпеки (Damage-assosiated molecular patterns, DAMPs). Активація TLR призводить до запуску сигнальних шляхів, дія яких опосередковується в тому числі і через ядерний фактор транскрипції kB (NF-kB) [254], який запускає виділення клітиною прозапальних цитокінів, таких як фактор некрозу пухлин α (ФНП-α), ІЛ-1β, ІЛ-6, ІЛ-8, а також молекул міжклітинної адгезії ICAM-1, VCAM-1, які зумовлюють запалення й активне залучення лейкоцитів і макрофагів у вогнище реперфузії.

Важливим джерелом пошкодження в фазу реперфузії є лейкоцити, які в результаті процесу дегрануляції виділяють значну кількість таких ферментів, як протеази, еластази, колагенази, фосфатази. Також необхідно відзначити, що лейкоцити і макрофаги грають важливу роль в утворенні АФО за рахунок НАДФН-оксидази, мієлопероксидази і деяких інших ферментних систем всередині фагоцитів [209].

Таким чином, викликаючи подальше пошкодження клітини, АФО призводять до запуску шляхів запрограмованої загибелі клітин – апоптозу і некроптозу.

Крім цього, важливу роль в формування пошкоджень кінцівки внаслідок ішемії-реперфузії відіграє порушення функцій ендотелію судин мікроциркуляторного русла кінцівки, зокрема бар’єрної функції; функції регуляції судинного тонусу, контролю процесів адгезії і транссудинної міграції клітин крові і підтримки гемостатичниxx і реологічних властивостей крові.

Порушення бар’єрної функції ендотеліоцитів наростає з прогресуванням ішемії за рахунок збільшення кількості ендотеліальних піноцитозних бульбашок, що приводить до формування широких щілин між сусідніми ендотеліоцитами [250]. У фазу реперфузії відбувається виділення великої кількості прозапальних медіаторів, які індукують фосфорилювання білкових компонентів цих контактів, що в підсумку призводить до ослаблення контактів між сусідніми ендотеліоцитами та скорочення цитоскелету [230]. У дослідженні деяких авторів показана також роль

гіперпропродукції АФО і адгезії лейкоцитів в збільшенні проникності ендотелію [192]. Внаслідок формування щілин між ендотеліоцитами розвивається набряк інтерстиціального простору, що призводить до здавлення судин мікроциркуляторного русла і зменшення їх просвіту. Цьому процесу сприяє збільшення швидкості фільтрації рідини в капілярах, що пов'язують з активацією індуцибельної NO-синтази (iNOS) [206, 219, 231].

Крім цього, у фазу ішемії, а потім і в фазу реперфузії ендотеліоцити синтезують значну кількість медіаторів, здатних впливати на проникність ендотеліоцитів (фактор активації тромбоцитів, брадикінін, гістамін та ін.) [32, 232].

При синдромі ішемії-реперфузії в мікроциркуляторному руслі відмічають посилення утворення тромбів, що зумовлено стазом крові в судинах мікроциркуляції; адгезією тромбоцитів до інтактного ендотелію; активацією тромбоцитів при їх адгезії з вивільненням різноманітних гранул, які вміщують велику кількість прозапальних, протромбогенних і мітогенних факторів [229, 246, 253]. Завдяки синдрому ішемії-реперфузії кінцівки виникає порушення синтезу певних речовин ендотеліальними клітинами – маркерів дисфункції ендотелію, які визначають лабораторно [186, 188, 199, 226].

Таким чином, за умов синдрому ішемії-реперфузії кінцівки виникає сукупність метаболічних порушень в кінцівці, яка посилюється після реперфузії. За цих умов продукти дисметаболізму кінцівки, потрапляючи в системний кровоток, визначають подальші системні порушення в організмі.

1.3 Системні порушення за умов перелому нижньої щелепи, крововтрати й ішемії-реперфузії кінцівки та їх корекція

У механізмах ураження нижньої щелепи основна увага науковців зосереджена на локальних механізмах її пошкодження. Так, у мирний час перелом нижньої щелепи здебільшого виникає внаслідок впливу сили, яка перевищує фізичні можливості кісткової тканини, що найчастіше виникає

внаслідок кримінальних дій (66,8 %), нещасних випадків у побуті (14,5 %), на транспорті (9,3 %), на виробництві (5,4 %) та у спорті (3,1) [13, 119, 236].

Як зазначалося, виділяють чотири механізми перелому нижньої щелепи: перегин, зсув, стискання, відрив. Останні є важливими у виборі способів фіксації відломків. Крім цього, має значення співвідношення кісткових фрагментів, характер їх заміщення, локалізація і напрямок щілини перелому, стан зубних рядів, посттравматичні зміни навколишніх тканин і т. п. [130].

З іншого боку, для раціонального ведення хворого в післятравматичному періоді важливе значення має корекція загально соматичного статусу, особливо за наявності супутньої патології, профілактики гнійно-запальних ускладнень, а також оптимізація репаративного остеогенезу. З цією метою, як зазначають автори, викликає інтерес концепція «травматчиної хвороби», яка розглядає взаємозв'язок місцевих проявів при переломах кісток і загальною реакцією організму на травму й частіше виникає при множинних і поєднаних ураженнях (політравмі) [63, 88]. За цих умов первинно настає неспецифічна еволюційно закріплена реакція організму – травматичний шок, яка сприяє максимальній мобілізації ресурсів організму, спрямованих на збереження життя індивіда та відновлення порушених функцій і структур [44, 136].

Важливо відмітити, що додатковим чинником, який поглиблює травматичний шок є крововтрата [83]. Активація нейроендокринного стимулу, яка реалізується на гіпоталамічному рівні і спрямована на вмикання механізмів системної адаптації.

Однак, як показала практика, успішне виведення постраждалого з шоку не дає гарантії розвитку ускладнень, безпосередньо не пов'язаних з травмою, які нерідко стають основною причиною його загибелі. Стало очевидним, що викликані травмою порушення важливих функцій і параметрів гомеостазу носять пролонгований характер. Враховуючи, що будь-яку хворобу в кінцевому рахунку можна розглядати як одну із специфічних форм адаптації в еволюції живих систем, тому всю сукупність патологічних і пристосувальних реакцій, які

виникають в організмі після травми, прийнято вважати травматичною хворобою [63, 118].

За умов травматичної хвороби виникає синдромокомплекс компенсаторно-пристосувальних і патологічних реакцій всіх систем організму у відповідь на травму різної етіології, який характеризується стадійністю і тривалістю перебігу, й визначає її наслідки і прогноз для життя і працездатності [83].

Що стосується перелому щелеп, то їм характерний специфічний вплив на організм, адже навіть ізольований перелом нижньої щелепи різко погіршує якість життя, стає додатковим джерелом стресу через тимчасову втрату спроможності споживати природним способом їжу. Останнє відповідає концепції травматичної хвороби, сформульованої В.М. Єльським (2002), який до складу цього поняття включає механічні пошкодження легкого ступеня, які мають загальну етіологію з іншими пошкодженнями, проте володіють великою соціальною значущістю, позбавляючи людину працездатності на тривалий термін і заподіюючи йому великий моральний збиток [59].

Крім цього, за даними окремих авторів, ізольований перелом щелепи супроводжується певними системними відхиленнями, характерними для травматичної хвороби [129]. Одними з них є зростання у крові внаслідок перелому щелепи рівня стрес-гормонів, які пригнічують імунітет і формують стресорний імунодефіцит (глюкокортикоїдна імуносупресія). За цих умов виявлено зниження активності стрес-протективних систем, які визначають перебіг і результат хвороби і розглядаються як прогностичні критерії можливості виникнення післяопераційних ускладнень [19, 87, 109, 148].

Порушення імунітету, індуковане стресовим пошкодженням нейрогуморальної регуляції, у зв’язку з травмою щелепи займають особливе місце в патогенезі інфекційно-запальних ускладнень. Їх частота, незважаючи на успіхи в лікуванні постраждалих, складає від 9 до 40 % [152, 156, 268, 270].

Підтвердженням цьому є й ефективність імунотерапії як засобу профілактики інфекційно-запальних ускладнень за умов перелому нижньої щелепи [18, 62].

Крім цього, ймовірність розвитку інфекційно-запальних ускладнень при переломі нижньої щелепи, пов'язана також зі специфікою анатомо-фізіологічних особливостей самої нижньої щелепи, оточуючих її м'яких тканин, а також наявністю в порожнині рота значної кількості умовно патогенної мікрофлори [86, 204, 243]. Не викликає сумніву, що у патогенезі розвитку після травматичних ускладнень також і розлади кровообігу й мікроциркуляції в пошкодженій кістці [61, 90].

Що стосується системного впливу перелому нижньої щелепи варто відмітити окремі роботи, в яких було доведено порушення функції зовнішнього дихання у травмованих з переломом нижньої щелепи [41], що при недостатньому розвитку резервних можливостей може сприяти розвитку гіпоксії.

За умов перелому нижньої щелепи доведено розвиток стресового пошкодження нейрогуморальної регуляції [125].

Важливий внесок у розуміння патогенезу системних порушень, зумовлених переломом нижньої щелепи, здійснили експериментальні дослідження Федірко Г. В. У її роботах показано, що додатковий перелом нижньої щелепи за умов перелому стегнової кістки сприяє поглибленню системних реакцій на травму. Автором показано, що в умовах модельованої травми зростає вміст у сироватці крові первинних і вторинних продуктів ПОЛ в сироватці крові та гомогенаті печінки впродовж 30 діб експерименту.

В цих експериментальних умовах у піддослідних щурів збільшувалася активність каталази та вміст церулоплазміну в сироватці кров , знижувався антиоксидантно-прооксидантний індекс. Також мало місце суттєве зниження активності СОД, каталази та SH-груп гомогенату печінки. Наростав ступінь дистрофічно-некротичних порушень міокарда та нирок [182, 183].

Виявлені порушення супроводжувалися деградацією клітинних мембран, що проявлялося збільшенням їх проникності й накопиченням у сироватці крові ферментів цитолізу: АлАТ і АсАТ [156].

Додаткове ураження нижньої щелепи виникають більші порушення показників пероксидного окиснення ліпідів і антиоксидантного захисту також у кістці. Відмічають більше зниженням мінеральної щільності кісткової тканини, а також активності лужної фосфатази, вмісту кальцію і фосфору з одночасним збільшенням активності кислої фосфатази та вмісту магнію в сухому залишку кістки, що призводить до істотного зниження індексу мінералізації кістки [159-161, 181, 207]

Таким чином, в механізмах системних проявів перелому щелепи провідну роль відіграє утворення активних форм кисню, посилення процесів ліпідної пероксидації, зниження антиоксидантного захисту, посилення процесів цитолізу та порушення мінеральної щільності кістки, які можуть нашаровувалися на патогенні механізми гострої крововтрати та ішемії-реперфузії кінцівки й поглиблювати розвиток дисфункції органів і систем організму.

Останнє тим більш важливо, що токсини з ішемізованої кінцівки, потрапляючи у системний кровотік теж здійснюють системний вплив на організм. За цих умов може виникати метаболічний ацидоз, гіперкаліємія та міоглобінемія [233], в гомогенатах м’язів, внутрішніх органів та плазмі крові накопичується супероксид-радикал [195], знижується загальний антиоксидантний захист [194], збільшується утворення прозапальних цитокінів [263].

Окремими авторами встановлено, що системними виявами реперфузійно-ішемічного синдрому можуть бути порушення скоротливої функції серця, параліч коронарних судин, респіраторний дистрес-синдром, набряк мозку, ниркова недостатність, сепсис, синдром поліорганної недостатності, ДВЗ-синдром, синдром системної відповіді на запалення [137, 239, 261].

Після відновлення кровотоку в нижніх кінцівках також спостерігали

ускладнення у вигляді набряку легень, ателектазів, інтраальвеолярних геморагій, великих емболій, тромбоцитарно-фібринових мікроемболій. Інтенсивність різних порушень у різних тканинах, на думку автора, індивідуальна й залежить від ступеня васкуляризації, імунокомпетентності та функціональної активності [191].

Одним з компенсаторних механізмів, які сприяють зменшенню об'єму надходження в системний кровотік продуктів анаеробного гліколізу та інших біологічно активних субстанцій, що утворюються в зоні ішемії і реперфузії, на думку авторів [93, 185], є зменшення інтенсивності мікроциркуляції і збільшення артеріовенозного скиду. Це дає змогу одночасно і зменшити подальше пошкодження тканин ішемізованого органа, а також виявити автоінтоксикації.

На сьогодні достатньо вивчено локальні і системні порушення за умов шестигодинної ішемії кінцівки – в термін, коли виникають незворотні порушення в м'яких тканинах кінцівки. Встановлено, що ішемія нижніх кінцівок протягом 6 год у щурів призводить до підвищення рівня інгібіторів протеїназ та антиоксидантної системи, яке компенсує активацію ПОЛ і протеолітичних ферментів і свідчить про активацію компенсаторних реакцій організму при дії ушкоджувального фактора. Водночас розвиток реперфузії супроводжується надмірною активацією протеолізу і ПОЛ, що призводить до дисбалансу протеїназ-інгібіторної і прооксидантно-антиоксидантної систем з превалюванням протеїназ і оксидантів. Крововтрата на тлі реперфузійного синдрому посилює його перебіг, що проявляється більш вираженою активацією протеїназ і вільнорадикальних процесів на тлі пригнічення антіпротеїназ і антиоксидантів і супроводжується збільшенням летальності експериментальних тварин [48, 49].

При реперфузійному синдромі, ускладненому крововтратою, порівняно з тваринами без крововтрати, відбувається активація протеолітичних ферментів, що супроводжується зниженням активності інгібіторів протеїназ [47]. На сьогодні вважають, що протеоліз включає узгоджену взаємодію

протеїназ та їх інгібіторів і є особливою системою підтримки гомеостазу в організмі. Водночас дисбаланс цієї системи є потужним фактором, який ушкоджує і може привести до активації деструктивних процесів, що зумовлює руйнування білків які виконують як структурні (компоненти клітинних мембран), так і транспортні функції [113]. Крім того, формування дисбалансу протеїназ-інгібіторної системи посилює інтенсифікацією процесів ПОЛ і зниженням активності антиоксидантних ферментів, що свідчить про неповну компенсацію вільнорадикальних процесів, викликаючи порушення цілісності клітинних мембран, їх деструкції і загибелі клітин [24].

За умов шестигодинної ішемії у супернатантах гомогенатів скелетних м'язів щурів відмічали тенденцію до зниження рівнів протеолітичної активності, поряд з незначним зростанням антитриптичної активності і різким падінням у порівнянні з інтактними тваринами [139]. У свою чергу, розвиток реперфузійного синдрому викликав зростання рівня протеолітичної активності, яке супроводжувалось зростанням антитриптичної активності і вираженим зниженням рівня кислотостабільних інгібіторів протеїназ протягом усіх термінів дослідження (6-48 год) у порівнянні з інтактними тваринами [104]. Накопичення трипсино- і еластазоподібних протеїназ за умов реперфузії, які володіють значним деструктивним потенціалом, здатне призводити до подальшої деградації і руйнації м'язової тканини. Виразність локального дисбалансу протеїназ та їх інгібіторів у м'язовій тканині наростає при трансформації ішемічного ушкодження у реперфузійне і залежить від термінів реперфузії.

За цих умов автори, також, спостерігали підвищення інтенсивності процесів вільнорадикального окислення ліпідів і зниження концентрації локальних антиоксидантних ферментів, поряд зі зростанням церулоплазміну плазми крові [140, 141].

При експериментальному синдромі ішемії-реперфузії у скелетній м'язовій тканині мали місце значні морфологічні зміни, які проявлялися зникненням поперечної смугастості, внутрішньоклітинним набряком,

вираженими різного ступеня ознаками некрозу, запальною реакцією з переважанням в ексудаті нейтрофільниих гранулоцитів [60]. Ступінь вираженості даних змін безпосередньо залежав від тривалості реперфузії і супроводжувався виснаженням антипротеїназного інгібіторного потенціалу неспецифічних протеїназ та антиоксидантів м'язової тканини. Автори також встановили, що при експериментальному синдромі ішемії-реперфузії у м'язовій тканині інтенсивність порушень безпосередньо корелює з виснаженням інгібіторного потенціалу неспецифічних протеїназ та антиоксидантів м'язової тканини.

Останніми роками з'явилися роботи, в яких вивчають локальні і системні порушення після двогодинної ішемії кінцівки та гострої крововтрати, ускладненої двогодинною ішемією кінцівки, що розцінюють як модель дослідження патогенезу порушень за умов застосування турнікету внаслідок бойових дій, терористичних атак, надзвичайних ситуацій та нещасних випадків.

У роботі [103] показано, що реперфузія кінцівки після двогодинного артеріального джгута супроводжується тривалою активацією процесів ліпідної пероксидації у печінці, нирках і легенях, що проявляється статистично вірогідним зростанням вмісту ТБК-активних продуктів, який в печінці перевищує контрольний рівень до 14-ї доби після реперфузії, в нирці – через 24 год, в легенях – через 7 діб. Посилення процесів ПОЛ відбувається на тлі підвищення активності каталази у всіх органах, яка досягає максимуму через 24 год і не знижується до рівня контролю через 14 діб. Баланс антиоксидантно-прооксидантних процесів в досліджуваних органах зміщений в бік посилення антиоксидантних механізмів, що вказує на тривалий оксидативний стрес в постреперфузійному періоді. Все це на тлі додаткових ушкоджень створює передумови для розвитку поліорганної недостатності [169, 262, 264].

У роботах Шацького В.В. показано, що моделювання лише двогодинної ішемії кінцівки в реперфузійному періоді супроводжувалось

порушеннями функціонального і морфологічного стану нирок [177]. Автором встановлено, що в реперфузійному періоді в кірковому і мозковому шарах нирки зростала активність процесів ліпідної пероксидації, що виявили завдяки суттєвому підвищенню вмісту ТБК-активних продуктів ПОЛ з максимумом через 3 год реперфузійного періоду і наступною нормалізацією до 14 діб лише в кірковому шарі нирки [176].

Авторами було показано, що за умов моделювання ішемії-реперфузії попри збільшення інтенсивності процесів ліпідної пероксидації у кірковому і мозковому шарах нирки значно зростала активність каталази, яка у всі терміни спостереження істотно перевищувала контроль та інші дослідні групи, досягаючи максимуму через 1 добу, що, на думку авторів, носило компенсаторне збільшення показника, спрямоване на нейтралізацію метаболітів активних форм кисню. Це призводило до істотного зростання величини антиоксидантно-прооксидантного індексу (АПІ), що додатково вказує на посилене надходження у нирку прооксидантних чинників і компенсаторне посилення антиоксидантних механізмів. Слід зауважити що показник до 14 доби не досягав рівня контрольної групи й залишався значно вищим [178].

Після двогодинної ішемії кінцівки в репефузійному періоді спостерігали істотне порушення функціонального стану нирок, що виявлялося зниженням діурезу та швидкості клубочкової фільтрації [149], порушенням натрійуретичної функції нирок [148]. Істотно знижувався кліренс безнатрієвої води, посилювалася екскреція білка з сечею [177]. Максимум порушень досліджуваних показників відмічали через 1 добу з нормалізацією до 14 доби. Аналогічно й на гістологічних препаратах нирки після ішемії-реперфузії кінцівки в першу чергу відмічали ознаки недокрів’я та виражену реакцію судин на цей процес. Через 7 діб візуалізували наслідки порушення кровопостачання у вигляді незначних дистрофічних змін в епітелії вивідних канальців, які до 14 доби зникали. Виявлені структурні прояви не вказували на деструктивний характер порушень [245].

Враховуючи той факт, що кровоспинний джгут застосовують за умов масивної кровотечі, автори встановили ще більші порушення функціонального і морфологічного стану нирок після двогодинної ішемії-реперфузії кінцівки та гострої крововтрати. Вперше було показано, що в основі виявлених порушень за цих умов лежить домінування прооксидантних механізмів у кірковому і мозковому шарах нирки з максимумом порушень через 1 добу реперфузійного періоду, яке не стихає через 14 діб експерименту. Морфологічно спостерігали розвиток деструктивних змін переважно усього досліджуваного епітеліального компоненту нирки уже з 1 доби експерименту. Структурні прояви з ураженням базальних мембран наростали до 7 доби і незначно зменшувалися до 14 доби [179].

Виникло припущення, що ускладнення гострої крововтрати навіть умовно безпечною двогодинною ішемією-реперфузією кінцівки істотно збільшує сукупність системних порушень, зумовлених гіповолемічним шоком. Це припущення було підтверджено роботами Цимбалюк Г.Ю. та Кузмінського І.В., які моделювали тупу травму органів черевної порожнини, гіповолемічний шок, ускладнений двогодинною ішемією-реперфузією обох задніх кінцівок.

Вперше показано, що додаткова ішемія-реперфузія кінцівок за цих умов зумовлює більш виражені порушення функціонального стану нирок, що проявлялося істотним зниженням швидкості клубочкової фільтрації та діурезу, сповільненням проксимального і дистального транспорту іонів натрію, збільшенням концентрації креатиніну в сечі, зниженням його екскреції та кліренсу [164-166, 169, 258, 262].

Додаткове моделювання двогодинної ішемії-реперфузії кінцівки на тлі травми органів черевної порожнини та масивної крововтрати, супроводжується більшим зростанням в нирках ТБК-активних продуктів ПОЛ і дієнових кон’югатів з максимумом через 7 діб посттравматичного періоду [164, 170]. Ішемія-реперфузія кінцівки викликає більше зниження антиоксидантного захисту. У нирці зменшуються активність

глутатіонпероксидази, глутатіонредуктази, каталази, вміст SH-груп [168], у сироватці крові компенсаторно збільшується вміст церулоплазміну [171], поглиблюється синдром ендогенної інтоксикації [89].

Вперше проведено аналіз морфологічних змін в тканинах нирки за умов моделювання ішемічно-реперфузійного синдрому кінцівки та його поєднання з травмою органів черевної порожнини, ускладненої гіповолемічним шоком. Виявлено, що морфологічні зміни досягають максимальних показників через 7 діб післятравматичного періоду. Характерними змінами є виражені дистрофічні та некротичні зміни епітеліоцитів вивідних канальців [167].

Дослідження морфофункціонального стану печінки за умов тупої травми органів черевної порожнини та гіповолемічного шоку, ускладнених двогодинною ішемією обох задніх кінцівок, в реперфузійному періоді супроводжувалося більшою інтенсифікацією в печінці процесів ліпідної пероксидації (за вмістом первинних і вторинних продуктів ПОЛ) [95, 189], виснаженням антиоксидантного захисту (зниженням активності СОД, глутатіонредуктази, глутатіонпероксидази, вмісту SH-груп), компенсаторним зростанням активності каталази в печінці та вмісту церулоплазміну в сироватці крові [93, 96]. За величиною антиоксидантно-прооксидантного індексу автори констатували більше домінування прооксидантних механізмів.

Ішемія-реперфузія кінцівки за цих умов викликала більш виражений цитолітичний синдром, який проявлявся поступовим зростанням до 7 доби активності АлАТ і АсАТ у сироватці крові [94]. Виявлені порушення призводили до більшого порушення показників жовчоутворювальної і жовчовидільної функцій печінки [97, 98, 223]. Порівняно з травмованими тваринами без супутньої ішемії-реперфузії обох задніх кінцівок збільшувався набряк печінки, що проявлялося збільшенням коефіцієнта маси печінки. Світлооптично за цих умов виявили більше наростання судинних і

дистрофічно-некротичних розладів у печінці. Виявлені порушення досягали свого максимуму до 7 доби і домінували порівняно з іншими дослідними групами до закінчення експерименту [86].

Аналізуючи дані літератури стосовно корекції локальних і системних порушень за умов ішемії-реперфузії кінцівки та гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки, були виділили ключові напрямки патогенетичної терапії [113, 184, 211]. Так, у роботах [91, 140, 142, 143] було встановлено, що комбіноване використання інгібітора протеїназ апротиніна, антиоксиданту кверцетину і аналога простагландину Е1 альпростану за умов шестигодинної ішемії кінцівки в реперфузійному періоді (через 12 год) сприяє позитивній динаміці у структурах скелетної м'язової тканини і запобігає виникненню ознак вираженої морфологічної альтерації, зокрема попереджало розвиток грубих мікроциркуляторних і альтеративних змін та істотно знижувала летальність тварин.

Поєднане застосування корвітину й гордоксу у щурів після моделювання шестигодинної ішемії-реперфузії кінцівки та гострої крововтрати в обсязі 10 об'єму циркулюючої крові (ОЦК) показало покращення показників проксидантно-антиоксидантної системи та протеїназ-інгібіторної системи, зменшувало виснаження локальних і системних механізмів антиоксидантного и антипротеїназного захисту організму [38].

У роботах Вересюка Т.О. з метою корекції локальних та системних ішемічно-реперфузійних пошкоджень застосовували карбацетаму. За даними Козак Д.В., препарат володіє антиоксидантною, імуномодулюючою, детоксикуючою, мембрано-стабілізуючою і тканинопротекторною дією [69, 72, 74-76].

У роботі [16] показано, що застосування карабцетаму за умов двогодинної ішемії-реперфузії кінцівки в реперфузійному періоді супроводжувалося зменшенням діаметру основного стовбура судинного трійника підколінної ділянки, його дочірніх гілок. Також відмічали зменшення сумарного кута галуження, а також кутів відхилення обох його

дочірніх гілок. При корекції карбацетамом у крові відмічали тенденцію до зменшення рівня креатиніну, істотно зменшувався вміст загального білірубіну, холестерину, активності АлАТ і АсАТ, а також лужної фосфатази порівнюючи із групою тварин де корекція не проводилася. Також у групі тварин із корекцією виявлено незначне зростання рівня загального білка і знаження тригліцеридів [134].

Корегуюча терапія карбацетамом сприяла зменшенню рівня прооксидантів м'язового гомогенату відносно тварин без корекції, на що вказувало зниження дієнових і трієнових кон'югатів, та ТБК–активних продуктів. Аналогічні позитивні зміни відмічали й у сироватці крові. Корекція карбацетамом забезпечувала менше виснаження у гомогенаті литкового м'яза та сироватці крові СОД і каталази. Виявлені порушення порівняно з тваринами без корекції суттєво зменшувалися до 7 доби експерименту й нормалізувалися, в той час, як у тварин без корекції показники досягали рівня контролю через 14 діб [133].

Морфологічно встановлено, що на етапах постішемічної реперфузії за умови корекції карбацетамом відбувається послідовне прискорення ремоделювання м'яких тканин. Якщо через 1 годину реперфузії без корекції та за умови корекції структурні зміни були подібними, то на подальших етапах спостерігають позитивну динаміку зі стабілізацією процесу та максимально можливим структурним відновленням вже на 7-у добу експерименту [16].

Дослідженнями Шацького В.В. показано, що на тлі застосування карбацетаму у тварин з гострою крововтратою, ускладненою ішемією-реперфузією кінцівки, порівняно з тваринами без корекції знижувалася активність процесів ліпідної пероксидації у кірковому і мозковому шарах нирки через 7 і 14 діб [176, 245]. В ці терміни у мозковому і кірковому шарах нирки встановлено менші порушення активності каталази, що сприяло зміщенню антиоксидантно-прооксидантного співвідношення в бік посилення прооксидантних механізмів.

Аналіз функціонального стану нирок за умов застосування карбацетаму показав, що порівняно з тваринами без корекції відмічали суттєве зростання стимульованого діурезу, швидкості клубочкової фільтрації, зниження вмісту креатиніну в сироватці крові та збільшення кліренсу креатиніну через 7 діб застосування та більш виражений ефект через 14 діб. Вміст креатиніну в сечі під впливом карбацетаму суттєво знижувався порівняно з тваринами без корекції через 7 діб, а рівень екскреції креатиніну суттєво зростав через 14 діб [42, 175, 178].

Застосування з корегувальною метою карбацетаму порівняно з тваринами без корекції супроводжувалося протекцією вмісту іонів натрію в сироватці крові через 7 діб спостереження, зниженням вмісту іонів натрію в сечі, збільшенням їх фільтрації, проксимального і дистального транспорту, зниженням екскреції та кліренсу, а також кліренсу безнатрієвої води через 7 і 14 діб спостереження [167].

Морфологічно застосування карбацетаму супроводжувалося імуномодулюючим, мембраностабілізуючим та тканинопротекторним впливом, що виявляли на основі появи помірної кількості макрофагів у стромі, зниження дистрофічно-некротичного ураження епітелію канальців та ступеня пошкодження базальних мембран переважно вивідних канальців нирки з максимумом через 14 діб експерименту [179].

Попри те, що досліджувані показники під впливом карбацетаму до 14 доби не досягали рівня контролю, можна стверджували, що препарат суттєво знижував негативні прояви гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки, що робить його перспективним для подальших досліджень.

Р е з ю м е

На основі проведеного огляду наукових літературних джерел, можна стверджувати, що травма нижньої щелепи, гостра масивна крововтрата є актуальною проблемою сучасної медицини мирного і воєнного часу. За цих

умов кровоспинний джгут є єдиним засобом порятунку людини з максимальним терміном повної ішемії кінцівки – до двох годин.

Експериментально і клінічно підтверджено, що в ішемізованій кінцівці виникає сукупність біохімічних і морфологічних порушень, які посилюються після реперфузії і, потрапляючи в системний кровотік, зумовлюють низку системних порушень, зокрема – посилення процесів ліпідної пероксидації з компенсаторним зростанням антиоксидантного захисту в сироватці крові та внутрішніх органах, порушенням функціонального стану печінки, які нормалізуються до 14 доби. Моделювання ішемії-реперфузії кінцівки на тлі гострої масивної крововтрати суттєво поглиблює виявлені порушення, які тривало не нормалізуються.

Перелом нижньої щелепи здійснює специфічний вплив на організм і здатен активізувати механізми травматичної хвороби, які виявляють дисцитокіногенезом, посиленням процесів ліпідної пероксидації та виснаженням антиоксидантного захисту, порушенням імунного захисту та нейрогуморальної регуляції, порушенням зовнішнього дихання. Все це сприяє розвитку інфекційно-запальних ускладнень.

Однак системний вплив перелому нижньої щелепи за умов гострої крововтрати та ішемії-реперфузії кінцівки вивчений недостатньо. Немає даних стосовно порушень за цих умов морфофункціонального стану печінки, який з успіхом використовується за умов політравми як модель органної дисфукції і недостатності. Також немає даних про ефективність за цих умов карбацетаму, який володіє вираженою тканинопротекторною дією.

РОЗДІЛ 2
МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Методики клінічного обстеження

На основі «Положення про кафедру медицини катастроф та військової медицини Державного вищого навчального закладу «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України» затвердженого Наказами міністерства охорони здоров'я України та Міністерства оборони України 18.12.2016 р. № 1412/728 щодо участі у дослідженні актуальних проблем і перспектив розвитку військової медицини спільно з працівниками кафедри організації медичного забезпечення Збройних Сил України Української військово-медичної академії (начальник кафедри, доктор медичних наук, професор, полковник медичної служби Бадюк М.І.) ми ретроспективно проаналізували витяги з електронної бази даних Медичних карт стаціонарного хворого військовослужбовців, які знаходились на лікуванні у Національному військово-медичному клінічному центрі «Головний військовий клінічний госпіталь» і були поранені при проведенні антитерористичної операції / операції об’єднаних сил (АТО/ООС) з 2014 по 2019 роки. Всі поранені були чоловіками, військовослужбовцями Збройних Сил України. Серед них вибрано результати обстежень та лікування 10 поранених, які під час виконання службових завдань отримали ізольовані вогнепальні ураження м’яких тканин стегна з масивною зовнішньою крововтратою та 8 поранених з аналогічною вогнепальною травмою, в яких додатково виникали невогнепальні переломи нижньої щелепи. Усім пораненим на місці події був накладений кровоспинний джгут проксимально на уражене стегно.

Усі поранені поступали на стаціонарне лікування після надання першої медичної та долікарської медичної допомоги до 6 год з моменту поранення. В ході госпіталізації та їх перебування у стаціонарі було проведено комплекс

діагностично-лікувальних заходів, передбачених існуючими стандартами і протоколами.

Усім пораненим була надана спеціалізована травматологічна допомога в повному обсязі, яка включала оперативні втручання, відновлення кровотоку в ураженій кінцівки та інтенсивну терапію гіповолемії. Пацієнти, які не мали пошкоджень нижньої щелепи, залишалися на збалансованому раціональному харчуванні. Пацієнтам з додатковим переломом нижньої щелепи проводили одномоментну репозицію відламків з їх фіксацією дротяними шинами, які виготовляли безпосередньо під час втручання, і вони були переведені на щелепну дієту (стіл 1, 2), який обумовлює певні обмеження в раціоні пацієнтів, що не може відобразитися на його калорійності та болючості під час прийому їжі.

Основним критерієм виключення був ускладнений перебіг післяопераційного періоду, в основному пов'язаний з гнійно-септичними ускладненнями.

З медичних карт стаціонарного хворого до уваги брали результати досліджень показників центральної гемодинаміки, а саме величину систолічного артеріального тиску (САТ), частоту серцевих скорочень (ЧСС), на основі яких розраховували шоковий індекс:

$$\text{Шоковий індекс} = \text{ЧСС} / \text{САТ (ум.од.)}.$$

У нормі шоковий індекс становить 0,5.

Крім цього, проаналізували показники біохімічного аналізу крові (виконаний з використанням сучасних біохімічних аналізаторів), які характеризують функціональний стан печінки:

- цитолітичний синдром:
- активність АлАТ сироватки крові (норма: 7 – 40 $Ме \cdot л^{-1}$);
- активність АсАТ сироватки крові (норма: 10 – 30 $Ме \cdot л^{-1}$);

- вміст загального білірубіну в сироватці крові (норма: 3,4-17,1 мкмоль·л$^{-1}$);

- вміст прямого білірубіну в сироватці крові (норма: 0 – 3,4 мкмоль·л$^{-1}$);

- гепатодепресивний синдром:

- вміст загального білка в сироватці крові (норма: 65-85 г·л$^{-1}$);

- вміст альбумінів у сироватці крові (35-50 г·л$^{-1}$).

Показники фіксували на момент поступлення у стаціонар, через 6-7 діб та на момент виписування з стаціонару. Додатково аналізували тривалість перебування пацієнтів кожної з груп обстеження у стаціонарі.

2.2 Характеристика груп піддослідних тварин, експериментальних моделей та перебігу експерименту

Експериментальні дослідження проведено на 166 нелінійних білих статевозрілих щурах-самцях із масою тіла 180-200 г.

Експеримент із тваринами, який виконувався на базі Центральної науково-дослідної лабораторії (зав. лабораторією – старший науковий співробітник, кандидат біологічних наук, доцент Лісничук Н. Є.) Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України (свідоцтво про атестацію № 053/13 від 04.03.2013 р., свідоцтво про технічну компетентність № 001/18 від 26.09.2018 р.), проходив у ранкові години (з 9 до 11 ранку) в спеціально відведеному приміщенні при температурі 18-22 °С, відносній вологості 40-60 % і освітленості 250 лк і полягав у нанесенні травм. Усі етапи експерименту було здійснено з дотриманням загальних правил і положень Європейської Конвенції зі захисту хребетних тварин, які використовуються для дослідницьких та інших наукових цілей (Страсбург, 1986), Загальних етичних принципів експериментів на тваринах (Київ, 2001), Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (2006), а також висновку комісії з питань біоетики Тернопільського національного медичного

університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України (№ 54 від 27 серпня 2019 року).

Усіх тварин поділили на шість груп: контрольну та п’ять дослідних (табл. 2.1).

Таблиця 2.1 – Розподіл тварин за дослідними групами

Група тварин	Термін обстеження				
	2 год	3 год	1 доба	7 доба	14 доба
Контроль (інтактні тварини)	6				
Дослідна група 1. Ішемія-реперфузія кінцівки	6	6	6	6	6
Дослідна група 2. Крововтрата	6	6	6	6	6
Дослідна група 3. Ішемія-реперфузія кінцівки+крововтрата	6	6	6	6	6
Дослідна група 4. Ішемія-реперфузія кінцівки+крововтрата+ перелом нижньої щелепи	10	10	10	10	10
Дослідна група 5. Ішемія-реперфузія кінцівки+крововтрата+ перелом нижньої щелепи+карбацетам	–	–	–	10	10

Контрольну групу склали інтактні тварини. До першої дослідної увійшли тварини, яким моделювали ішемію-реперфузію кінцівки; у другу дослідну – тварини, яким моделювали гостру крововтрату (20-22 % ОЦК); у третю дослідну – тварини, яким ці ушкодження поєднювали; у четверту дослідну – тварини, яким моделювали політравму: гостру крововтрату, ускладнену ішемією-реперфузією кінцівки та переломом нижньої щелепи; у

п’яту дослідну – тварини з політравмою, яким з метою корекції внутрішньоочеревинно вводили карбацетам.

Усі експерименти із нанесення травм виконували в умовах тіопентало-натрієвого знечулення (40 мг·кг$^{-1}$ маси).

Моделювання ішемії кінцівки здійснювали шляхом накладання на ліву лапку в паховій ділянці джгута на 120 хв. З цією метою ми використали смужку еластичного джгута «SWAT-T» (США) шириною 10 мм, що відповідає ширині джгута при накладанні на стегно дорослій людині. Такому джгуту характерний мінімальний негативний вплив на підлеглі тканини порівняно з іншими джгутами [260]. Джгут затягували відповідно до нанесених на ньому індикаторних міток. За цих умов створюється гідростатичний тиск у тканинах, який припиняє кровоток. Додатково зупинку кровообігу було підтверджено реографічним методом.

У другій дослідній групі в умовах знечулення тваринам моделювали гостру крововтрату шляхом пересікання стегнової вени відповідно до методики, описаної в роботі [20]. Після досягнення обсягу крововтрати 20-22 % об’єму циркулюючої крові тваринам забезпечували гемостаз У третій дослідній групі ці ушкодження поєднували.

У четвертій дослідній групі у тварин з гострою крововтратою та ішемією-реперфузією кінцівки додатково моделювали перелом нижньої щелепи зліва для відтворення політравми. В ділянці нижньої щелепи в умовах асептики та антисептики виконували розріз шкіри, відсепаровували м’які тканини та кістковими щипцями виконували перелом в ділянці на 5 мм допереду від кута щелепи [184]. Рану шкіри зашивали капроновими нитками.

У п’ятій дослідній групі тваринам з політравмою з корегувальною метою внутрішньоочеревинно вводили карбацетам в дозі 5 мг на кілограм маси тварини. У четвертій дослідній групі тваринами з гострою крововтратою, ускладненою ішемією-реперфузією кінцівки, з метою корекції внутрішньоочеревинно вводили карбацетам (Інститут фізико-органічної хімії

і вуглехімії ім. Л. М. Литвиненка НАН України, Київ) в дозі 5 мг на кілограм маси тварини [68].

В контрольній групі тварин тільки вводили в наркоз, застосовуючи еквівалентну дозу тіопенталу натрію, імітували накладання джгута на 2 год. В подальшому тварин досліджували через 1 год.

Через 1 і 2 год, а також через 1, 7 і 14 діб в умовах тіопенталонатрієвого наркозу (60 мг·кг$^{-1}$) у тварин катетеризували загальну жовчну протоку і протягом 60 хв забирали жовч. Після цього відповідно до методичних рекомендацій [43] визначали поглинально-видільну функцію печінки: у стегнову вену щурам вводили 0,6 % водний розчин бромсульфалеїну із розрахунку 5 мг на кілограм маси тварини. Встановлювали час появи барвника у жовчі та тривалість його зникнення із жовчі. Далі тварин забивали методом тотального кровопускання з серця. Для дослідження брали сироватку крові, жовч та печінку.

2.3 Методики експериментальних досліджень

2.2.1 Визначення показників ліпідної пероксидації в печінці. Оцінку активності процесів ліпідної пероксидації в печінці проводили шляхом визначення вмісту реагентів до тіобарбітурової кислоти (ТБК-активних продуктів ПОЛ), які в наукових дослідженнях використовують як скринінговий індикатор інтенсивності ПОЛ [43].

Вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ визначали в 10 % гомогенаті печінки за методикою, описаною в роботі [4], що ґрунтується на здатності вторинних продуктів ліпопероксидації, зокрема малонового диальдегіду, взаємодіяти з ТБК у кислому середовищі й утворювати забарвлений комплекс, оптичну щільність якого реєстрували при довжині хвилі 532 нм. Отриманий показник виражали в мікромолях на кілограм маси (мкмоль·кг$^{-1}$).

2.2.2 Визначення показників антиоксидантного захисту печінки. Для оцінки антиоксидантного захисту в гомогенаті печінки визначали активність

СОД та каталази, які належать до ферментативної ланки антиоксидантного захисту і знаходяться на першому рубежі нейтралізації активних форм кисню.

Метод визначення активності СОД ґрунтується на здатності ферменту інгібувати відновлення нітротетразолію синього. Кількість ферменту, яка здатна інгібувати відновлення цієї речовини на 50 %, брали за 1 ум. од. активності й виражали в умовних одиницях на міліграм (ум.од.·мг$^{-1}$) [172].

Визначення активності каталази проводили за методикою М.А. Королюка і співавт. (1988) [107]. Принцип методу полягає у здатності перекису водню утворювати з молібдатом амонію стійкий забарвлений комплекс, інтенсивність якого обернено пропорційна активності каталази в досліджуваному субстраті. Показник виражали в мікрокаталах на кілограм (мккат·кг$^{-1}$)

Баланс антиоксидантних і прооксидантних механізмів оцінювали за величиною антиоксидантно-прооксидантного індексу (АПІ=активність каталази/вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ) (Левицький А.П. і співавт., 2006) [5].

2.2.3 Оцінка показників цитолізу сироватки крові. Для оцінки процесів цитолізу в сироватці крові визначали їх основні маркери – активність ферментів АлАТ і АсАТ. Використовували уніфікований методом для аналізатора біохімічного Humalyzer 2000. Показник розраховували в одиницях на літр (Од·л$^{-1}$).

2.2.4 Оцінка функціонального стану печінки. Функціональний стан печінки оцінювали на основі визначення показників жовчоутворювальної і жовчовидільної функцій печінки, описаних в методичних рекомендацій з доклінічного вивчення лікарських препаратів [43, 108].

Щурів наркотизували тіопенталом натрію (60 мг·кг$^{-1}$), катетеризували загальну жовчну протоку і збирали жовч протягом 60 хв (Дроговоз С. М. і співавт., 1994). Стандартизацію розташування катетера в жовчній протоці виконували відповідно до методики, описаної в роботі [132]. Отриманий об’єм

жовчі розраховували за годину і на кілограм маси тварини − мл·год$^{-1}$·кг$^{-1}$.

В отриманій жовчі за методикою В.П. Мірошниченко і співавт. визначали концентрацію сумарних жовчних кислот і холестеролу [43]. Як свідчать дані [173], визначення їхньої концентрації в жовчі є одним з вагомих тестів оцінки функціонального стану біологічних мембран мікросом гепатоцитів, де за участі монооксигеназних реакцій відбувається синтез жовчних кислот. Вони є першою обов'язковою стадією детоксикації, яка полягає в перетворенні гідрофобних молекул у полярні водорозчинні сполуки. Останні виводяться з організму екскреторними органами. Відомо, що ця схема детоксикації є однаковою як для ксенобіотиків, так і для гідрофобних молекул ендогенного походження, наприклад, холестеролу, що дозволяє за вмістом холатів жовчі оцінювати синтетичну, детоксикаційну і кон'югувальну функції печінки.

Методика визначення сумарних жовчних кислот і холестеролу в жовчі полягає у здатності 0,1 % розчину хлорного заліза в суміші рівних об'ємів льодяної оцтової та концентрованої сірчаних кислот реагувати з цими сполуками. Внаслідок реакції утворюються продукти з максимальним поглинанням при різних довжинах хвиль: 480 нм − для холестеролу і 385 нм − для жовчних кислот.

Вміст сумарних жовчних кислот і холестеролу виражали у грамах на літр (г·л$^{-1}$). Крім цього, оцінювали літогенні властивості жовчі за холато-холестероловим коефіцієнтом:

$$\text{Холато-холестероловий коефіцієнт} = \frac{\text{Сумарні жовчні кислоти}}{\text{Холестерол}}.$$

У жовчі визначали також концентрації загального і кон'югованого білірубіну за методом Ван ден Берга в модифікації М.П. Скакуна [43]. Їх виражали в мікромолях на літр (мкмоль·л$^{-1}$). Цей показник є інформативним критерієм оцінки стану мембран гладенької ендоплазматичної сітки

гепатоцитів, де за допомогою ферменту УДФ-глюкуронілтрансферази відбувається кон'югація непрямого білірубіну з глюкуроновою кислотою [43].

Бромсульфалеїнова проба. Після закінчення збирання жовчі щурам у стегнову вену вводили 0,6 % водний розчин бромсульфалеїну із розрахунку 5 мг на кілограм маси тварини. Визначали тривалість повного зникнення барвника в жовчі. Цей показник є одним з найчутливіших тестів для оцінки функціонального стану печінки [43].

Визначення вмісту глікогену в печінці. Після виведення тварин із експерименту здійснювали забір шматочків печінки з середньої частини центральної частки масою 25 мг для визначення вмісту глікогену. Метод ґрунтується на екстрагуванні глюкози з тканин печінки метанолом. Розчин глікогену в подальшому нагрівають з концентрованою сірчаною кислотою. Так створюються умови для гідролізу глікогену до глюкози й відбувається кольорова реакція внаслідок взаємодії розчину глюкози з концентрованою сірчаною кислотою. Інтенсивність забарвлення оцінювали на фотоелектроколориметрі при зеленому світлофільтрі й виражали в міліграмах на грам тканин печінки (мг·г$^{-1}$) [127]. У ході виконання зазначеної методики ми замінили екстрагуючу речовину з метанолу на етанол, що знизило вартість методики й та зменшило токсичний вплив метанолу на організм [110].

2.2.5 Морфологічні методи дослідження печінки. Для гістологічного дослідження забирали шматочки печінки, які фіксували в 10 % нейтральному розчині формаліну з наступним ущільненням у парафіні. Зрізи отримували на санному мікротомі й фарбували гематоксиліном та еозином. Вивчали структуру печінки у нормі, а також характер і глибину морфологічних порушень після нанесення поєднаної скелетної травми, термічного опіку шкіри та їх комбінації, а також застосування тіотриазоліну у тварин з комбінованою травмою [131]. Мікропрепарати вивчали за допомогою світлового мікроскопа SEO SCAN та фотодокументували, використовуючи

відеокамеру Vision CCD Camera з системою виводу зображень гістологічних препаратів. При вивченні морфологічної організації печінки звертали увагу на зміни паренхіми й основних структурних компонентів.

2.2.6 Статистичні методи. Одержаний цифровий матеріал обробляли з використанням програмного пакет STATISTICA («StatSoft, Inc.», США). Крім абсолютних величин, які подані в таблицях у вигляді медіани (Me), нижнього і верхнього квартилів (LQ;UQ), розраховували відхилення кожного показника у відсотках до рівня контролю (100,0 %), які представлені графічно.

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

РОЗДІЛ 3
ДИНАМІКА ШОКОВОГО ІНДЕКСУ, ПОКАЗНИКІВ ЦЕНТРАЛЬНОЇ ГЕМОДИНАМІКИ, ЦИТОЛІТИЧНОГО І ГЕПАТОДЕПРЕСИВНОГО СИНДРОМІВ У ПОРАНЕНИХ МАСИВНОЮ ЗОВНІШНЬОЮ КРОВОТЕЧЕЮ ТА ПЕРЕЛОМОМ НИЖНЬОЇ ЩЕЛЕПИ

3.1 Динаміка систолічного артеріального тиску, частоти серцевих скорочень та шокового індексу

Аналіз величини САТ (табл. 1) при госпіталізації в медичні заклади Збройних Сил України (ЗСУ) ІІІ рівня показав, що за умов гострої крововтрати та ішемії-реперфузії кінцівки величина САТ склала 100,0 (94,0; 103,0) мм рт. ст.

Таблиця 3.1 – Величина систолічного артеріального тиску (мм рт.ст.) в динаміці лікування поранених з масивною зовнішньою кровотечею з кінцівки та переломом нижньої щелепи (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній квартилі)

Група	Час лікування			p_1	p_2	p_3
	1 доба	6-7 доба	виписка			
Гостра крововтрата	100,0 (94,0; 103,0)	112,0 (107,5; 113,5)	111,0 (110,0; 113,5)	<0,05	<0,05	<0,05
Гостра крововтрата + перелом щелепи	94,0 (92,0; 94,0)	102,0 (100,0; 102,0)	104,0 (102,0; 110,0)	<0,05	<0,05	>0,05
p	>0,05	<0,05	>0,05			

Примітка. Тут і в інших таблицях розділу 3: p – вірогідність відмінностей між групами пацієнтів з гострою крововтратою, наявним або відсутнім переломом нижньої щелепи; p_1 – вірогідність відмінностей між 1 та 6-7 добами лікування; p_2 – вірогідність відмінностей між 1 добою лікування та часом виписки; p_3 – вірогідність відмінностей між 6-7 добами лікування та часом виписки.

У пацієнтів з додатковим переломом нижньої щелепи показник був нижчим: 94,0 (92,0; 94,0) мм рт. ст., однак результат виявився статистично не значущим (p>0,05). До 6-7 діб показник в групах порівняння зростав й у групі пацієнтів з самою гострою крововтратою та ішемією-реперфузією кінцівки показник виявився істотно більшим, ніж у групі пацієнтів, у який додатково була травмована нижня щелепа (на 9,8 %, p<0,05).

На момент виписування величина САТ в обох групах порівняння залишалася на практично такому ж рівня і між групами порівняння істотно не відрізнялася (p>0,05).

Аналіз динаміки досліджуваного показника показав, що через 6-7 діб та на момент виписки величина САТ була статистично вірогідно більшою, ніж на момент поступлення у стаціонар: у групі з самою гострою крововтратою відповідно на 12,0 та 11,0 % (p_1<0,05, p_2<0,05); у групі з додатковим переломом нижньої щелепи – відповідно на 8,5 і 10,6 % (p_1<0,05, p_2<0,05).

У свою чергу величина ЧСС (табл. 3.2) при госпіталізації в обох групах порівняння була підвищеною і статистично вірогідно між ними не відрізнялася (p>0,050.

Таблиця 3.2 – Величина частоти серцевих скорочень (уд·хв$^{-1}$) в динаміці лікування поранених з масивною зовнішньою кровотечею з кінцівки та переломом нижньої щелепи (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній квартилі)

Група	Час лікування			p_1	p_2	p_3
	1 доба	6-7 доба	виписка			
Гостра крововтрата	105,0 (102,5; 106,0)	81,0 (78,5; 85,0)	79,0 (76,5; 80,0)	<0,05	<0,05	<0,05
Гостра крововтрата + перелом щелепи	106,0 (106,0; 108,0)	84,0 (82,0; 86,0)	80,0 (78,0; 82,0)	<0,05	<0,05	<0,05
p	>0,05	>0,05	>0,05			

Через 6-7 діб з моменту госпіталізації внаслідок лікування величина ЧСС в обох групах знижувалася: відповідно на 22,9 та 20,8 % (p_1<0,05 порівняно з величиною на момент госпіталізації) й на момент виписки ставала меншою порівняно з госпіталізацією відповідно на 24,8 і 24,5 % (p_2>0,05). Порівняно з 6-7 добою величина ЧСС у групах обстеження на момент виписки була статистично не вірогідною (p_3>0,05).

Порівняння груп обстежених пацієнтів за термінами спостереження не виявило істотних відмінностей (p>0,05), хоча відмічали тенденцію до зниження величини досліджуваного показника у групі поранених без додаткової травми нижньої щелепи.

Зазначена динаміка величин САТ та ЧСС супроводжувалася порушенням величини шокового індексу (табл. 3.3, рис. 3.1).

Таблиця 3.3 – Величина шокового індексу (ум.од.) в динаміці лікування поранених з масивною зовнішньою кровотечею з кінцівки та переломом нижньої щелепи (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній квартилі)

Група	Час лікування			p_1	p_2	p_3
	1 доба	6-7 доба	виписка			
Гостра крововтрата	1,07 (1,03; 1,10)	0,74 (0,70; 0,76)	0,70 (0,67; 0,72)	<0,05	<0,05	>0,05
Гостра крововтрата + перелом щелепи	1,13 (1,10; 1,15)	0,82 (0,80; 0,84)	0,78 (0,73; 0,79)	<0,05	<0,05	>0,05
p	>0,05	<0,05	>0,05			

З таблиці видно, що в обох групах порівняння на момент обстеження величина шокового індексу була підвищеною й у групі пацієнтів з гострою крововтратою та ішемією-реперфузією кінцівки становила 1,07 (1,03; 1,10) ум.од., у групі з додатковим переломом нижньої щелепи – на 1,13 (1,10; 1,15) ум.од. Результат виявився статистично не значущим (p>0,05). У подальшому через 6-7 діб з моменту госпіталізації показник знижувався й

ставав меншим порівняно з рівнем на момент госпіталізації відповідно на 30,8 і 27,4 % ($p_1<0,05$). У подальшому показник незначно знижувався порівняно з попереднім терміном обстеження ($p_3>0,05$) й ставав меншим стосовно рівня до госпіталізації відповідно на 34,6 та 31,0 % ($p_2<0,05$).

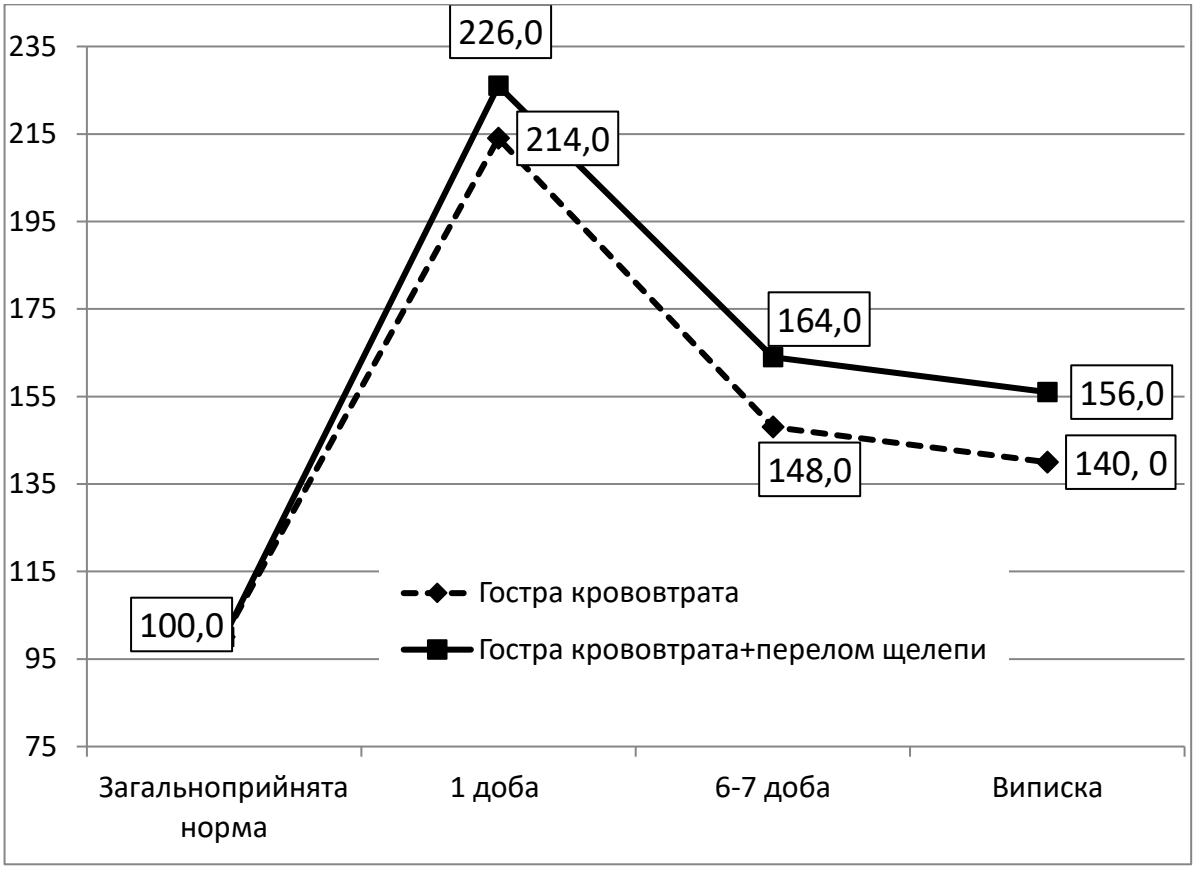

Рисунок 3.1 – Динаміка величини шокового індексу (у відсотках до верхньої межі загальноприйнятої норми) поранених з гострою крововтратою, ішемією-реперфузією кінцівки та переломом нижньої щелепи в ході стаціонарного лікування у медичних закладах ЗСУ ІІІ рівня

Порівняння груп спостереження не виявило істотних відмінностей між групами у всі терміни обстеження ($p>0,05$).

Таким чином, відібрані для подальшого обстеження групи поранених на момент поступлення у лікувальний заклад ЗСУ ІІІ рівня статистично вірогідно не відрізнялися за рівнем САТ, ЧСС та шоковим індексом. Звертає на себе увагу значне підвищення в групах обстеження величини шокового

індексу порівняно із загальноприйнятою нормою та тенденція до нижчого САТ і більших ЧСС та шокового індексу в пацієнтів з додатковим переломом нижньої щелепи.

Через 6-7 діб перебування у стаціонарі показники центральної гемодинаміки стабілізувалися в обох групах. Відмічали суттєве зростання САТ, зниження ЧСС та величини шокового індексу і в подальшому до моменту виписки зі стаціонару відімчали тенденцію до їх покращання

3.2 Динаміка показників цитолітичного синдрому

Аналіз показників цитолітичного синдрому, активність АлАТ сироватки крові наведені в табл. 3.4 і на рис. 3.2.

Таблиця 3.4 – Активність аланінамінотрансферази сироватки крові ($Ме \cdot л^{-1}$) в динаміці лікування поранених з масивною зовнішньою кровотечею з кінцівки та переломом нижньої щелепи (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній квартилі)

Група	Час лікування			p_1	p_2	p_3
	1 доба	6-7 доба	виписка			
Гостра крововтрата	72,0 (70,5; 76,5)	37,0 (32,5; 40,0)	20,0 (18,0; 25,0)	<0,05	<0,05	<0,05
Гостра крововтрата + перелом щелепи	84,0 (70,0; 92,0)	46,0 (44,0; 48,0)	38,0 (36,0; 40,0)	<0,05	<0,05	<0,05
p	>0,05	<0,05	<0,05			

На момент поступлення у стаціонар показник в обох групах був підвищеним стосовно загально-прийнятої норми і статично вірогідно між групами не відрізнялася (p>0,05), хоча за умов додаткового перелому щелепи

відмічали тенденцію до більшої величини досліджуваного показника. Внаслідок лікування активність АлАТ сироватки крові в обох групах знижувалася.

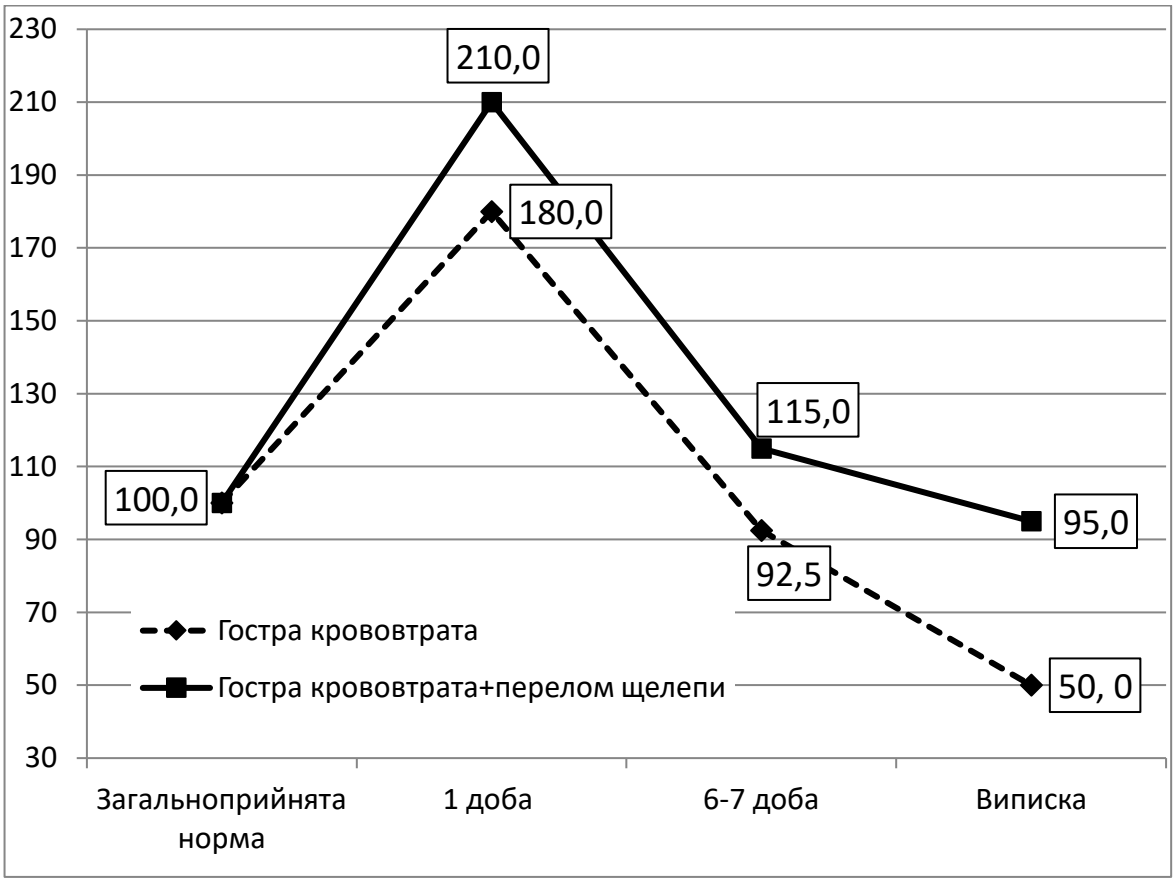

Рисунок 3.2 – Активність АлАТ сироватки крові (у відсотках до верхньої межі загальноприйнятої норми) поранених з гострою крововтратою, ішемією-реперфузією кінцівки та переломом нижньої щелепи в ході стаціонарного лікування у медичних закладах ЗСУ ІІІ рівня

Показник через 6-7 діб у групі поранених з гострою крововтратою та ішемією-реперфузією кінцівки зменшувався на 48,6 % ($p_1<0,05$), у групі поранених з додатковим переломом нижньої щелепи – на 45,2 % ($p_1<0,05$). При виписуванні активність АлАТ сироватки крові ставала меншою стосовно рівня на момент госпіталізації відповідно на 72,2 і 54,7 % ($p_2<0,05$) та 6-7 діб госпіталізації (відповідно на 45,9 і 17,3 %, $p_3<0,05$).

Більше зниження величини досліджуваного показника у групі пацієнтів без додаткового перелому нижньої щелепи призвело в цій групі до

статистично вірогідно меншої величини досліджуваного показника через 6-7 діб лікування та на момент виписування, порівняно з пораненими з додатковим переломом нижньої щелепи (відповідно на 19,6 і 47,4 %, $p<0,05$).

У свою чергу активність АсАТ сироватки крові (табл. 3.5, рис. 3.3) теж на момент поступлення була істотно більшою в обох групах спостереження порівняно із загальноприйнятою нормою (табл. 3.5) і між групами статистично вірогідно не відрізнялася ($p>0,05$).

Таблиця 3.5 – Активність аспартатамінотрансферази сироватки крові ($Ме·л^{-1}$) в динаміці лікування поранених з масивною зовнішньою кровотечею з кінцівки та переломом нижньої щелепи (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній квартилі)

Група	Час лікування			p_1	p_2	p_3
	1 доба	6-7 доба	виписка			
Гостра крововтрата	81,0 (76,5; 87,0)	41,0 (37,0; 43,5)	23,0 (17,5; 28,5)	<0,05	<0,05	<0,05
Гостра крововтрата + перелом щелепи	90,0 (76,0; 90,0)	50,0 (46,0; 56,0)	30,0 (28,0; 32,0)	<0,05	<0,05	<0,05
p	<0,05	<0,05	>0,05			

До 6-7 доби лікування активність АсАТ в сироватці крові в обох групах знижувалася, що було статистично вірогідним порівняно з моментом поступлення поранених у стаціонар (відповідно на 49,3 та 44,4 %, $p_1<0,05$). Звертає на себе увагу той факт, що в цей термі спостереження активність АсАТ в сироватці крові у поранених без перелому нижньої щелепи виявилася істотно меншою, ніж у поранених з наявністю цього пошкодження (на 18,0 %, $p<0,05$).

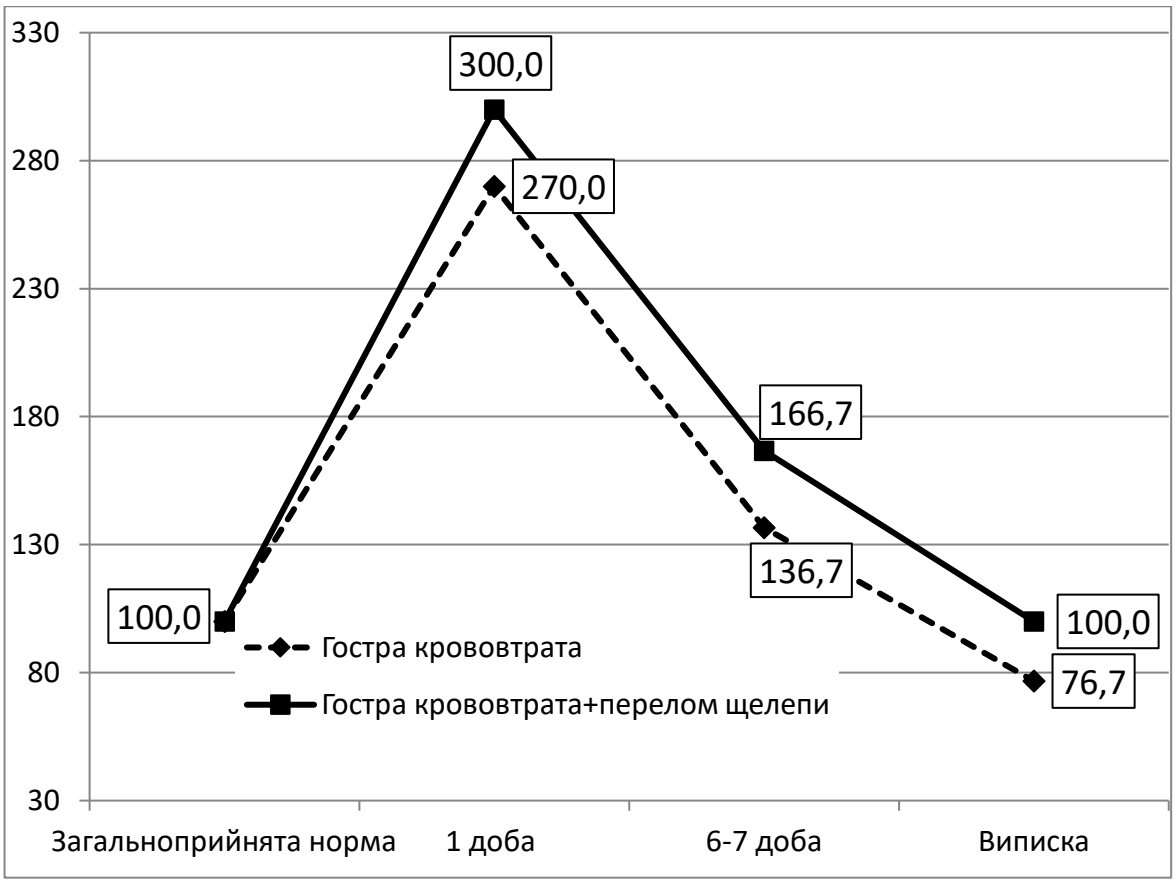

Рисунок 3.3 – Активність АсАТ сироватки крові (у відсотках до верхньої межі загальноприйнятої норми) поранених з гострою крововтратою, ішемією-реперфузією кінцівки та переломом нижньої щелепи в ході стаціонарного лікування у медичних закладах ЗСУ ІІІ рівня

На момент виписки активність АсАТ в сироватці крові в обох групах спостереження нормалізувалася й ставала статистично вірогідно меншою, порівняно з моментом поступлення у стаціонар (відповідно на 71,6 та 66,6 %, $p_2<0,05$) та порівняно з 6-7 добами спостереження (відповідно на 43,9 і 40,0 %, $p_3<0,05$). Слід зазначити, що відмінності між дослідними групами в цей термін спостереження виявилися статистично не значущими ($p>0,05$).

Вміст загального білірубіну в сироватці крові у групах порівняння на момент поступлення у стаціонар стосовно загальноприйнятої норми був підвищеним (табл. 3.6, рис. 3.4) і практично не відрізнявся між групами ($p>0,05$).

Таблиця 3.6 – Вміст загального білірубіну сироватки крові (мккат·л$^{-1}$) в динаміці лікування поранених з масивною зовнішньою кровотечею з кінцівки та переломом нижньої щелепи (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній квартилі)

Група	Час лікування			p_1	p_2	p_3
	1 доба	6-7 доба	виписка			
Гостра крововтрата	47,7 (44,8; 54,8)	21,6 (18,3; 30,3)	13,7 (10,0; 16,3)	<0,05	<0,05	<0,05
Гостра крововтрата + перелом щелепи	58,4 (58,4; 62,2)	32,2 (24,6; 36,4)	15,0 (12,2; 17,4)	<0,05	<0,05	<0,05
p	>0,05	>0,05	>0,05			

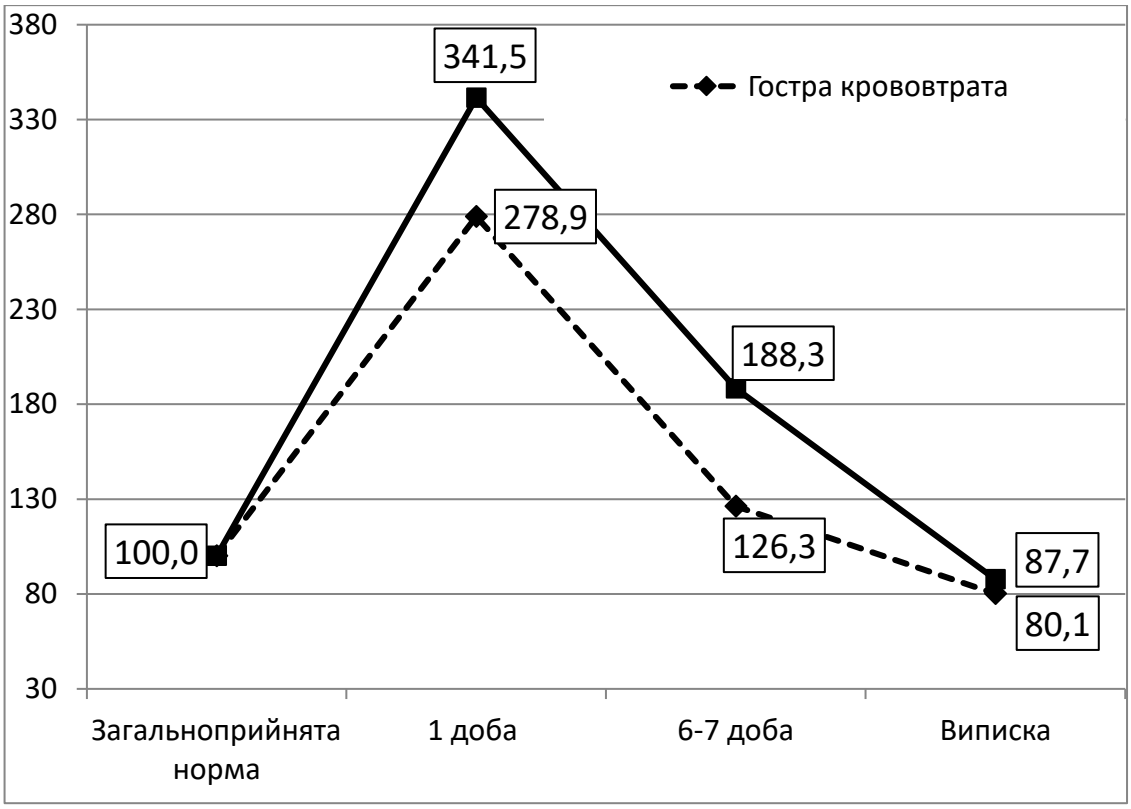

Рисунок 3.4 – Вміст загального білірубіну сироватки крові (у відсотках до верхньої межі загальноприйнятої норми) поранених з гострою крововтратою, ішемією-реперфузією кінцівки та переломом нижньої щелепи в ході стаціонарного лікування у медичних закладах ЗСУ ІІІ рівня

До 6-7 діб лікування в обох групах показник знизився, що виявилося статистично вірогідним (відповідно на 54,7 і 44,9 %, $p_1<0,05$). До моменту виписування вміст у сироватці крові загального білірубіну ставав ще меншим: порівняно з результатом на момент поступлення відповідно на 71,3 та 74,3 % ($p_2<0,05$), порівняно з 6-7 добами лікування – відповідно на 36,6 і 53,4 %, що теж виявилося статистично вірогідним ($p_3<0,05$). Слід зауважити, що і через 6-7 діб лікування, і на момент виписування вміст загального білірубіну в сироватці крові між групами порівняння статистично вірогідно не відрізнявся ($p<0,05$).

Важливе значення у розумінні ступеня цитолізу печінки має визначення вмісту в сироватці крові прямого (кон'югованого) білірубіну (табл. 3.7, рис. 3.5).

Таблиця 3.7 – Вміст прямого білірубіну сироватки крові (мккат·л$^{-1}$) в динаміці лікування поранених з масивною зовнішньою кровотечею з кінцівки та переломом нижньої щелепи (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній квартилі)

Група	Час лікування			p_1	p_2	p_3
	1 доба	6-7 доба	виписка			
Гостра крововтрата	16,4 (14,6; 17,6)	3,90 (3,65; 4,15)	2,20 (1,50; 2,75)	<0,05	<0,05	<0,05
Гостра крововтрата + перелом щелепи	20,6 (19,2; 20,6)	5,20 (5,00; 5,40)	3,60 (3,40; 3,60)	<0,05	<0,05	<0,05
p	<0,05	<0,05	<0,05			

На момент поступлення у стаціонар в обох групах показник значно перевищував рівень загальноприйнятої норми й у групі пацієнтів з додатковим переломом нижньої щелепи був статистично вірогідно більшим (на 25,6 %, $p<0,05$). У подальшому до 6-7 діб лікування показник знизився: у групі поранених без перелому нижньої щелепи – на 76,2 % ($p_1<0,05$), у групі з

додатковим переломом нижньої щелепи – на 74,5 % ($p<0,05$). Однак в цей термін вміст у сироватці крові прямого білірубіну в поранених з переломом нижньої щелепи продовжував залишатися статистично вірогідно більшим, ніж у групі пацієнтів без перелому нижньої щелепи (на 33,3 %, $p<0,05$).

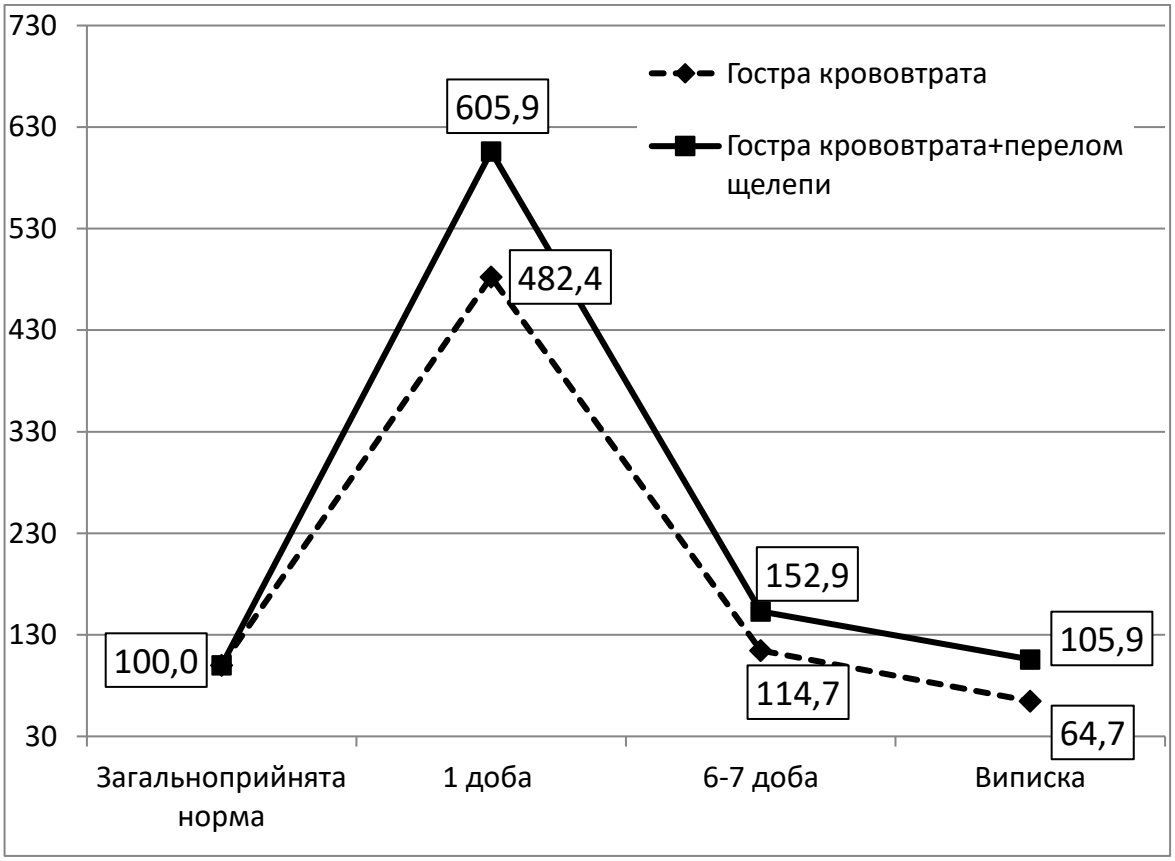

Рисунок 3.5 – Вміст прямого білірубіну сироватки крові (у відсотках до верхньої межі загальноприйнятої норми) поранених з гострою крововтратою, ішемією-реперфузією кінцівки та переломом нижньої щелепи в ході стаціонарного лікування у медичних закладах ЗСУ ІІІ рівня

На момент виписування поранених зі стаціонару показник продовжував знижуватися й практично досягав рівня загальноприйнятої норми (відповідно на 86,6 і 82,5 % порівняно з величиною при поступленні в стаціонар ($p_2<0,05$) та на 43,6 і 30,8 % порівняно з 6-7 добами лікування ($p_3<0,05$), проте у групі пацієнтів з додатковим переломом нижньої щелепи продовжував залишатися статистично вірогідно більшим (на 63,6 %, $p<0,05$).

Таким чином, на момент поступлення пацієнтів з гострою

крововтратою та ішемією-реперфузією кінцівки з наявним та відсутнім додатковим переломом нижньої щелепи у лікувальні заклади ІІІ рівня ЗСУ України відмічали виражене порушення показників, які характерні для розвитку процесів цитолізу, в основному гепатоцитів. Підвищеними порівняно з загальноприйнятою нормою виявилися активність у сироватці крові АлАТ та АсАТ, вміст загального і прямого білірубіну. Слід зауважити, що більшість із наведених показників між групами не відрізнялися за виключенням вмісту прямого білірубіну, який у групі пацієнтів з додатковим переломом нижньої щелепи був істотно більшим.

В ході лікування до 6-7 діб досліджувані показники знижувалися, проте активність у сироватці крові АлАТ, АсАТ та вміст прямого білірубіну сироватки крові продовжували залишатися істотно більшими в пацієнтів за умов наявності додаткового перелому нижньої щелепи.

На момент виписування досліджувані показники практично досягали границь загальноприйнятої норми, проте активність АлАТ та вміст прямого білірубіну сироватки крові були статистично вірогідно більшими.

3.3 Динаміка показників гепатодепресивного синдрому

Під впливом патогенних чинників гострої крововтрати, ішемічно-реперфузійного синдрому та скелетної травми виникає дисфункція внутрішніх органів, в тому числі й печінки, що проявляється розвитком гепатодепресивного синдрому, ключовим параметром якої є білковосинтезувальна функція печінки.

Наші спостереження показали, що на момент поступлення поранених у стаціонар в обох групах спостереження вміст загального білка практично знаходився в межах загальноприйнятої норми (табл. 3.8, рис. 3.6).

Звертає на себе увагу той факт, що через 6-7 діб лікування у стаціонарі вміст загального білка в пацієнтів з додатковим переломом нижньої щелепи був меншим (на 9,3 %, $p<0,5$).

Таблиця 3.8 – Вміст загального білка в сироватці крові сироватки крові (мккат·л$^{-1}$) в динаміці лікування поранених з масивною зовнішньою кровотечею з кінцівки та переломом нижньої щелепи (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній квартилі)

Група	Час лікування			p_1	p_2	p_3
	1 доба	6-7 доба	виписка			
Гостра крововтрата	72,0 (70,0; 75,5)	75,0 (72,5; 79,0)	80,0 (78,5; 81,5)	>0,05	<0,05	>0,05
Гостра крововтрата + перелом щелепи	64,0 (62,0; 66,0)	68,0 (66,0; 70,0)	76,0 (76,0; 82,0)	>0,05	<0,05	<0,05
p	<0,05	<0,05	>0,05			

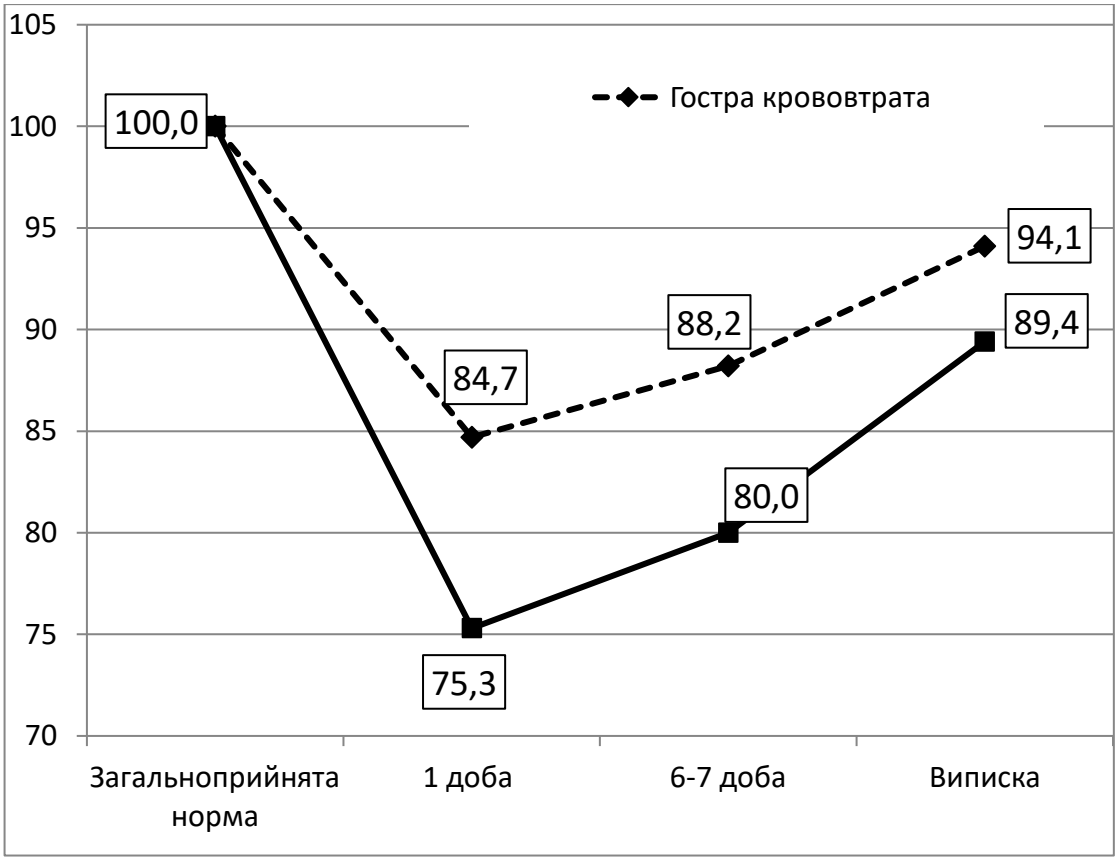

Рисунок 3.6 – Вміст загального білка сироватки крові (у відсотках до верхньої межі загальноприйнятої норми) поранених з гострою крововтратою, ішемією-реперфузією кінцівки та переломом нижньої щелепи в ході стаціонарного лікування у медичних закладах ЗСУ ІІІ рівня

У свою чергу вміст альбумінів (табл. 3.9, рис. 3.7) у сироватці крові обстежуваних пацієнтів на момент поступлення був помірно нижчим від загальноприйнятої норми і між групами спостереження істотно не відрізнявся ($p>0,05$). Через 6-7 діб лікування показник у в обох групах зростав, хоча результат порівняно з результатом на момент поступлення статистично значуще не відрізнявся ($p_1>0,05$). Так само в цей термін не було й істотних відмінностей між групами спостереження. Разом з тим, спостерігали тенденцію до більшої величини вмісту в сироватці крові альбуміну в поранених без додаткового перелому нижньої щелепи.

Таблиця 3.9 – Вміст альбуміну в сироватці крові сироватки крові (мккат·л$^{-1}$) в динаміці лікування поранених з масивною зовнішньою кровотечею з кінцівки та переломом нижньої щелепи (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній квартилі)

Група	Час лікування			p_1	p_2	p_3
	1 доба	6-7 доба	виписка			
Гостра крововтрата	34,0 (30,5; 37,5)	41,0 (36,5; 45,5)	41,0 (40,0; 43,5)	>0,05	<0,05	>0,05
Гостра крововтрата + перелом щелепи	30,0 (28,0; 30,0)	35,0 (35,0; 36,0)	38,0 (38,0; 40,0)	>0,05	<0,05	<0,05
p	>0,05	>0,05	>0,05			

На момент виписування вміст альбуміну в сироватці крові залишався на практично такому ж рівні, що й через 6-7 діб лікування, проте був статистично вірогідно більшим, ніж при поступленні у стаціонар (відповідно на 20,5 та 26,7 %, $p_2<0,05$). На момент виписки в обох групах відмінності вмісту альбуміну в сироватці крові були статистично не вірогідними ($p>0,05$).

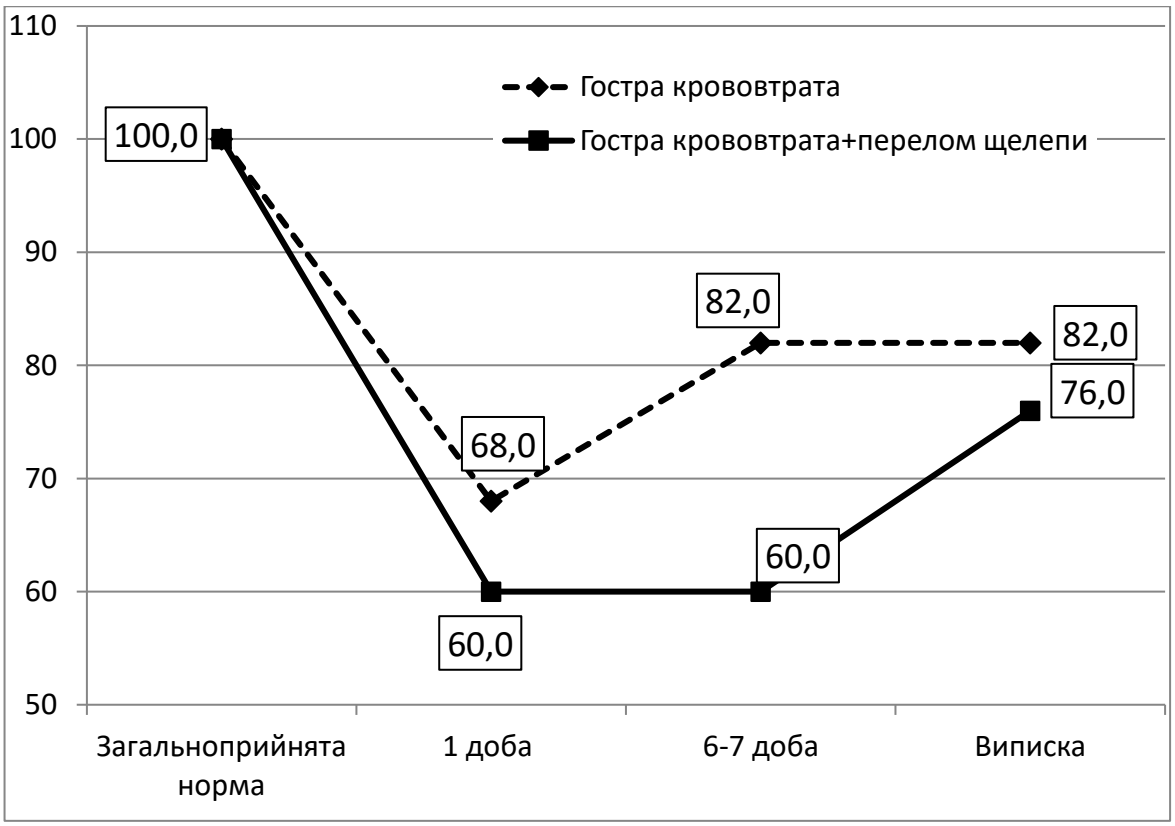

Рисунок 3.7 – Вміст альбуміну сироватки крові (у відсотках до верхньої межі загальноприйнятої норми) поранених з гострою крововтратою, ішемією-реперфузією кінцівки та переломом нижньої щелепи в ході стаціонарного лікування у медичних закладах ЗСУ ІІІ рівня

Таким чином, під впливом крововтрати, ішемії-реперфузії кінцівки та додаткового перелому нижньої щелепи виникає більше зниження білоксинтезувальної функції печінки порівняно з пораненими без додаткового перелому щелепи. Це виявляється статистично вірогідно меншим вмістом у цій групі загального білка в сироватці крові на момент поступлення у стаціонар та повільнішим відновлення вмісту загального білка через 6-7 діб лікування у стаціонарі.

Що стосується вмісту альбуміну в сироватці крові, то на момент поступлення його вміст знаходиться в обох групах на нижній границі норми і до моменту виписуванні істотно зростає.

3.4 Тривалість перебування обстежених пацієнтів у стаціонарі

Нами встановлено, що на момент виписування зі стаціонару в обох групах порівняння досліджувані показники, які характеризують стан печінки, досягали рівня загальноприйнятої норми і не залежали від наявності додаткового перелому нижньої щелепи.

З метою об'єктивізації отриманого результату ми проаналізувати тривалість перебування пацієнтів обох груп в стаціонарі (рис. 3.8).

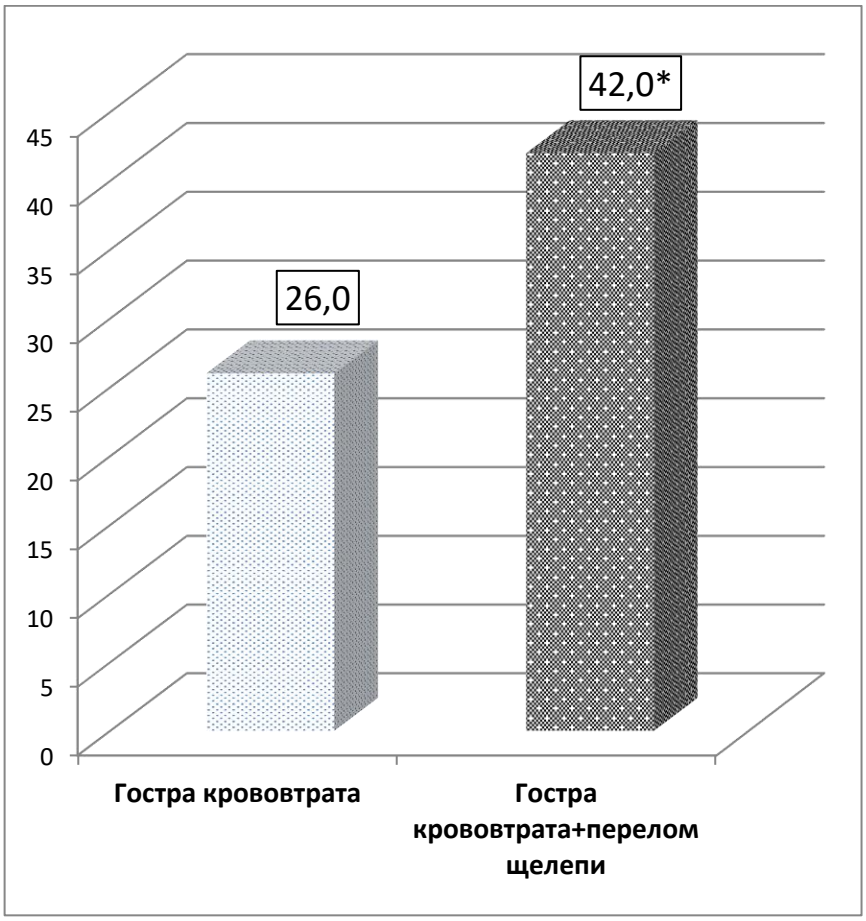

Рисунок 3.8 – Тривалість перебування поранених з гострю крововтратою, ішемією-реперфузією кінцівки та переломом нижньої щелепи у стаціонарі. (Примітка: * – відмінність стосовно групи поранених без перелому нижньої щелепи статистично вірогідні; $p<0,05$)

З рисунка видно, що тривалість перебування у стаціонарі поранених з гострою крововтратою та ішемією-реперфузією кінцівки склала 26,0 (22,5;

29,5) діб. За умов додаткового перелому нижньої щелепи тривалість перебування поранених у стаціонарі склала 42,0 (42,0; 44,0) доби.

Отже, незважаючи на те, що в поранених обох груп досліджувані показники функціонального стану печінки на момент виписки знаходилися в межах загальновизнаної норми, тривалість їх відновлення вказує на те, що за умов додаткового перелому нижньої щелепи цей процес відбувається значно повільніше, й вагоме діагностичне значення має їх рівень через 6-7 перебування у стаціонарі.

На основі проведених досліджень можна зробити такі проміжні висновки:

1. В пацієнтів з гострою крововтратою, ішемією-реперфузією кінцівки, незважаючи на наявність перелому нижньої щелепи, відмічають значне підвищення шокового індексу порівняно із загальноприйнятою нормою та тенденцію до нижчого САТ і більшої ЧСС та шокового індексу в пацієнтів з додатковим переломом нижньої щелепи.

2. Через 6-7 діб перебування у стаціонарі показники центральної гемодинаміки стабілізуються в обох групах. Суттєво зростає САТ, знижується ЧСС та величина шокового індексу і в подальшому до моменту виписки зі стаціонару відімчається тенденцію до їх покращання

3. На момент поступлення пацієнтів з гострою крововтратою та ішемією-реперфузією кінцівки з наявним та відсутнім додатковим переломом нижньої щелепи у стаціонар відмічають виражене порушення показників цитолізу. Підвищеними порівняно з загальноприйнятою нормою є активність у сироватці крові АлАТ та АсАТ, вміст загального і прямого білірубіну. Більшість із наведених показників між групами не відрізняються за виключенням вмісту прямого білірубіну, який у групі пацієнтів з додатковим переломом нижньої щелепи істотно більший.

4. В ході лікування до 6-7 діб досліджувані показники знижуються, проте активність у сироватці крові АлАТ, АсАТ та вміст прямого білірубіну

сироватки крові продовжують залишатися істотно більшими в пацієнтів за умов наявності додаткового перелому нижньої щелепи.

5. На момент виписування досліджувані показники практично досягали границь загальноприйнятої норми, проте активність АлАТ та вміст прямого білірубіну сироватки крові статистично вирогідно більші за умов додаткового перелому нижньої щелепи.

6. Під впливом крововтрати, ішемії-реперфузії кінцівки та додаткового перелому нижньої щелепи виникає більше зниження білоксинтезувальної функції печінки порівняно з пораненими без додаткового перелому щелепи. Це виявляється статистично вірогідно меншим вмістом у цій групі загального білка в сироватці крові на момент поступлення у стаціонар та повільнішим відновлення вмісту загального білка через 6-7 діб лікування.

7. Вміст альбуміну в сироватці крові на момент поступлення у стаціонар знаходиться в обох групах на нижній границі норми і до моменту виписуванні істотно зростає.

8. За умов додаткового перелому нижньої щелепи на тлі гострої крововтрати тривалість перебування у стаціонарі у 2,62 раза була більшою, ніж у пацієнтів без додаткового перелому щелепи.

Таким чином, результати досліджень, викладені в даному розділі, вказують на значне порушення показників центральної гемодинаміки. ферментативної та білоксинтетичної функції печінки в пацієнтів з гострою крововтратою та ішемією-реперфузією кінцівки при вогнепальних пораненнях. Причому більш значна вираженість цих порушень прослідковувалася у тих, хто додатково мав перелом нижньої щелепи.

Обсяг комплексного лікування не дозволив у повній мірі ліквідувати наявні порушення тривалий час і призводив до їх часткової корекції, що потребує осмислення цієї ситуації та обумовлює необхідність залучення лікарських засобв, які можуть впливати на окремі ланцюги патогенезу травматичної хворобі.

Враховуючи певну незадовільність отриманих результатів від

застосованого комплексу заходів, що проводилися пораненим з пошкодженням нижньої щелепи, ми вирішили розробити декілька різновидів експериментальних моделей, адаптованих до клінічної ситації, патогенетично обґрунтувати та апробувати «карбацетам», вибір якого базувався на підставі врахування сучасних наукових напрацювань стосовно його фармакокінетики, фармакодинаміки та ефективності [66, 69, 80, 176 та ін.]. Це і лягло в основу наступних розділів роботи.

Наведені в розділі результати знайшли своє відображення у наступній публікації [201].

РОЗДІЛ 4
АКТИВНІСТЬ ПРОЦЕСІВ ЛІПІДНОЇ ПЕРОКСИДАЦІЇ, ФАКТОРІВ АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ ТА ЦИТОЛІЗУ ПІД ВПЛИВОМ ДВОГОДИННОЇ ІШЕМІЇ КІНЦІВКИ ТА ГОСТРОЇ КРОВОВТРАТИ В ДИНАМІЦІ РЕПЕФУЗІЙНОГО ПЕРІОДУ В ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТВАРИН

4.1 Динаміка вмісту в печінці ТБК-активних продуктів пероксидного окиснення ліпідів

Дослідження показали, що після моделювання ішемії-реперфузії кінцівки вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ у печінці (табл. 4.1, рис. 4.1) порівняно з контролем вже через 2 год істотно зростав (на 41,8 %, $p<0,05$). Показник досягав максимуму через 1 добу (у 2,83 раза, $p<0,05$) й був суттєво більшим порівняно з 2 год спостереження (на 95,6 %, $p<0,05$). У подальшому показник знижувався, залишаючись через 7 діб суттєво більшим, порівняно з контролем (на 46,9 %, $p<0,05$) та 3 год та 1 добою спостереження (відповідно на 33,6 та 48,1 %, $p<0,05$) та досягаючи рівня контролю через 14 діб ($p>0,05$).

Після моделювання гострої крововтрати вміст у печінці ТБК-активних продуктів ПОЛ у всі терміни спостереження виявився істотно більшим, ніж у контролі: через 2 год – на 74,9 %, через 3 год – у 2,62 раза, через 1 добу – у 3,11 раза, через 7 діб – у 2,45 раза , через 14 діб – на 82,2 % ($p<0,05$). Як видно, показник досягав максимуму через 1 добу, що виявилося суттєво більшим, порівняно з попередніми термінами спостереження ($p<0,05$). До 14 доби показник знижувався, що було істотно меншим порівняно з 3 год, 1 і 7 добами спостереження ($p<0,05$).

За умов поєднання гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки, порушення були ще більшими. Показник так само досягав максимуму через 1 добу й перевищував контроль у 3,46 раза ($p<0,05$)

й був більшим порівняно з попередніми термінами спостереження (p<0,05). До 14 доби показник знижувався, проте в цей термін перевищував контроль у 2,09 раза (p<0,05) й був меншим порівняно з 3 год, 1 і 7 добами спостереження (p<0,05).

Таблиця 4.1 – Вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ у печінці (мкмоль·кг$^{-1}$) після гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній квартилі)

Дослідна група	Термін реперфузійного періоду				
	2 год	3 год	1 доба	7 доба	14 доба
Контроль = 2,39 (2,33; 2,47) (n=6)					
Дослідна група 1 Ішемія-реперфузія	3,39* (3,17; 3,60) (n=6)	5,82* (5,29; 6,37) (n=6)	6,77* (6,20; 7,36) (n=6)	3,51* (3,35; 3,79) (n=6)	2,70 (2,34; 2,82) (n=6)
Дослідна група 2 Крововтрата	4,18* (4,02; 4,42) (n=6)	6,27* (6,20; 6,36) (n=6)	7,43* (7,19; 7,67) (n=6)	5,85* (5,72; 6,06) (n=6)	4,36* (4,26; 4,62) (n=6)
Дослідна група 3 Ішемія-реперфузія+ крововтрата	4,74* (4,63; 5,11) (n=6)	7,02* (6,85; 7,22) (n=6)	8,27* (8,03; 8,45) (n=6)	7,12* (6,77; 7,61) (n=6)	5,00* (4,71; 5,20) (n=6)
p_{1-2}	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05
p_{1-3}	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p_{2-3}	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

Примітка. Тут і в інших таблицях розділу 4: * – відмінності стосовно контрольної групи статистично вірогідні (p<0,05); p_{1-2} – вірогідність відмінностей між дослідними групами 1 і 2; p_{1-3} – вірогідність відмінностей між дослідними групами 1 і 3; p_{2-3} – вірогідність відмінностей між дослідними групами 2 і 3.

Порівняння дослідних груп між собою показало, що в дослідній групі 2 вміст у печінці ТБК-активних продуктів ПОЛ через 2 год та 7 і 14 діб спостереження був більшим порівняно з дослідною групою 1 (відповідно на 23,3, 66,7 і 61,5 %, p_{1-2}<0,05). За умов гострої крововтрати, ускладненої

ішемією-реперфузією кінцівки (дослідна група 3) показник у всі терміни спостереження був статистично вірогідно більшим, ніж у дослідній групі 1 ($p_{1-3}<0,05$) та дослідній групі 2 ($p_{2-3}<0,05$).

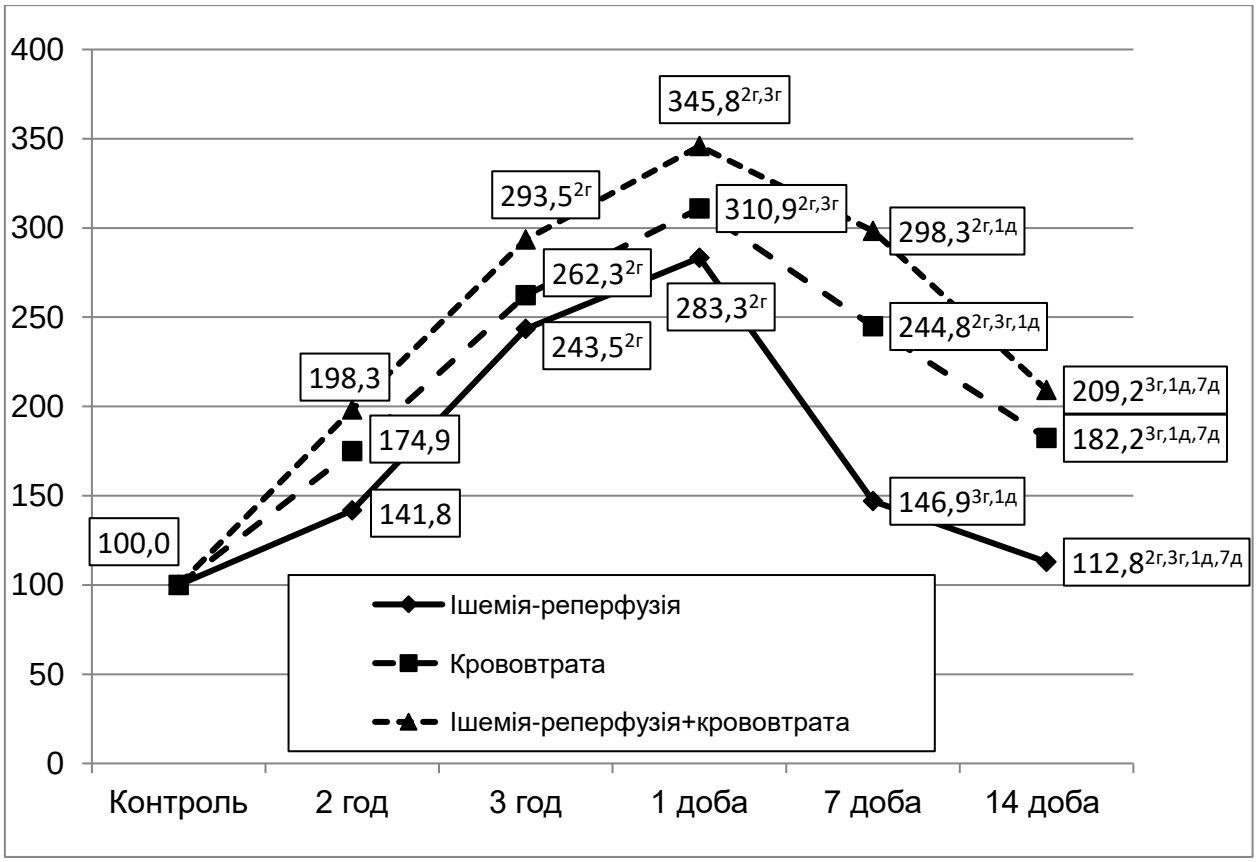

Рисунок 4.1 – Динаміка вмісту ТБК-активних продуктів ПОЛ у печінці (у відсотках до рівня контролю) після гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки. (Тут і на інших рисунках розділу 4: ^{2г,3г,1д,7д} – відмінності стосовно відповідно 2 і 3 год, а також 1 і 7 діб експерименту статистично вірогідні, $p<0,05$)

Таким чином, за умов моделювання ішемії-реперфузії кінцівки вміст у печінці ТБК-активних продуктів ПОЛ зростав, досягаючи максимуму через 1 добу й до 14 доби знижувався, досягаючи рівня контролю. Після нанесення гострої крововтрати порушення були більшими. Вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ через 2 год, 7 і 14 доби спостереження був істотно більшим, порівняно з групою, в якій моделювали лише ішемію-реперфузію кінцівки.

Проте після нанесення гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки, показник статистично вірогідно перевищував інші дослідні групи у всі терміни спостереження.

Спільною рисою зазначений порушень у всіх дослідних групах було підвищення показника до 1 доби спостереження та зниження до 14 доби, яке за умов гострої крововтрати та її ускладнення ішемією-реперфузією кінцівки не досягало рівня контролю.

4.2 Динаміка в печінці супероксиддисмутазної і каталазної активності

Аналіз показників антиоксидантної системи показав, що активність СОД у печінці (табл. 4.2, рис. 4.2) під впливом ішемії-реперфузії кінцівки порівняно з контролем знижувалася, причому через 3 год і 1 добу результат виявився статистично значущим (відповідно на 36,8 і 21,5 %, $p<0,05$). В подальшому показник зростав і, починаючи з 7 доби, досягав рівня контролю ($p>0,05$) й був істотно більшим, порівняно з 3 год спостереження ($p<0,05$).

Після моделювання гострої крововтрати показник статистично вірогідно знижувався порівняно з контролем у всі терміни спостереження: через 2 год – на 22,5, 46,9, 33,1, 30,7 і 40,4 %, $p<0,05$). Як видно, показник досягав мінімуму через 1 добу спостереження, що виявилося істотно меншим, порівняно з 2 год спостереження ($p<0,05$). До 14 доби показник зростав і статистично вірогідно перевищував результати 2 год і 1 доби спостереження ($p<0,05$).

За умов гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки, порушення активності СОД виявилися ще більшими. Показник досягав мінімуму через 1 добу й на 76,5 % був меншим, порівняно з контролем ($p<0,05$), а також з попередніми термінам спостереження ($p<0,05$). До 14 доби показник зростав, істотно перевищуючи 2 і 3 год спостереження ($p<0,05$), проте залишався на 35,8 % меншим, ніж у контролі ($p<0,05$).

Порівняння дослідних груп між собою показало, що після моделювання

гострої крововтрати (дослідна група 2) активність СОД у всі терміни спостереження була статистично вірогідно меншою, ніж після моделювання лише ішемії-реперфузії кінцівки (дослідна група 1) ($p_{1-2}<0,05$). Після нанесення гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки (дослідна група 3), показник у всі терміни спостереження був істотно меншим, ніж у дослідній групі 1 ($p_{1-3}<0,05$), а також через 1, 3 і 7 діб спостереження порівняно з дослідною групою 2 ($p_{2-3}<0,05$).

Таблиця 4.2 – Активність СОД у печінці (ум.од.·мг$^{-1}$) після гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній квартилі)

Дослідна група	Термін реперфузійного періоду				
	2 год	3 год	1 доба	7 доба	14 доба
Контроль = 0,209 (0,197; 0,220) (n=6)					
Дослідна група 1 Ішемія-реперфузія	0,193 (0,188; 0,217) (n=6)	0,132* (0,125; 0,142) (n=6)	0,164* (0,152; 0,170) (n=6)	0,187 (0,175; 0,201) (n=6)	0,210 (0,192; 0,227) (n=6)
Дослідна група 2 Крововтрата	0,162* (0,148; 0,166) (n=6)	0,111* (0,099; 0,117) (n=6)	0,098* (0,088; 0,106) (n=6)	0,103* (0,097; 0,113) (n=6)	0,125* (0,111; 0,132) (n=6)
Дослідна група 3 Ішемія-реперфузія+ крововтрата	0,140* (0,133; 0,150) (n=6)	0,108* (0,103; 0,114) (n=6)	0,070* (0,066; 0,077) (n=6)	0,068* (0,066; 0,075) (n=6)	0,072* (0,059; 0,085) (n=6)
p_{1-2}	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p_{1-3}	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p_{2-3}	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05

У свою чергу активність каталази (табл. 4.3, рис. 4.3) після моделювання лише ішемії-реперфузії кінцівки зростала вже через 2 год експерименту (у 3,64 раза, $p<0,05$). У подальшому показник продовжував зростати й через 1 добу досягав максимуму (у 6,38 раза, $p<0,05$) й істотно

перевищував попередні терміни спостереження (p<0,05).

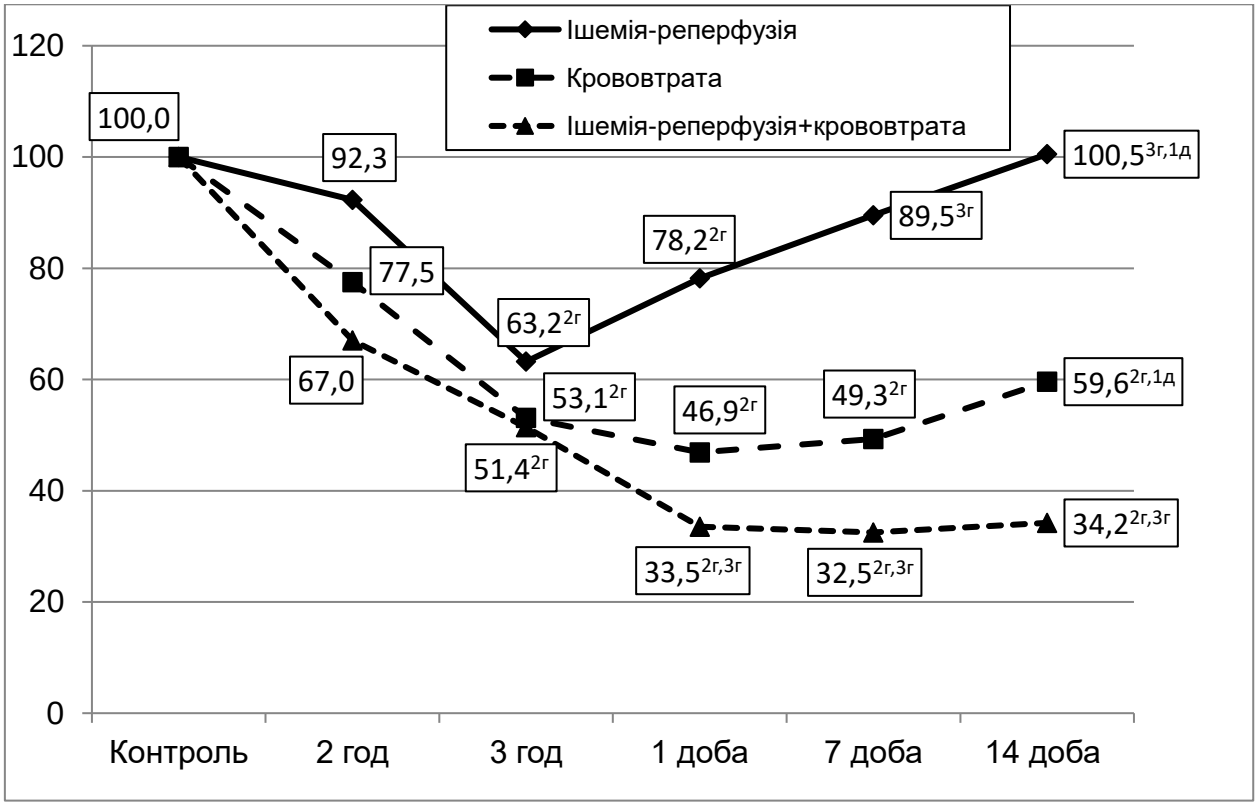

Рисунок 4.2 – Динаміка активності СОД у печінці (у відсотках до рівня контролю) після гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки

Таблиця 4.3 – Активність каталази в печінці (мккат·мг$^{-1}$) після гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній квартилі)

Дослідна група	Термін реперфузійного періоду				
	2 год	3 год	1 доба	7 доба	14 доба
1	2	3	4	5	6
Контроль = 0,645 (0,606; 0,663) (n=6)					
Дослідна група 1 Ішемія-реперфузія	2,347* (2,244; 2,516) (n=6)	3,784* (3,678; 3,891) (n=6)	4,117* (4,094; 4,262) (n=6)	3,186* (3,102; 3,203) (n=6)	1,987* (1,881; 2,164) (n=6)
Дослідна група 2 Крововтрата	0,542* (0,528; 0,556) (n=6)	0,488* (0,447; 0,521) (n=6)	0,335* (0,293; 0,355) (n=6)	0,422* (0,410; 0,454) (n=6)	0,488* (0,461; 0,493) (n=6)

Продовження таблиці 4.3

1	2	3	4	5	6
Дослідна група 3 Ішемія-реперфузія+ крововтрата	0,496* (0,448; 0,513) (n=6)	0,325* (0,312; 0,329) (n=6)	0,232* (0,212; 0,245) (n=6)	0,264* (0,234; 0,289) (n=6)	0,281* (0,265; 0,295) (n=6)
p_{1-2}	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p_{1-3}	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p_{2-3}	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

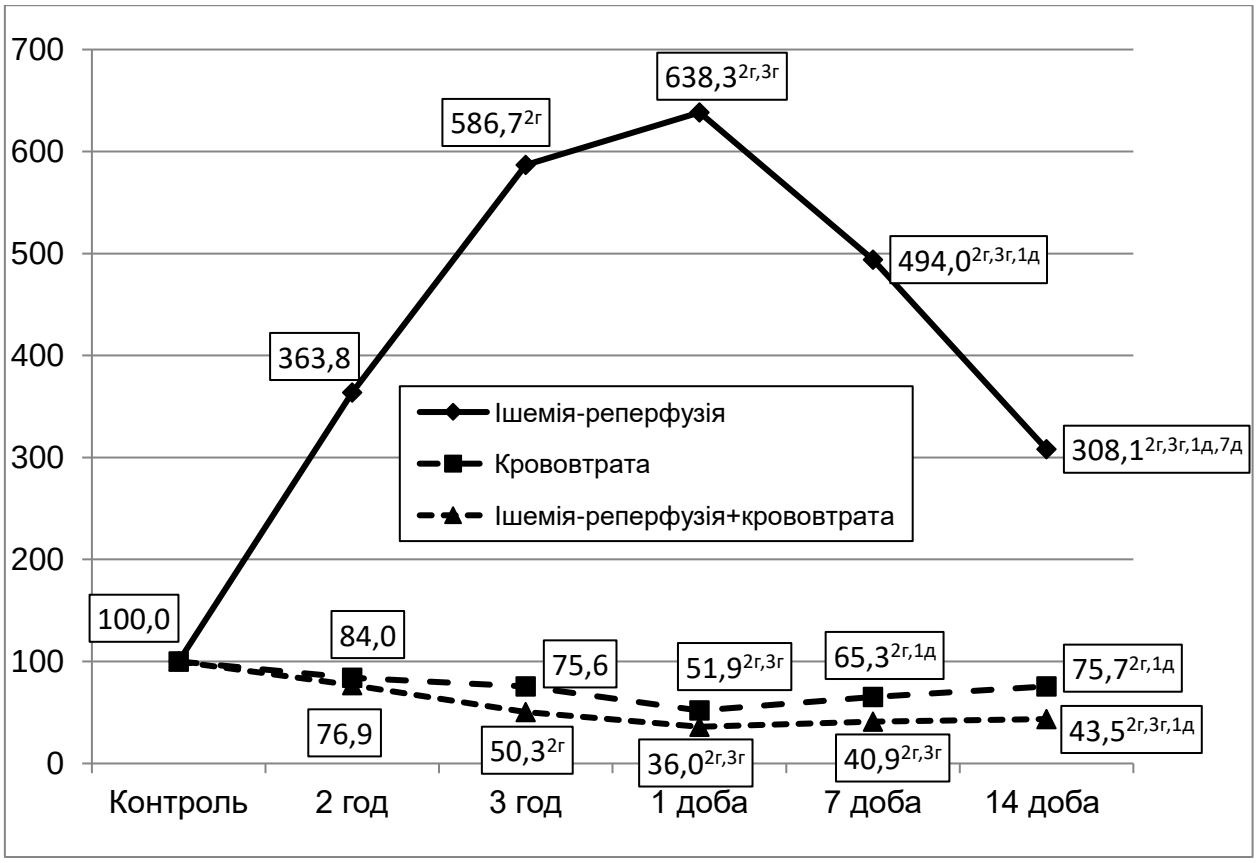

Рисунок 4.3 – Динаміка активності каталази в печінці (у відсотках до рівня контролю) після гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки

Через 7 і 14 діб активність каталази знижувалася, проте не досягала рівня контролю. Через 14 діб показник продовжував перевищувати контроль

у 3,08 раза ($p<0,05$), проте був статистично вірогідно меншим, порівняно з попередніми термінами спостереження ($p<0,05$).

Моделювання гострої крововтрати, навпаки, зумовлювало статистично значуще зниження активності каталази у всі терміни спостереження: через 2 год – на 16,0 %, через 3 год – на 24,4 %, через 1 добу – на 48,1 %, через 7 діб – на 34,7 %, через 14 діб – на 24,3 %, $p<0,05$).

Як видно з рис. 4.3, показник досягав мінімуму через 1 добу й був істотно меншим, порівняно з попередніми термінами спостереження ($p<0,05$). До 14 доби показник зростав й через 7 і 14 діб виявився статистично вірогідно більшим, ніж через 2 год та 1 добу спостереження ($p<0,05$).

Після моделювання гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки, активність каталази теж знижувалася й в усі терміни спостереження виявилася істотно меншою, ніж у контролі ($p<0,05$). Показник досягав мінімуму теж через 1 добу й був на 64,0 % меншим, ніж у контролі ($p<0,05$), а також порівняно з попередніми термінами спостереження ($p<0,05$). До 14 доби показник зростав, ставав істотно більшим порівняно з попередніми термінами спостереження ($p<0,05$), проте на 66,5 % залишався меншим, порівняно з контролем ($p<0,05$).

Порівняння дослідних груп між собою показало, що після моделювання гострої крововтрати (дослідна група 2) активність каталази у всі терміни спостереження була статистично вірогідно меншою, ніж після моделювання лише ішемії-реперфузії кінцівки (дослідна група 1) ($p_{1-2}<0,05$). Після нанесення гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки (дослідна група 3), показник у всі терміни спостереження був істотно меншим, ніж у дослідній групі 1 ($p_{1-3}<0,05$) та дослідній групі 2 ($p_{2-3}<0,05$).

В результаті проведених експериментів величина АПІ після моделювання ішемії-реперфузії кінцівки зростала (табл. 4.4, рис. 4.4) й в усі терміни статистично вірогідно перевищувала рівень контролю ($p<0,05$).

Таблиця 4.4 – Величина АПІ печінки (ум.од.) після гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній квартилі)

Дослідна група	Термін реперфузійного періоду				
	2 год	3 год	1 доба	7 доба	14 доба
Контроль = 25,14 (22,11; 27,73) (n=6)					
Дослідна група 1 Ішемія-реперфузія	69,62* (66,04; 79,77) (n=6)	67,14* (61,12; 70,59) (n=6)	60,93* (55,37; 68,75) (n=6)	92,09* (82,04; 68,75) (n=6)	77,59* (70,58; 82,15) (n=6)
Дослідна група 2 Крововтрата	13,08* (12,42; 13,46) (n=6)	7,83* (7,27; 8,30) (n=6)	4,53* (4,05; 4,91) (n=6)	7,04* (6,78; 7,86) (n=6)	11,21* (10,65; 11,55) (n=6)
Дослідна група 3 Ішемія-реперфузія+ крововтрата	9,65* (9,31; 10,20) (n=6)	4,57* (4,51; 4,65) (n=6)	2,81* (2,74; 2,94) (n=6)	3,61* (3,42; 4,02) (n=6)	5,71* (5,14; 6,70) (n=6)
p_{1-2}	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p_{1-3}	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p_{2-3}	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

Показник досягав максимуму через 7 діб експерименту й був у 3,66 раза більшим, ніж у контролі ($p<0,05$). В цей термін показник також перевищував усі попередні терміни спостереження ($p<0,05$). До 14 доби показник знижувався, проте у 3,09 раза перевищував контроль ($p<0,05$).

Після моделювання гострої крововтрати величина АПІ навпаки, знижувалася й в усі терміни була статистично вірогідно меншою, ніж у контролі ($p<0,05$). Показник досягав мінімальної величини через 1 добу (на 82,0 % порівняно з контролем) й був істотно меншим порівняно з попередніми термінами спостереження ($p<0,05$). До 14 доби величина АПІ в цій групі зростала, проте через 14 діб залишалася на 55,4 % меншою, ніж у контролі ($p<0,05$) й перевищувала 3 год, 1 і 7 доби спостереження ($p<0,05$).

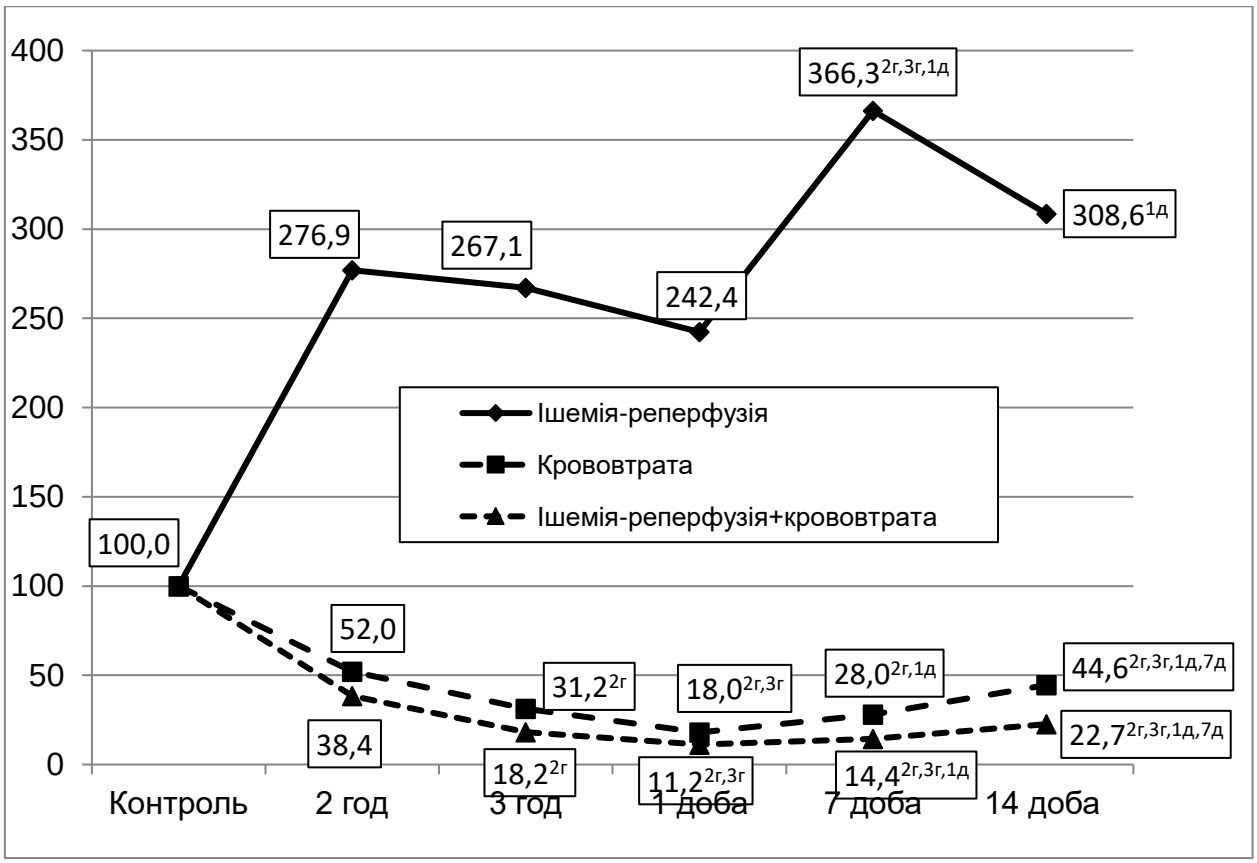

Рисунок 4.4 – Динаміка величини АПІ печінки (у відсотках до рівня контролю) після гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки

За умов гострої крововтрати та ішемії-реперфузії кінцівки порушення величини АПІ печінки були найбільшими. Показник вже через 1 год експерименту порівняно з контролем знижувався на 61,6 % і до 1 доби досягав 11,2 % від рівня контролю ($p<0,05$). В цей термі показник виявився істотно меншим, порівняно з іншими термінами спостереження ($p<0,05$). До 14 доби величина АПІ печінки зростала 1 ставала істотно більшою, порівняно з 3 год, 1 і 7 добами спостереження ($p<0,05$), проте залишалася статистично вірогідно меншою порівняно з 1 год спостереження та на 77,3 % – порівняно з контролем ($p<0,05$).

Порівняння дослідних груп між собою показало, що після моделювання гострої крововтрати (дослідна група 2) величина АПІ у всі терміни

спостереження була статистично вірогідно меншою, ніж після моделювання лише ішемії-реперфузії кінцівки (дослідна група 1) ($p_{1-2}<0,05$). Після нанесення гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки (дослідна група 3), показник у всі терміни спостереження був істотно меншим, ніж у дослідній групі 1 ($p_{1-3}<0,05$) та дослідній групі 2 ($p_{2-3}<0,05$).

Таким чином, моделювання самої ішемії-реперфузії кінцівки супроводжується істотним зниженням в печінці активності СОД на тлі значного зростання активності каталази, що виклало істотне підвищення величини АПІ. Максимум порушень відмічали через 1 добу спостереження. До 14 доби активність СОД нормалізується, в той час як активність каталази та величина АПІ залишаються підвищеними.

За умов гострої крововтрати активність антиоксидантних ферментів та величина АПІ змінюються односпрямовано в бік зниження, до 14 доби не досягають рівня контролю та є меншими, порівняно з групою, в якій моделювали лише ішемію-реперфузію кінцівки.

Після моделювання гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки, порушення досліджуваних показників є більшими. В усі терміни спостереження показники ставали меншими, ніж у групі з ішемією-реперфузією кінцівки та через 1, 7 і 14 діб – порівняно з групою з гострою крововтратою.

4.3 Динаміка активності маркерів цитолізу сироватки крові

Внаслідок моделювання ішемії-реперфузії кінцівки у сироватці крові зростала активність АлАТ (табл. 4.5, рис 4.5). Порівняно з контролем результат виявився статистично значущим через 3 год і 1 добу експерименту (відповідно на 39,5 і 18,3 %, $p<0,05$). В подальшому показник нормалізувався й ставав істотно меншим, ніж через 3 год і 1 добу експерименту ($p<0,05$).

Таблиця 4.5 – Активність АлАТ сироватки крові (Од·л$^{-1}$) після гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній квартилі)

Дослідна група	Термін реперфузійного періоду				
	2 год	3 год	1 доба	7 доба	14 доба
Контроль = 86,3 (77,5; 87,9) (n=6)					
Дослідна група 1 Ішемія-реперфузія	92,4 (82,4; 99,5) (n=6)	120,4* (105,6; 133,2) (n=6)	116,7* (106,7; 118,3) (n=6)	96,4 (84,0; 102,1) (n=6)	88,6 (82,2; 92,3) (n=6)
Дослідна група 2 Крововтрата	114,4* (100,6; 118,0) (n=6)	134,6* (125,3; 138,5) (n=6)	161,6* (150,8; 165,5) (n=6)	140,1* (134,3; 143,3) (n=6)	124,8* (117,4; 134,8) (n=6)
Дослідна група 3 Ішемія-реперфузія+ крововтрата	116,5* (103,1; 119,4) (n=6)	140,5* (134,4; 160,0) (n=6)	191,3* (172,4; 197,1) (n=6)	171,7* (155,4; 180,0) (n=6)	144,4* (139,9; 152,2) (n=6)
p_{1-2}	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p_{1-3}	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p_{2-3}	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05

Після моделювання гострої кровотечі показник перевищував контроль у всі терміни спостереження. Максимум порушень наставав через 1 добу. В цей термін показник був більшим на 87,2 % ($p<0,05$) й статистично вірогідно перевищував попередні терміни спостереження ($p<0,05$). До 14 доби показник знижувався, проте навіть через 14 діб був більшим від контролю на 44,6 % ($p<0,05$). Після моделювання гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки, показник теж у всі терміни був статистично вірогідно більшим від контролю, досягаючи максимуму через 1 добу (у 2,21 раза, $p<0,05$). В цей термін показник також був істотно більшим, порівняно з попередніми термінами спостереження ($p<0,05$). До 14 доби показник знижувався, проте був на 67,3 % більшим, ніж у контролі.

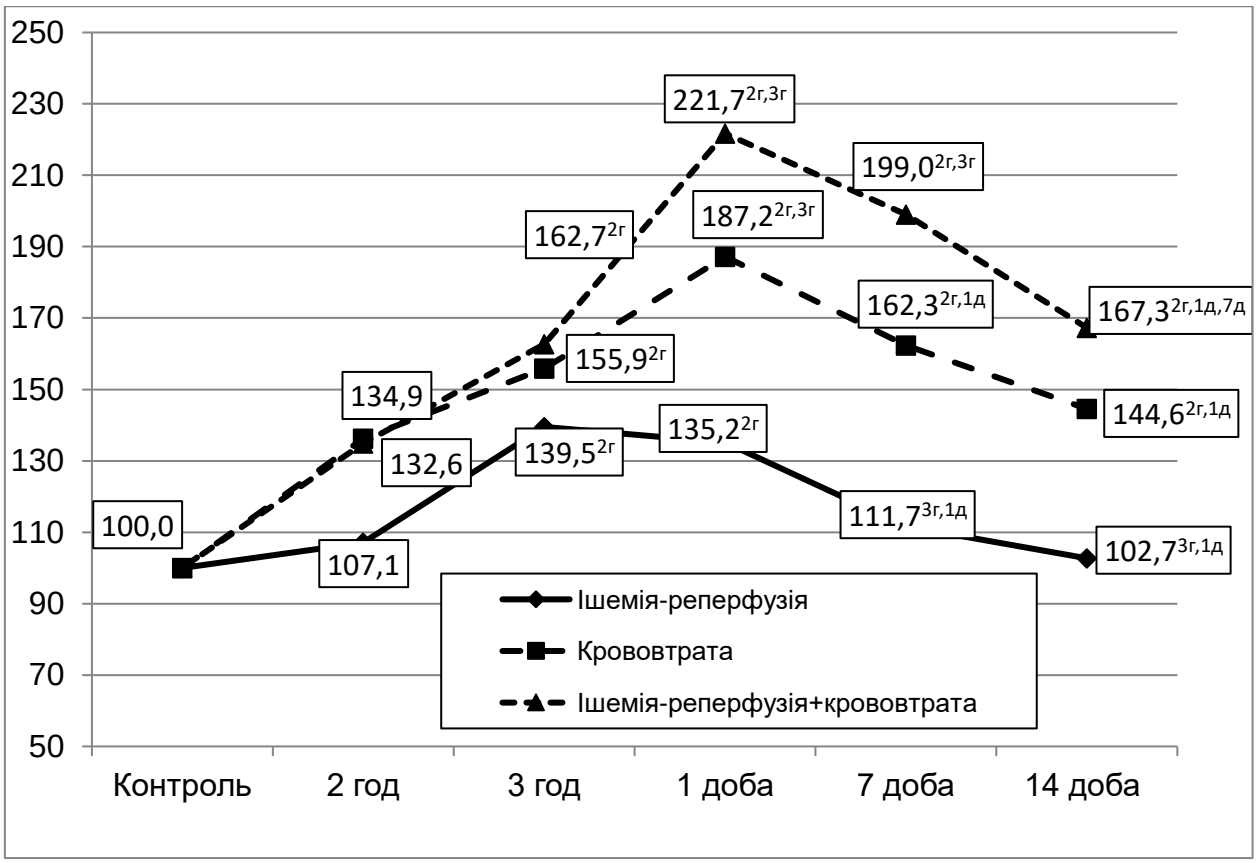

Рисунок 4.5 – Динаміка активності АлАТ сироватки крові (у відсотках до рівня контролю) після гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки

Порівняння дослідних груп між собою показало, що внаслідок гострої крововтрати (дослідна група 2) активність у сироватці крові АлАТ була істотно більшою порівняно з групою, в якій моделювали лише ішемію-реперфузію кінцівки (дослідна група 1) через 2 год, 1, 7 і 14 добу експерименту ($p_{1-2}<0,05$). За умов гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки (дослідна група 3), показник виявився істотно більшим, порівняно з дослідною групою 1 у всі терміни спостереження ($p_{1-3}<0,05$) та через 1, 7 і 14 діб порівняно з дослідною групою 2 ($p_{2-3}<0,05$).

У свою чергу активність АсАТ (табл. 4.6, рис. 4.6) під впливом самої ішемії-реперфузії кінцівки теж зростала порівняно з контролем. Результат виявився статистично вірогідним через 3 год і 1 добу спостереження (відповідно на 15,8 і 13,5 %, $p<0,05$).

Таблиця 4.6 – Активність АсАТ сироватки крові (Од·л$^{-1}$) після гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній квартилі)

Дослідна група	Термін реперфузійного періоду				
	2 год	3 год	1 доба	7 доба	14 доба
Контроль = 114,9 (107,1; 120,8) (n=6)					
Дослідна група 1 Ішемія-реперфузія	120,4 (105,8; 128,8) (n=6)	133,1* (130,1; 140,6) (n=6)	130,4* (115,2; 139,4) (n=6)	125,1 (117,3; 138,3) (n=6)	119,5 (118,8; 127,3) (n=6)
Дослідна група 2 Крововтрата	140,8* (132,4; 145,6) (n=6)	166,7* (163,5; 178,8) (n=6)	210,4* (180,9; 222,5) (n=6)	160,9* (151,3; 171,0) (n=6)	147,2* (141,9; 155,7) (n=6)
Дослідна група 3 Ішемія-реперфузія+ крововтрата	161,0* (156,0; 167,7) (n=6)	196,1* (185,8; 203,4) (n=6)	265,0* (234,4; 276,4) (n=6)	201,3* (185,6; 213,8) (n=6)	160,4* (155,5; 167,2) (n=6)
p_{1-2}	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p_{1-3}	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p_{2-3}	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05

Після моделювання гострої крововтрати порушення були більш вираженими. Показник у всі терміни спостереження виявився істотно більшим, порівняно з контролем. Максимум порушень наставав через 1 добу (на 83,1 %, $p<0,05$) з наступним зниженням до 14 доби. В цей термін показник був на 28,1 % більшим, ніж у контролі ($p<0,05$) та суттєво меншим порівняно з 3 год та 1 добою спостереження ($p<0,05$).

Одночасне моделювання гострої крововтрати та ішемії-реперфузії кінцівки зумовило більш виражене зростання активності АсАТ у сироватці крові. На максимумі порушень – через 1 добу показник перевищував контроль у 2,31 раза ($p<0,005$). До 14 доби показник знижувався, проте продовжував перевищувати контроль на 39,6 % ($p<0,05$). В цей термін показник ставав також істотно меншим, порівняно з 3 год, 1 і 7 добами спостереження ($p<0,05$).

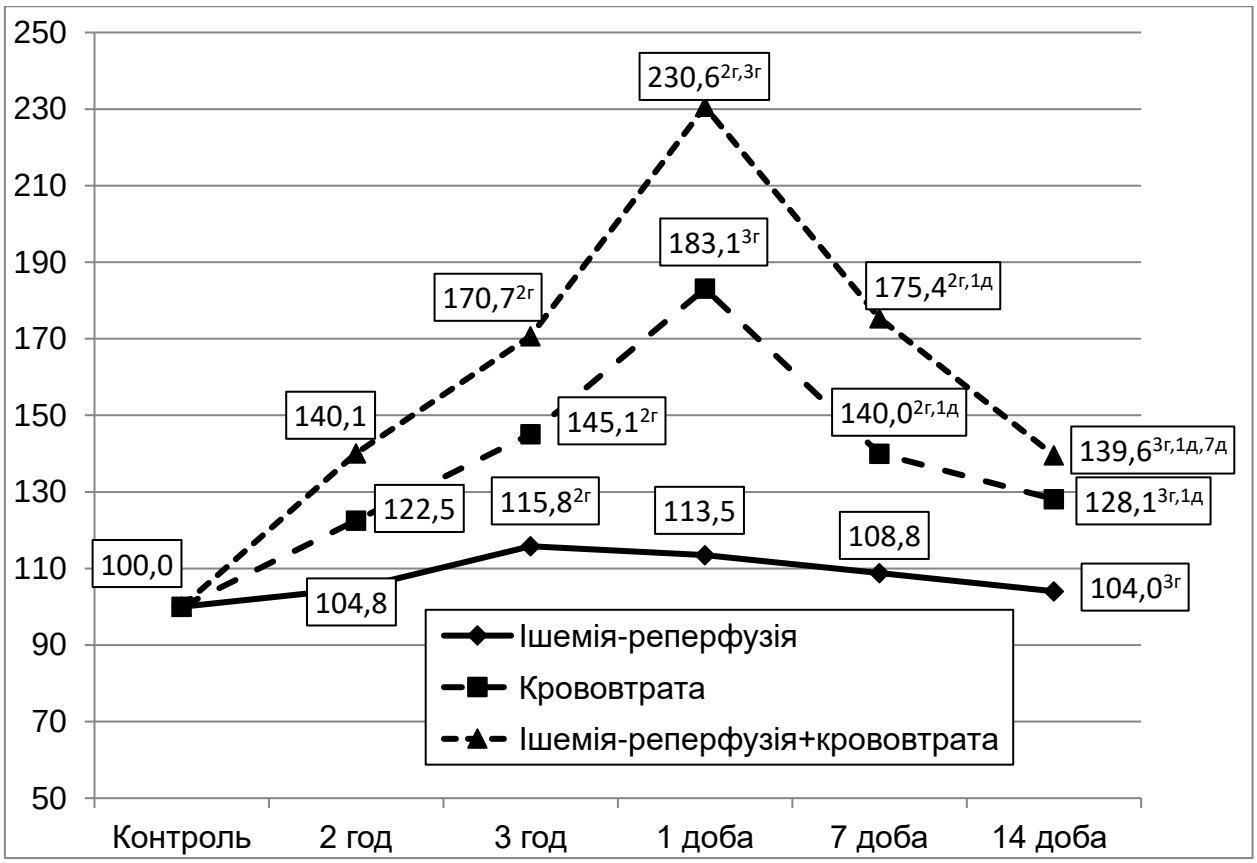

Рисунок 4.6 – Динаміка активності АсАТ сироватки крові (у відсотках до рівня контролю) після гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки

Порівняння дослідних груп між собою показало, що у дослідній групі 2 на тлі гострої крововтрати активність АсАТ у сироватці крові у всі терміни спостереження статистично вірогідно перевищувало дослідну групу 1, в якій моделювали лише ішемію-реперфузію кінцівки ($p_{1-2}<0,05$). Після моделювання гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки (дослідна група 3) показник у всі терміни перевищував дослідну групу 1 ($p_{1-3}<0,05$) та через 2 і 3 год та 1 і 7 доби – дослідну групу 2 ($p_{2-3}<0,05$).

Таким чином, ішемія-реперфузія кінцівки супроводжується вираженим цитолітичним синдромом, що порівняно з контролем виявляється істотним зростанням активності в сироватці крові АлАТ і АсАТ через 3 год і 1 добу спостереження. Починаючи з 7 доби показник нормалізується.

Моделювання гострої крововтрати поглиблює активність процесів

цитолізу. Досліджувані показники вищі від рівня контролю у всі терміни спостереження з максимумом через 1 добу експерименту та суттєво перевищують дослідну групу 1.

За умов гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки, порушення є більшими. Вони переважають у всі терміни спостереження: контрольну та інші дослідні групи.

4.4 Динаміка біохімічного складу жовчі експериментальних тварин

Дослідження показали, що в дослідній групі 1 через 2 год реперфузійного періоду вміст у жовчі сумарних жовчних кислот (табл. 4.7, рис. 4.7) порівняно з контролем практично не змінювався (p>0,05).

Таблиця 4.7 – Вміст сумарних жовчних кислот у жовчі ($г \cdot л^{-1}$) після гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній квартилі)

Дослідна група	Термін реперфузійного періоду				
	2 год	3 год	1 доба	7 доба	14 доба
Контроль = 1,69 (1,54; 1,78) (n=6)					
Дослідна група 1 Ішемія-реперфузія	1,50 (1,50; 1,61) (n=6)	1,35* (1,24; 1,46) (n=6)	1,46 (1,37; 1,73) (n=6)	1,65 (1,54; 1,88) (n=6)	1,73 (1,65; 1,80) (n=6)
Дослідна група 2 Крововтрата	1,13* (1,05; 1,20) (n=6)	1,09* (1,05; 1,18) (n=6)	1,01* (0,92; 1,16) (n=6)	1,28* (1,09; 1,35) (n=6)	1,43* (1,35; 1,50) (n=6)
Дослідна група 3 Ішемія-реперфузія+ крововтрата	0,98* (0,90; 1,05) (n=6)	0,83* (0,75; 0,96) (n=6)	0,79* (0,72; 0,88) (n=6)	1,20* (1,14; 1,31) (n=6)	1,24* (1,20; 1,33) (n=6)
p_{1-2}	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p_{1-3}	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p_{2-3}	>0,05	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05

Проте через 3 год показник ставав істотно меншим порівняно з контролем (на 20,1 %, p<0,05) та попереднім терміном спостереження (на 10,0 %, p<0,05). В подальшому вміст у жовчі сумарних жовчних кислот зростав й істотно не відрізнявся від рівня контрольної групи (p>0,05). За умов гострої крововтрати вміст у жовчі сумарних жовчних кислот у всі терміни спостереження був статистично вірогідно меншим, ніж у контролі (p<0,05). В динаміці показник до 1 доби реперфузійного періоду досягав мінімальної величини, до 14 доби зростав, перевищуючи результат попередніх термінів спостереження (p<0,05). За умов поєднання ішемії-реперфузії кінцівки і гострої крововтрати вміст у жовчі сумарних жовчних кислот у всі терміни спостереження теж виявився істотно меншим порівняно з контролем. Показник досягав мінімуму через 1 добу, до 14 доби зростав і ставав істотно більшим, ніж у попередні терміни спостереження (p<0,05).

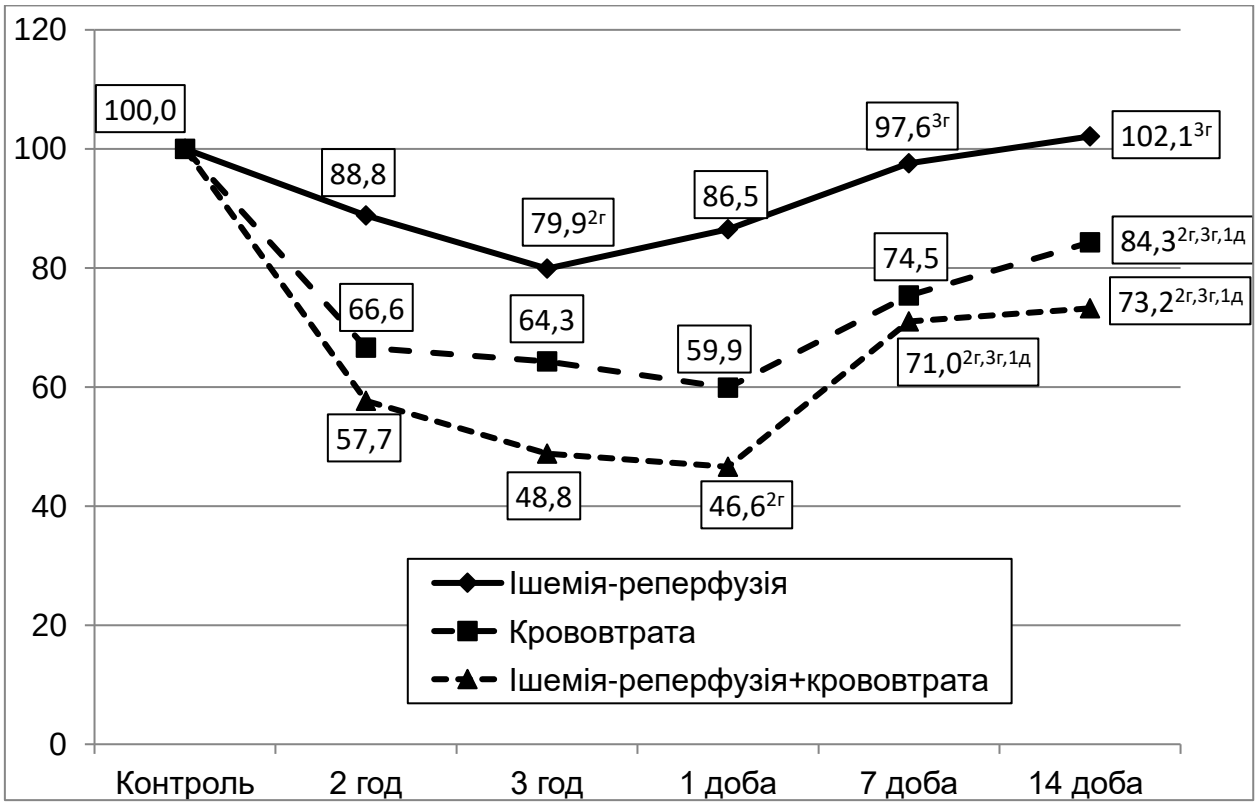

Рисунок 4.7 – Динаміка вмісту сумарних кислот у жовчі (у відсотках до рівня контролю) після гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки

Порівняння дослідних груп між собою показало, що у всі терміни спостереження вміст у жовчі сумарних жовчних кислот у дослідній групі 1 був статистично вірогідно меншим, ніж у дослідних групах 2 і 3 ($p_{1-2}<0,05$, $p_{1-3}<0,05$).

Ускладнення гострої крововтрати двогодинною ішемією кінцівки (дослідна група 3) у реперфузійному періоді порівняно з дослідною групою 2 викликало більше зниження вмісту в жовчі сумарних жовчних кислот, що було статистично значущим через 3 год, 1 і 14 доби експерименту (відповідно на 23,8, 21,8 і 13,3 %, $p_{2-3}<0,05$).

У свою чергу вміст холестеролу в жовчі (табл. 4.8, рис. 4.8) за умов ішемії-реперфузії кінцівки (дослідна група 1) впродовж експерименту істотно не змінювався порівняно з контролем ($p>0,05$).

Таблиця 4.8 – Вміст холестеролу в жовчі ($г \cdot л^{-1}$) після гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній квартилі)

Дослідна група	Термін реперфузійного періоду				
	2 год	3 год	1 доба	7 доба	14 доба
Контроль = 1,69 (1,54; 1,78) (n=6)					
Дослідна група 1 Ішемія-реперфузія	0,25 (0,21; 0,26) (n=6)	0,25 (0,21; 0,27) (n=6)	0,26 (0,22; 0,28) (n=6)	0,23 (0,20; 0,27) (n=6)	0,21 (0,19; 0,26) (n=6)
Дослідна група 2 Крововтрата	0,27 (0,22; 0,30) (n=6)	0,29 (0,23; 0,30) (n=6)	0,31* (0,28; 0,31) (n=6)	0,28* (0,27; 0,29) (n=6)	0,25 (0,23; 0,26) (n=6)
Дослідна група 3 Ішемія-реперфузія+ крововтрата	0,28 (0,25; 0,31) (n=6)	0,34* (0,32; 0,36) (n=6)	0,25 (0,24; 0,29) (n=6)	0,26 (0,23; 0,28) (n=6)	0,25 (0,23; 0,27) (n=6)
p_{1-2}	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
p_{1-3}	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05
p_{2-3}	>0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05

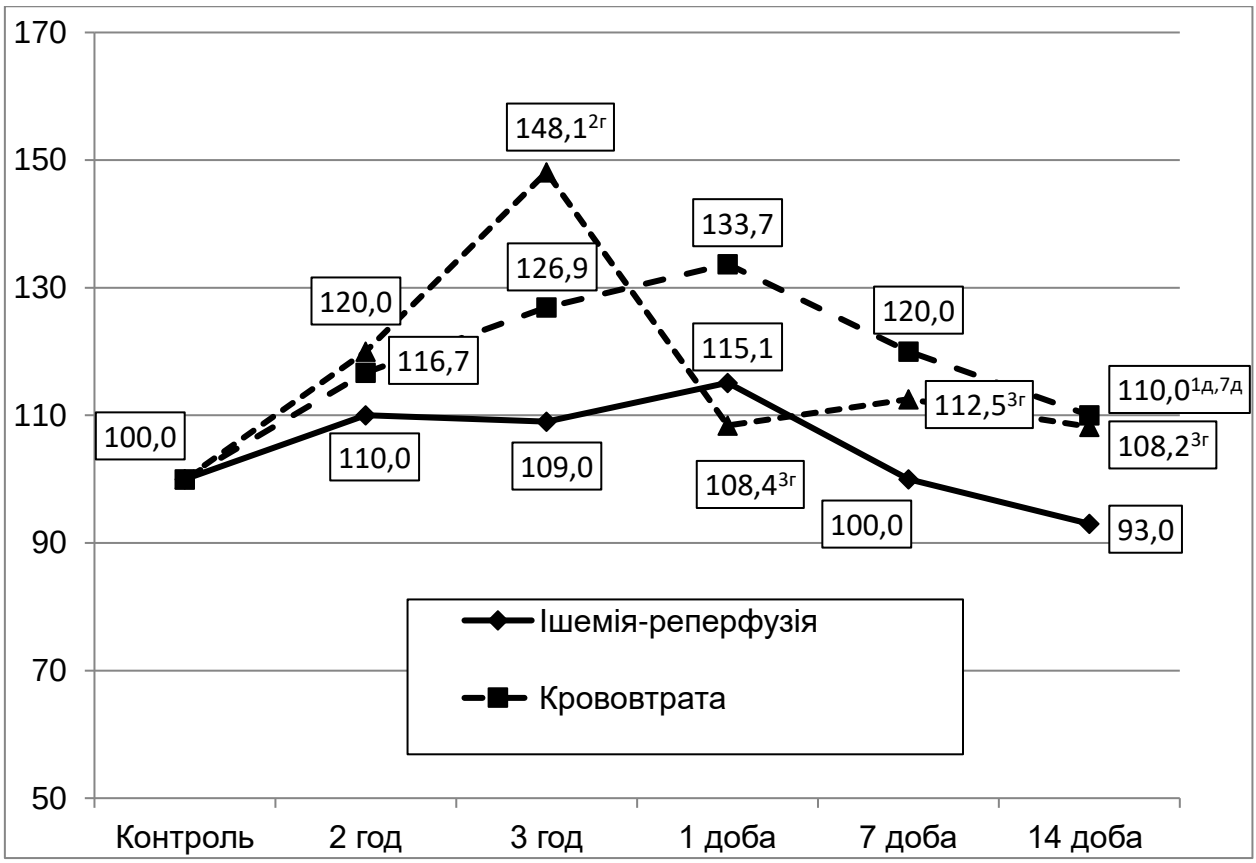

Рисунок 4.8 – Динаміка вмісту холестеролу в жовчі (у відсотках до рівня контролю) після гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки

Після моделювання гострої крововтрати (дослідна група 2) вміст холестеролу в жовчі зростав і через 1 і 7 діб ставав істотно більшим, ніж у контролі (відповідно на 33,7 і 20,0 %, $p<0,05$). Через 14 діб показник знижувався, досягав рівня контрольної групи ($p>0,05$) і був вірогідно меншим, ніж через 1 і 7 діб спостереження ($p<0,05$). У дослідній групі 3 (гостра крововтрата у поєднанні з ішемією-реперфузією кінцівки) вміст холестеролу в жовчі вже через 3 год експерименту ставав статистично вірогідно більшим, ніж у контролі (на 48,1 %, $p<0,05$). У подальшому показник знижувався, досягав рівня контролю ($p>0,05$) і був істотно меншим, ніж через 3 год спостереження ($p<0,05$).

Порівняння дослідних груп між собою показало, що через 2 год, 1, 7 і 14 діб експерименту не відмічали статистично значущих відмінностей за

вмістом холестеролу в жовчі ($p_{1-2}>0,05$, $p_{1-3}>0,05$, $p_{2-3}>0,05$). Проте через 3 год вміст холестеролу в жовчі у дослідній групі 3 виявився істотно більшим, ніж у дослідних групах 1 і 2 (відповідно на 36,0 і 17,2 %, $p_{1-3}<0,05$, $p_{2-3}<0,05$).

Аналіз динаміки холато-холестеролового співвідношення показав (табл. 4.9, рис 4.9), що у дослідній групі 1 показник через 3 год і 1 добу реперфузійного періоду ставав статистично вірогідно меншим, ніж у контролі (відповідно на 21,9 і 21,4 %, $p<0,05$). У подальшому показник зростав і досягав рівня контрольної групи ($p>0,05$).

Таблиця 4.9 – Величина холато-холестеролового коефіцієнта (ум.од.) після гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній квартилі)

Дослідна група	Термін реперфузійного періоду				
	2 год	3 год	1 доба	7 доба	14 доба
Контроль = 7,58 (7,25; 8,20) (n=6)					
Дослідна група 1 Ішемія-реперфузія	6,76 (5,69; 7,38) (n=6)	5,92* (4,80; 6,43) (n=6)	5,96* (5,10; 7,02) (n=6)	7,58 (6,43; 8,40) (n=6)	7,66 (6,20; 9,39) (n=6)
Дослідна група 2 Крововтрата	4,23* (3,52; 5,40) (n=6)	3,61* (3,24; 5,16) (n=6)	3,58* (3,03; 4,18) (n=6)	4,58* (3,97; 4,68) (n=6)	5,92* (5,18; 6,65) (n=6)
Дослідна група 3 Ішемія-реперфузія+ крововтрата	3,70* (2,79; 4,41) (n=6)	2,40* (2,21; 2,80) (n=6)	3,08* (2,57; 3,17) (n=6)	4,72* (4,27; 5,40) (n=6)	5,18* (4,65; 5,63) (n=6)
p_{1-2}	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05	>0,05
p_{1-3}	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p_{2-3}	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05

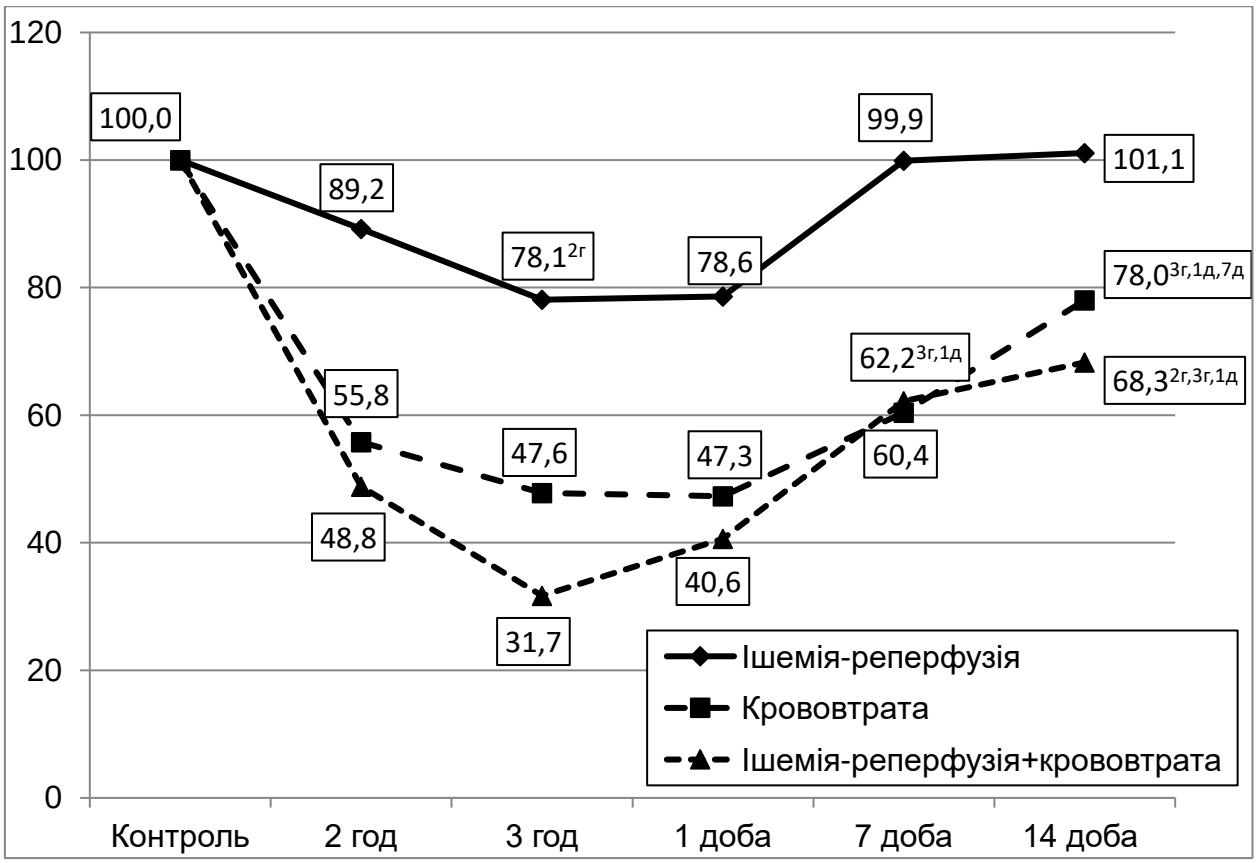

Рисунок 4.9 – Динаміка величини холато-холестеролового коефіцієнта (у відсотках до рівня контролю) після гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки

У дослідній групі 2 холато-холестеролове співвідношення у всі терміни експерименту було істотно меншим, ніж у контролі ($p<0,05$). В динамці показник до 1 доби знижувався й у подальшому зростав, причому через 14 діб ставав статистично вірогідно більшим, ніж через 3 год, 1 і 7 доби експерименту ($p<0,05$). У 3 дослідній групі динаміка холато-холестеролового співвідношення була подібною. У всі терміни спостереження показник виявився суттєво нижчим, ніж у контролі ($p<0,05$), в динаміці досягав мінімальної величини через 3 год реперфузійного періоду, через 7 і 14 діб зростав і ставав істотно більшим, ніж у попередні терміни спостереження ($p<0,05$).

Порівняння дослідних груп між собою показало, що через 2 год, 1 і 7 діб експерименту у дослідних групах 2 і 3 величина холато-холестеролового

співвідношення була статистично вірогідно меншою,ніж у дослідній групі 1 ($p_{1-2}<0,05$, $p_{1-3}<0,05$). Через 3 доби показник у дослідній групі 3 виявився істотно меншим, ніж у дослідних групах 1 і 2 (відповідно на 59,4 і 33,5 %, $p_{1-3}<0,05$, $p_{2-3}<0,05$). Через 14 діб у дослідній групі 3 показник продовжував залишатися суттєво меншим, ніж у дослідні групі 1 (на 32,4 %, $p_{1-3}<0,05$).

Таким чином, двогодинна ішемія кінцівки в реперфузійному періоду супроводжується істотним зниженням у жовчі вмісту сумарних жовчних кислот та холато-холестеролового співвідношення, який досягає мінімальної величини через 3 год – 1 добу експерименту і повертається до рівня контролю через 7 діб.

Після моделювання гострої крововтрати амплітуда порушень вмісту у жовчі сумарних жовчних кислот та холато-холестеролового співвідношення у всі терміни спостереження статистично вірогідно більша, ніж за умов ішемії-реперфузії, через 1 і 7 діб суттєво зростає вміст холестеролу.

Ускладнення гострої крововтрати ішемією-реперфузією кінцівки супроводжується сумацією їх негативного впливу на функціональний стан печінки з максимумом через 3 год – 1 добу експерименту.

За цих умов через 3 год, 1 і 14 діб вміст у жовчі сумарних жовчних кислот статистично вірогідно менший порівняно з дослідною групою, в якій моделювали саму гостру крововтрату. Відмічають зростання вмісту холестеролу в жовчі та зниження холато-холестеролового співвідношення, яке статистично значуще через 3 год експерименту.

Вміст загального білірубіну в жовчі (табл. 4.10, рис. 4.10) за умов ішемії-реперфузії кінцівки впродовж експерименту істотно не змінювався стосовно контролю ($p>0,05$) і між термінами спостереження ($p>0,05$). Після моделювання гострої крововтрати показник знижувався стосовно контролю через 3 год, 1 і 7 діб посттравматичного періоду ($p<0,05$) й досягав мінімальної величини через 1 добу, що виявилися статистично вірогідно меншим стосовно попередніх термінів спостереження ($p<0,05$). До 14 доби

показник зростав, суттєво перевищував 3 год і 1 доби спостереження ($p<0,05$) й досягав рівня контрольної групи ($p>0,05$).

Таблиця 4.10 – Вміст загального білірубіну в жовчі (мкмоль·л$^{-1}$) після гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній квартилі)

Дослідна група	Термін реперфузійного періоду				
	2 год	3 год	1 доба	7 доба	14 доба
Контроль = 102,6 (102,6; 109,1) (n=6)					
Дослідна група 1 Ішемія-реперфузія	106,9 (96,2; 111,2) (n=6)	94,8 (94,1; 109,1) (n=6)	94,8 (84,4; 102,6) (n=6)	102,6 (96,2; 109,1) (n=6)	106,9 (102,6; 111,2) (n=6)
Дослідна група 2 Крововтрата	94,8 (94,1; 102,6) (n=6)	81,2* (73,8; 90,9) (n=6)	76,8* (72,3; 90,9) (n=6)	94,1* (84,4; 94,1) (n=6)	98,4 (94,1; 102,6) (n=6)
Дослідна група 3 Ішемія-реперфузія+ крововтрата	87,7* (81,2; 100,5) (n=6)	76,8* (72,3; 81,2) (n=6)	76,8* (72,3; 81,2) (n=6)	87,7* (81,2; 94,1) (n=6)	94,1* (84,4; 100,5) (n=6)
p_{1-2}	>0,05	<0,05	>0,05	<0,05	>0,05
p_{1-3}	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p_{2-3}	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

За умов поєднання ішемії-реперфузії кінцівки та крововтрати показник у всі терміни спостереження ставав статистично вірогідно меншим від рівня контролю ($p<0,05$). Показник досягав мінімальної величини через 2 год й залишався на такому рівні до 7 доби, а далі зростав, істотно перевищуючи 3 год і 1 доби експерименту ($p<0,05$).

Порівняння дослідних груп між собою показало, що через 2 год експерименту не відмічали істотних відмінностей за вмістом загального білірубіну в жовчі ($p_{1-2}>0,5$; $p_{1-3}>0,05$; $p_{2-3}>0,05$). Разом з тим, через 3 год і 7 діб експерименту показник виявився істотно меншим за умов гострої

крововтрати та її поєднання з ішемією-реперфузією кінцівки ($p_{1-2}<0,05$; $p_{1-3}<0,05$). Через 1 і 14 діб показник максимально знижувався у групі тварин з поєднанням ішемії-реперфузії кінцівки та гострої крововтрати ($p_{1-3}<0,05$).

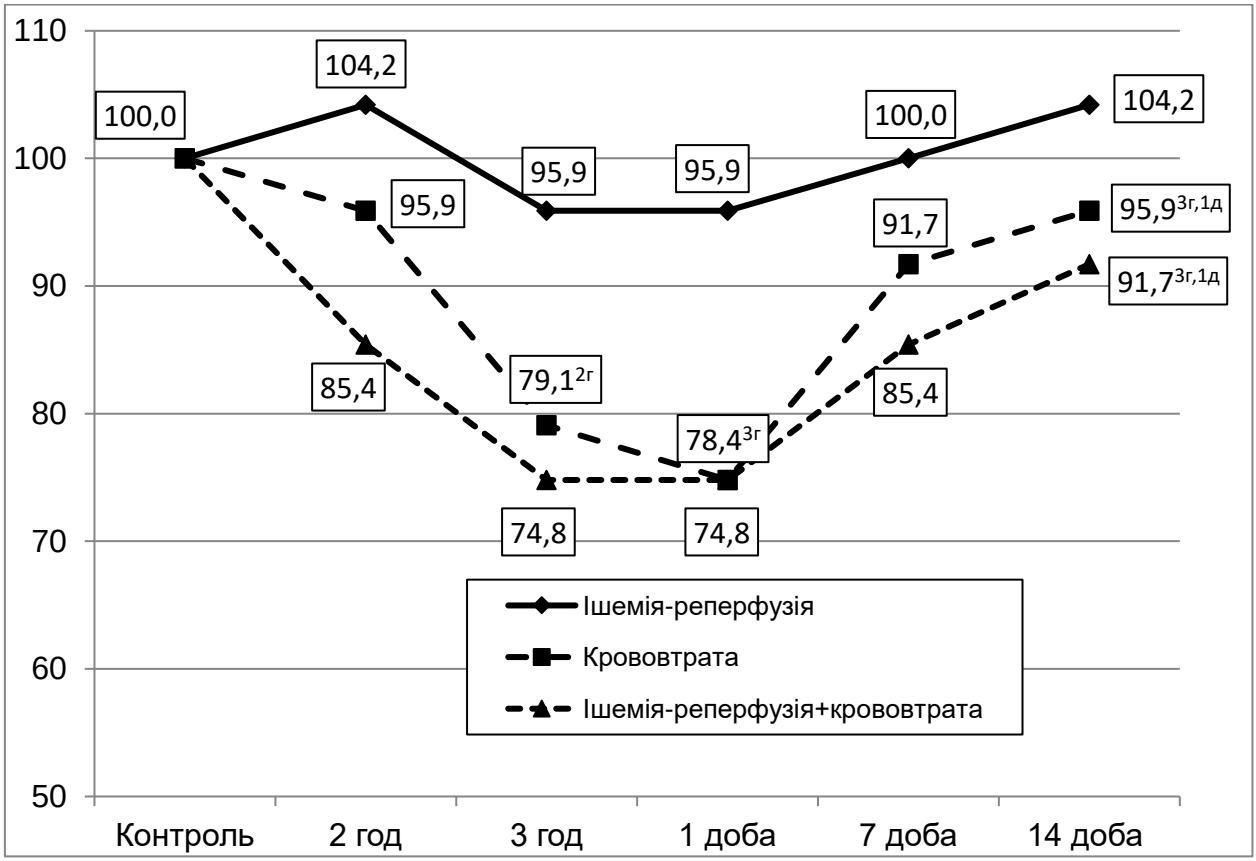

Рисунок 4.10 – Динаміка вмісту загального білірубіну жовчі (у відсотках до рівня контролю) після гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки

У свою чергу вміст кон'югованого білірубіну в жовчі (табл. 4.11, рис. 4.11) під впливом лише ішемії-реперфузії кінцівки порівняно з контролем через 3 год і 1 добу істотно знижувався (відповідно на 23,1 і 17,2 %, $p<0,05$). В динаміці показник досягав мінімальної величини через 3 год, залишався на такому ж рівні до 7 доби й до 14 зростав. В цей термі показник був статистично вірогідно більшим порівняно з 3 год і 1 добою експерименту ($p<0,05$).

Таблиця 4.11 – Вміст кон'югованого білірубіну в жовчі (мкмоль·л$^{-1}$) після гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній квартилі)

Дослідна група	Термін реперфузійного періоду				
	2 год	3 год	1 доба	7 доба	14 доба
Контроль = 72,3 (63,0; 72,3) (n=6)					
Дослідна група 1 Ішемія-реперфузія	66,1 (59,8; 72,3) (n=6)	55,6* (51,3; 59,9) (n=6)	59,9* (53,4; 59,9) (n=6)	59,9 (59,9; 69,2) (n=6)	76,8 (62,9; 81,2) (n=6)
Дослідна група 2 Крововтрата	55,6* (51,3; 59,8) (n=6)	45,7* (40,1; 51,3) (n=6)	40,1* (32,2; 48,5) (n=6)	51,3* (42,9; 51,3) (n=6)	59,9* (53,5; 59,9) (n=6)
Дослідна група 3 Ішемія-реперфузія+ крововтрата	51,3* (42,9; 51,3) (n=6)	40,1* (32,2; 48,5) (n=6)	40,1* (32,2; 40,1) (n=6)	45,7* (40,1; 51,3) (n=6)	55,6* (51,3; 59,8) (n=6)
p_{1-2}	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p_{1-3}	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p_{2-3}	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

У дослідній групі 2 за умов гострої крововтрати вміст у жовчі кон'югованого білірубіну статистично вірогідно був меншим у всі терміни спостереження ($p<0,05$). Показник досягав мінімуму через 1 добу (на 44,5 % порівняно з контролем, $p<0,05$), що було також істотно меншим, порівняно з попередніми термінами спостереження ($p<0,05$). До 14 доби показник зростав. Хоча в цей термін показник не досягав рівня контролю, він ставав істотно більшим порівняно з 3 год, 1 і 7 добами спостереження ($p<0,05$).

Аналогічно показник виявився статистично вірогідно меншим від контролю й у дослідній групі 3 за умов поєднання ішемії-реперфузії кінцівки та гострої крововтрати ($p<0,05$). Показник теж досягав мінімуму через 1 добу

й до 14 доби зростав, істотно перевищуючи 3 год і 1 добу експерименту ($p<0,05$).

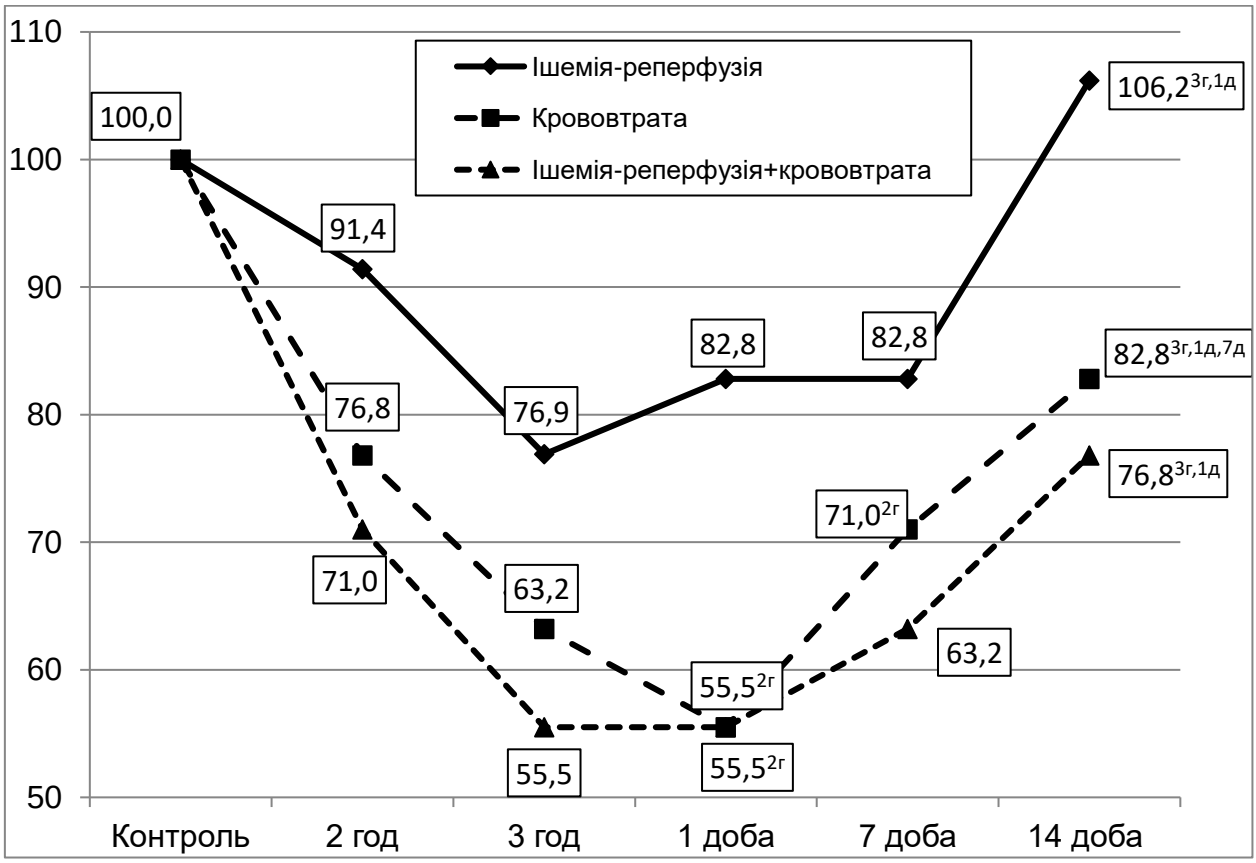

Рисунок 4.11 – Динаміка вмісту кон'югованого білірубіну жовчі (у відсотках до рівня контролю) після гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки

Порівняння дослідних груп між собою показало, що через 2 і 3 год показник був істотно меншим у дослідній групі 3, в якій моделювали ішемію-реперфузію кінцівки та гостру крововтрати порівняно з дослідною групою 1 (відповідно на 22,4 і 27,9 %, $p_{1-3}<0,05$).

Через 1, 7 і 14 діб експерименту показник у дослідних групах 2 і 3 виявився статистично вірогідно меншим, ніж у дослідній групі 1 ($p_{1-2}<0,05$; $p_{1-3}<0,05$).

Таким чином, за умов моделювання лише ішемії-реперфузії кінцівки відмічають порушення показників жовчоутворювальної функції печінки, що

проявляється істотним зниженням вмісту сумарних жовчних кислот через 3 год експерименту, через 3 год і 1 добу – холато-холестролового співвідношення та кон'югованого білірубну.

За умов моделювання гострої крововтрати порушення були значно виразніші. У всі терміни спостереження статистично вірогідно порівняно з контролем знижується вміст сумарних жовчних кислот, холато-холестеролове співвідношення та вміст кон'югованого. Показники досягали мінімуму через 1 добу й до 14 доби нормалізувалися.

За умов поєднання ішемії-реперфузії кінцівки та гострої крововтрати порушення ставали ще більшими. Більшість досліджуваних показників у цій групі статистично вірогідно менші порівняно з контролем у всі терміни спостереження.

Порівняння дослідних груп між собою показало, що порушення показників жовчоутворювальної функції печінки явно більші за умов гострої крововтрати та її ускладнення ішемією-реперфузією кінцівки порівняно із групою, в якій моделювали лише ішемію-реперфузію кінцівки. Водночас вміст сумарних жовчних кислот через 3 год, 1 і 14 діб та холато-холестероловий коефіцієнт через 3 год виявилися статистично вірогідно менші у дослідній групі 3 порівняно з іншими дослідними групами.

4.5 Динаміка швидкості жовчовиділення

Дослідження показали (табл. 4.12, рис. 4.12), що у дослідній групі 1, в якій моделювали ішемію-реперфузію кінцівки, через 2 год реперфузії швидкість жовчовиділення порівняно з контрольною групою практично не змінювалася. Проте через 3 год реперфузійного періоду показник знижувався і ставав на 22,7 % меншим порівняно з контролем ($p<0,05$) та на 19,1 % порівняно з 2 год спостереження ($p<0,05$) й залишався на такому ж рівні до 1 доби експерименту. Через 7 діб швидкість жовчовиділення зростала й була статистично вірогідно більшою, порівняно з попередніми термінами

спостереження (p<0,05), проте залишалася істотно меншою, ніж у контролі (p<0,05). Через 14 діб показник ще більше зростав й досягав рівня контрольної групи (p>0,05).

Таблиця 4.12 – Швидкість жовчовиділення (мл·год$^{-1}$·кг$^{-1}$) після гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній квартилі)

Дослідна група	Термін реперфузійного періоду				
	2 год	3 год	1 доба	7 доба	14 доба
Контроль = 2,25 (2,19; 2,32) (n=6)					
Дослідна група 1 Ішемія-реперфузія	2,15 (2,06; 2,19) (n=6)	1,74^{*г} (1,72; 1,76) (n=6)	1,83^{*г} (1,81; 1,93) (n=6)	2,09* (2,06; 2,16) (n=6)	2,32 (2,24; 2,47) (n=6)
Дослідна група 2 Крововтрата	1,98* (1,85; 2,07) (n=6)	1,51* (1,41; 1,60) (n=6)	1,58* (1,46; 1,64) (n=6)	1,83* (1,74; 1,93) (n=6)	1,95* (1,90; 2,03) (n=6)
Дослідна група 3 Ішемія-реперфузія+ крововтрата	1,84* (1,82; 1,96) (n=6)	1,46* (1,44; 1,48) (n=6)	1,29* (1,19; 1,38) (n=6)	1,58* (1,50; 1,69) (n=6)	1,63* (1,56; 1,77) (n=6)
p_{1-2}	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p_{1-3}	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p_{2-3}	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05

За умов гострої крововтрати (дослідна група 2) швидкість жовчовиділення вже через 2 год реперфузії була істотно меншою, ніж у контролі (на 12,0 %, p<0,05). Через 3 год показник ставав ще меншим: на 32,9 % порівняно з контролем (p<0,05) та на 23,3 % порівняно з попереднім терміном спостереження (p<0,05). Через 1 добу швидкість жовчовиділення залишалася на рівні 3 год (p>0,05) і на 29,8 % була меншою, ніж у контролі. У подальшому показник зростав, проте до 14 доби не досягав рівня контролю і виявився на 13,3 % меншим (p<0,05).

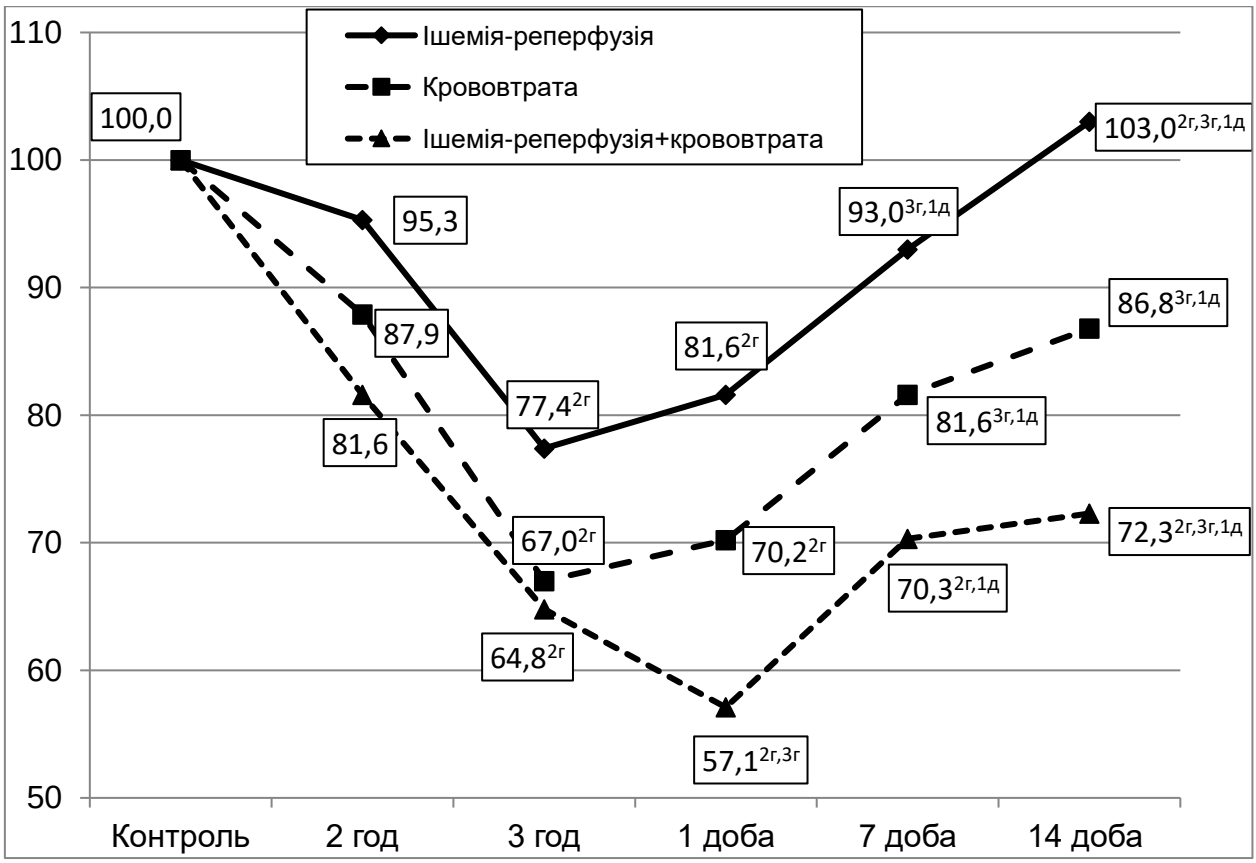

Рисунок 4.12 – Динаміка швидкості жовчовиділення (у відсотках до рівня контролю) після гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки

За умов поєднання гострої крововтрати з ішемією-реперфузією кінцівки (дослідна група 3) швидкість жовчовиділення через 2 год була на 18,2 % меншою, ніж у контролі ($p<0,05$). Через 3 год експерименту показник знижувався ще більше – на 20,6 % порівняно з попереднім терміном спостереження ($p<0,05$) й на 35,1 % – порівняно з контролем ($p<0,05$). Через 1 добу показник досягав мінімальної величини. Порівняно з контролем знижувався на 42,7 % ($p<0,05$) й був статистично вірогідно меншим, ніж у попередні терміни спостереження ($p<0,05$). Далі до 7 доби показник зростав (на 22,5 % порівняно з попереднім терміном спостереження, $p<0,05$) й залишався на такому ж рівні до 14 доби.

Порівняння дослідних груп між собою показало, що через 2 год експерименту в дослідній групі 3 швидкість жовчовиділення виявилася

істотно меншою, ніж у дослідній групі 1 (на 14,4 %, $p_{2-3}<0,05$). Через 3 год показник був статистично вірогідно нижчим у дослідних групах 2 і 3 порівняно з дослідною групою 1 (відповідно на 13,2 %, $p_{1-2}<0,05$ та на 16,1 %, $p_{1-3}<0,05$). Через 1, 7 і 14 діб експерименту показник у дослідній групі 3 був статистично вірогідно нижчим, ніж у дослідних групах 1 і 2 ($p_{1-3}<0,05$, $p_{2-3}<0,05$) та істотно меншим у дослідній групі 2 порівняно з дослідною групою 1 ($p<_{1-2}<0,05$).

Таким чином, швидкість жовчовиділення після моделювання ішемії-реперфузії кінцівки порівняно з контролем знижувалася з досягненням статистично значущого мінімуму через 3 год – 1 добу експерименту ($p<0,05$). До 14 доби показник зростав і досягав рівня контролю. За умов моделювання гострої крововтрати показники у всі терміни спостереження були істотно меншим, ніж у контролі, з досягненням мінімуму через 1 добу, що в'явилося статистично вірогідно меншим, ніж після моделювання лише ішемії-реперфузії кінцівки. Поєднане моделювання гострої крововтрати та ішемії-реперфузії кінцівки супроводжувалося найбільшим зниженням досліджуваних показників. Швидкість жовчовиділення ставала статистично вірогідно меншою, порівняно з групою, в якій моделювали лише гостру крововтрату, через 1, 7 та 14 діб експерименту.

4.6 Динаміка показників поглинально-видільної та глікогенсинтезувальної функцій печінки

Як видно з табл. 4.13 і рис. 4.13, тривалість виділення бромсульфалеїну з жовчю за умов ішемії-реперфузії кінцівки теж зростала, що виявилося статистично вірогідно більшим порівняно з контролем через 3 год та 1 добу експерименту (відповідно на 21,4 та 23,8 %, $p<0,05$). В подальшому показник знижувався й через 7 та 14 діб істотно не відрізнявся від рівня контролю ($p>0,05$).

Таблиця 4.13 – Тривалість виділення бромсульфалеїну з жовчю (хв) після гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній квартилі)

Дослідна група	Термін реперфузійного періоду				
	2 год	3 год	1 доба	7 доба	14 доба
Контроль = 42,00 (38,50; 45,50) (n=6)					
Дослідна група 1 Ішемія-реперфузія	45,00 (43,25; 46,75) (n=6)	51,00* (50,25; 52,50) (n=6)	52,00* (50,25; 54,50) (n=6)	44,00 (42,50; 47,00) (n=6)	39,00 (36,50; 43,00) (n=6)
Дослідна група 2 Крововтрата	53,00* (52,00; 55,50) (n=6)	57,00* (55,25; 59,50) (n=6)	62,00* (60,50; 63,50) (n=6)	56,00* (53,00; 57,50) (n=6)	53,00* (49,00; 54,00) (n=6)
Дослідна група 3 Ішемія-реперфузія+ крововтрата	57,00* (56,00; 61,00) (n=6)	62,50* (60,50; 63,75) (n=6)	67,00* (64,50; 71,00) (n=6)	60,00* (57,00; 61,50) (n=6)	54,00* (53,25; 57,00) (n=6)
p_{1-2}	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p_{1-3}	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p_{2-3}	>0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05

Моделювання гострої крововтрати призвело до більшого зростання тривалості виділення бромсульфалеїну з жовчю, що виявилося статистично значущим порівняно з контролем у всі терміни спостереження ($p<0,05$). Показник досягав максимуму через 1 добу (на 47,6 %, $p<0,05$) й до 14 доби знижувався. В цей термін показник продовжував залишатися на 26,2 % більшим, ніж у контролі ($p<0,05$) та порівняно з 3 год та 1 добою експерименту ($p<0,05$).

Моделювання додаткової ішемії-реперфузії кінцівки за умов гострої крововтрати супроводжувалося ще більшим зростанням тривалості виділення бромсульфалеїну з жовчю. Показник у всі терміни спостереження перевищував контрольну групу ($p<0,05$), досягав максимуму через 1 добу (на 59,5 %, $p<0,05$) й до 14 доби знижувався, не досягаючи контролю, й на 28,6 %

був більшим (p<0,05). В цей термін показник також був істотно меншим, ніж через 2 і 3 год та 1 добу експерименту (p<0,05),

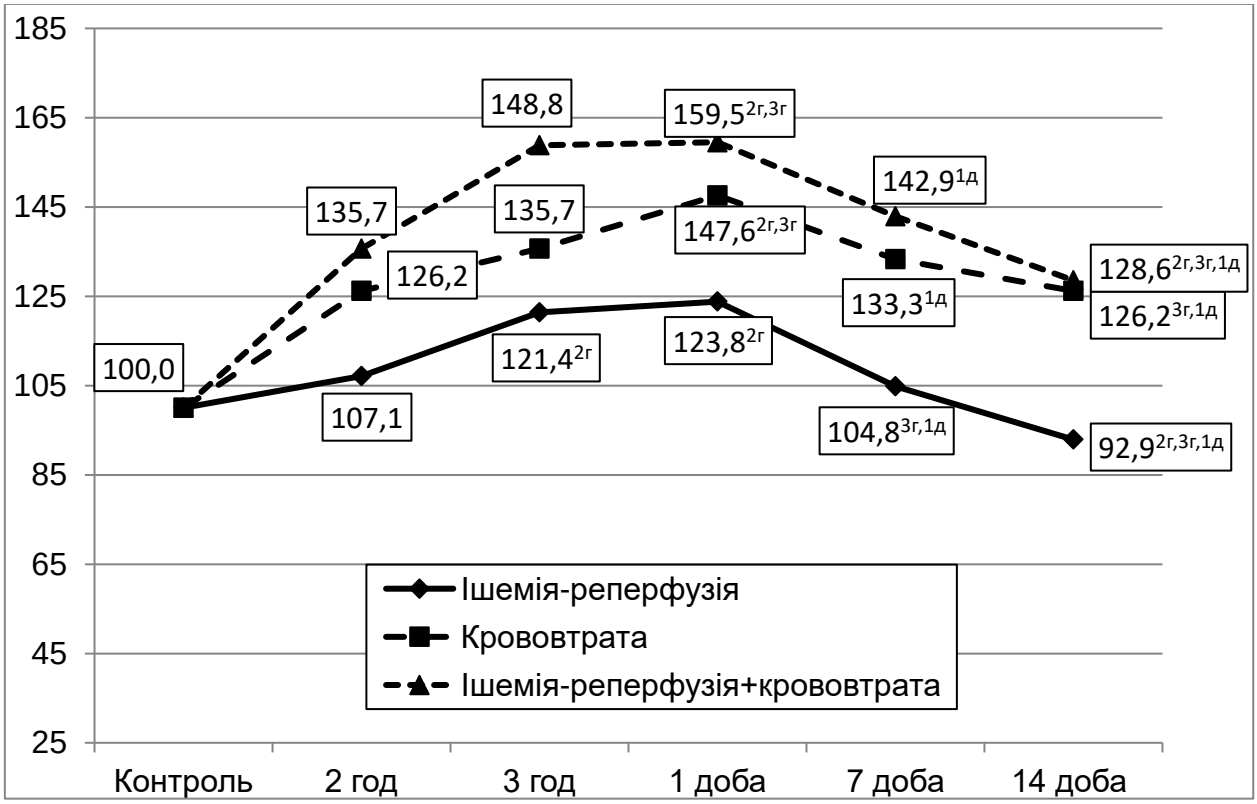

Рисунок 4.13 – Динаміка тривалості виділення бромсульфалеїну (у відсотках до рівня контролю) після гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки

Порівняння дослідних груп між собою показало, що за умов гострої крововтрати тривалість виділення бромсульфалеїну з жовчю у всі терміни спостереження були статистично вірогідно більшими, ніж у групі, в якій моделювали лише ішемію-реперфузію кінцівки (p_{1-2}<0,05). За умов гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки, показник теж істотно більший, ніж після ішемії-реперфузії кінцівки у всі терміни спостереження (p_{1-3}<0,05). Порівняно з групою, в якій моделювали лише гостру крововтрату, показник виявився статистично вірогідно більший через 3 год та 1 добу експерименту (p_{2-3}<0,05), В інші терміни істотних відмінностей між групами порівняння не спостерігали (p_{2-3}>0,05).

Аналіз глікогенсинтезувальної функції печінки показав (табл. 4.14, рис. 4.14), що після моделювання лише ішемії-реперфузії кінцівки вміст глікогену в печінці порівняно з контролем знижувався, проте результат був статистично вірогідно меншим лише через 3 год експерименту ($p<0,05$). В цей термін показник досягав мінімуму й в подальшому нормалізувався ($p>0,05$).

Таблиця 4.14 – Вміст глікогену в печінці ($г \cdot кг^{-1}$) після гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній квартилі)

Дослідна група	Термін реперфузійного періоду				
	2 год	3 год	1 доба	7 доба	14 доба
Контроль = 24,8 (24,1; 25,5) (n=6)					
Дослідна група 1 Ішемія-реперфузія	22,9 (21,4; 24,8) (n=6)	22,5* (22,2; 23,0) (n=6)	23,6 (22,9; 24,0) (n=6)	24,2 (23,7; 25,8) (n=6)	24,3 (23,5; 24,9) (n=6)
Дослідна група 2 Крововтрата	20,9* (20,4; 21,2) (n=6)	20,0* (19,0; 20,6) (n=6)	19,3* (18,4; 19,7) (n=6)	20,5* (20,3; 20,9) (n=6)	22,4* (21,0; 23,0) (n=6)
Дослідна група 3 Ішемія-реперфузія+ крововтрата	20,1* (19,5; 21,5) (n=6)	18,4* (17,8; 19,1) (n=6)	17,9* (17,8; 18,1) (n=6)	19,3* (18,8; 20,1) (n=6)	21,7* (21,3; 22,8) (n=6)
p_{1-2}	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p_{1-3}	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p_{2-3}	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	>0,05

Показник досягав мінімальної величини через 1 добу (на 37,0 %, $p<0,05$) й в подальшому зростав, не досягаючи рівня контролю через 14 діб. В цей термін показник був меншим від рівня контролю на 9,7 % ($p<0,05$).

За умов моделювання гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки, вміст глікогену в печінці також у всі терміни

порівняно з контролем був статистично вірогідно меншим, ніж у контролі ($p<0,05$), досягав мінімальної величини через 1 добу експерименту (на 27,8 %, $p<0,05$) й до 14 доби зростав, не досягаючи рівня контролю, й на 12,5 % був більшим ($p<0,05$).

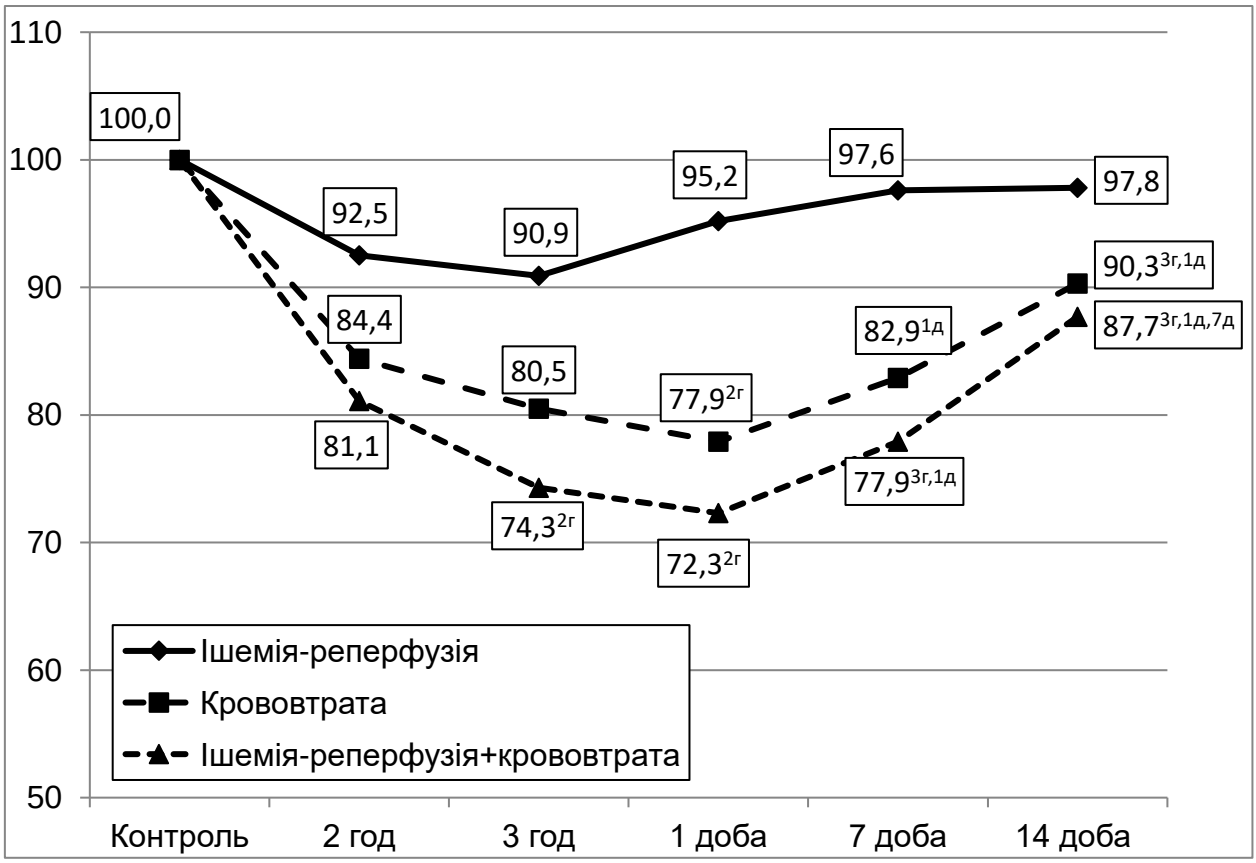

Рисунок 4.14 – Динаміка вмісту глікогену (у відсотках до рівня контролю) після гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки

За умов моделювання гострої крововтрати, вміст глікогену в печінці порівняно з контролем статистично вірогідно знижувався у всі терміни спостереження ($p<0,05$).

Порівняння дослідних груп між собою показало, що за умов гострої крововтрати вміст глікогену в печінці виявився статистично вірогідно меншим, ніж у групі, в якій моделювали лише ішемію-реперфузію кінцівки ($p_{1-2}<0,05$). Додаткове ускладнення гострої крововтрати ішемією-реперфузією

кінцівки супроводжувалося більшим зниженням вмісту глікогену в печінці, що через 1 і 7 діб було статистично вірогідним ($p_{2-3}<0,05$).

Таким чином, за умов моделювання ішемії-реперфузії кінцівки порівняно з контролем знижується тривалість початку виділення бромсульфалеїну та тривалість виділення бромсульфалеїну з жовчю через 3 год та 1 добу експерименту та знижується вміст глікогену в печінці через 3 год експерименту. За цих умов показники досягають мінімуму через 3 год експерименту. Моделювання гострої крововтрати супроводжувалося більшим порушенням показників поглинально-видільної функції печінки та зниженням вмісту глікогену в печінці порівняно з ішемією-реперфузією кінцівки у всі термін спостереження. У всі терміни експерименту показник був статистично вірогідно меншим, ніж у контролі та групі тварин, яким моделювали ішемію-реперфузію кінцівки. Показник досягав мінімуму через 1 добу експерименту, а далі до 14 доби зростав, не досягаючи рівня контролю. Поєднання гострої крововтрати та ішемії-реперфузії кінцівки супроводжується більшим порушенням досліджуваних показників. У всі терміни спостереження вони статистично вірогідно відрізняються порівняно з контролем й досягають максимальних порушень через 1 добу експерименту. Порівняно з дослідною групою, в якій моделювали лише гостру крововтрату, тривалість початку виділення бромсульфалеїну виявилася істотно більшою через 7 і 14 діб експерименту, тривалість виділення бромсульфалеїну – через 3 год і 1 добу експерименту, вміст глікогену в печінці меншим через 1 добу експерименту.

4.7 Структурні порушення печінки під впливом двогодинної ішемії кінцівки та гострої крововтрати в динаміці репефузійного періоду

4.7.1 Структура печінки контрольних тварин. Гістологічне дослідження

печінки контрольних тварин встановило звичайну структуру печінкової часточки (рис. 4.15).

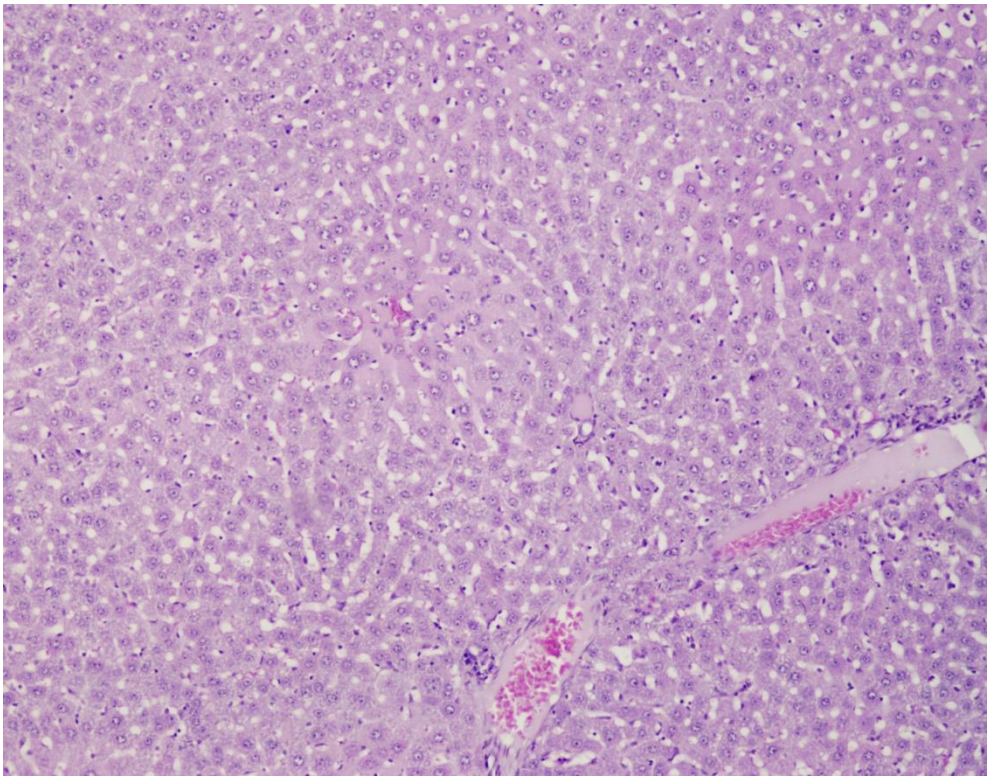

Рисунок 4.15 – Структура печінки інтактної тварини. Забарвлення гематоксиліном та еозином. × 200

Часточкова будова та балкова організація гепатоцитів були не порушені. Окремі центральні вени були дещо розширеними, проте вільними від еритроцитів. Структура переважної більшості гепатоцитів однотипна, контури клітин чіткі, міжклітинні зв’язки збережені. Цитоплазма гомогенна насичена, еозинофільна, в окремих клітин вона містила дрібнозернисті включення. Основна маса ядер клітин з чіткими контурами. Синусоїди візуалізувались по всій величині часточки, містили поодинокі макрофаги. Портальні тракти незначно розширювались, в основному за рахунок вогнищевої периваскулярної лімфо- та гістіоцитарної інфільтрації

4.7.2 Структурні зміни печінки при ішемії-реперфузії кінцівки. Гістологічним дослідженням печінки через 1 добу експерименту встановлено помірне збільшення кровонаповнення центральних вен із незначними застійними явищами, дрібновогнищеве розширення синусоїдів із значною кількістю макрофагів (рис. 4.16).

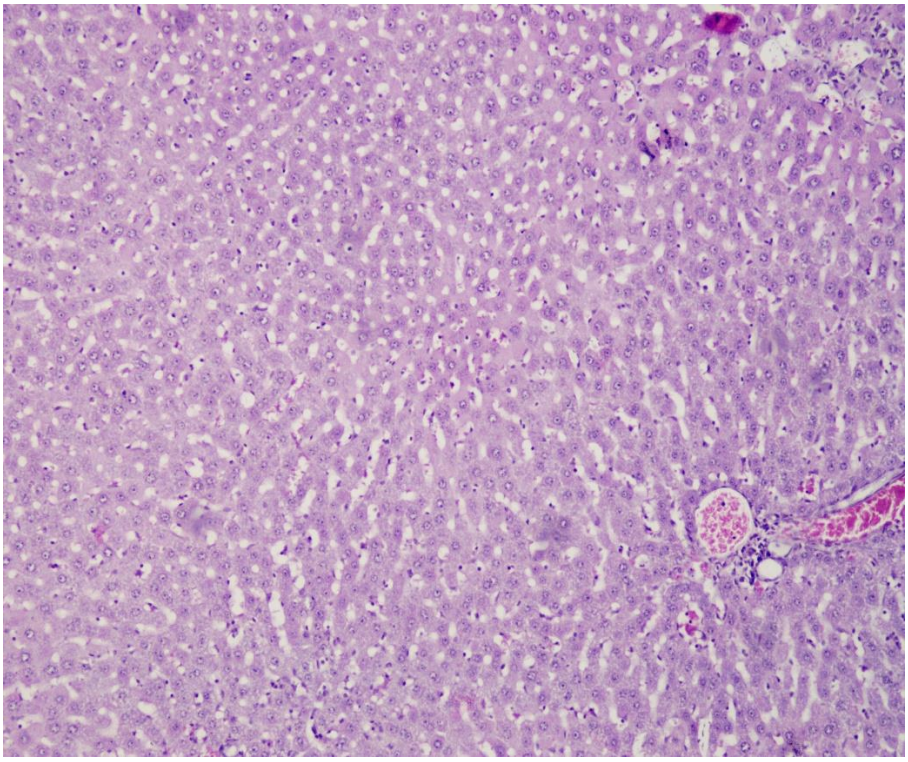

Рисунок 4.16 – Печінка через 1 добу після ішемії-реперфузії кінцівки. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Помірне повнокров'я судин портальних трактів × 100

Балкова організація гепатоцитів залишалась збереженою. Гепатоцити переважно перипортальних трактів із ознаками дрібновогнищевої гіаліново-крапельної дистрофії. Центральні вени дещо розширювались та були повнокровними. Клітини центролобулярних зон та середньої третини часточки зазнавали мінімальних змін. Ядра візуалізувались у переважної більшості гепатоцитів.

Судини портальних трактів розширювались і були повнокровними. Периваскулярний набряк та лімфо-гістіоцитарна інфільтрація була незначною.

Дослідження печінки через 7 діб експерименту встановило часткове наростання дистрофічно-некротичних змін клітин перипортальних зон, помірне розширення синусоїдів та значне збільшення макрофагальної активності. В центролобулярних ділянках гепатоцити залишались переважно

збереженими, проте центральні вени були дещо розширеними і помірно повнокровними (рис. 4.17).

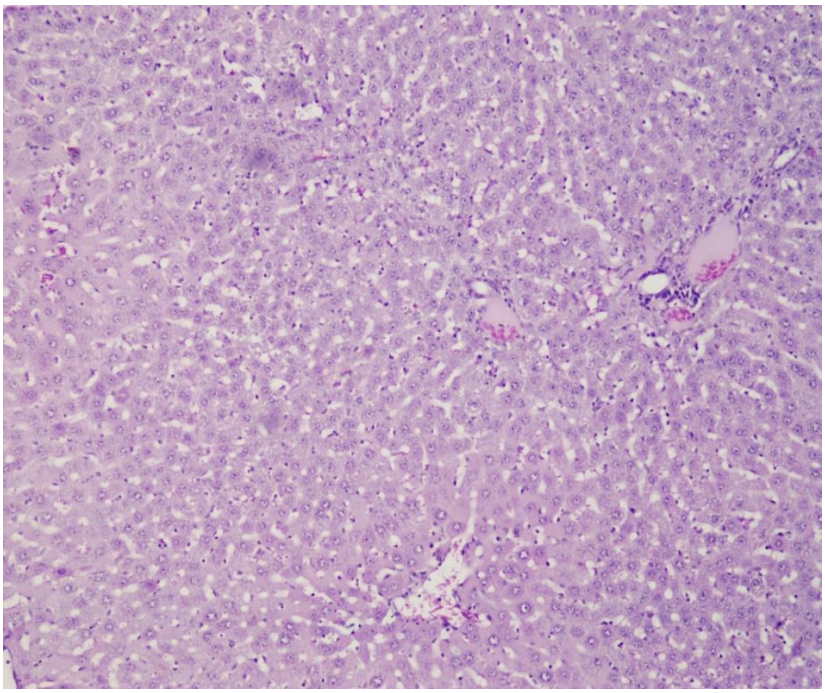

Рисунок 4.17 – Печінка через 7 добу після ішемії-реперфузії кінцівки. Виражене збільшення макрофагальної активності в просвітах синусоїдів. Забарвлення гематоксиліном та еозином. × 100.

Судини портальних трактів залишались розширеними, проте в їх просвітах спостерігалась сепарація крові. Периваскулярний набряк був незначним, лімфо-гістіоцитарна інфільтрація незначною.

Дослідження печінки через 14 діб експерименту встановило зменшення дистрофічно-некротичних проявів в клітинах перипортальних ділянок, та різке зменшення кількості макрофагів у просвітах синусоїдів. В центролобулярних ділянках гепатоцити залишались переважно збереженими, проте центральні вени залишались помірно розширеними та малокровними (рис. 4.18).

Судини портальних трактів залишались помірно розширеними та повнокровними. Периваскулярний набряк був незначним, лімфо-гістіоцитарна інфільтрація дещо зростала.

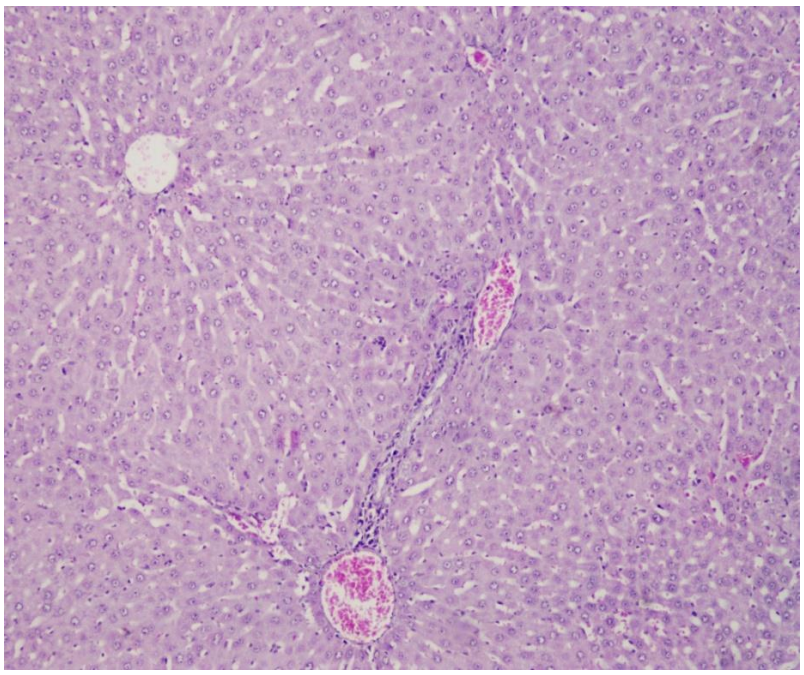

Рисунок 4.18 – Печінка через 14 діб після ішемії-реперфузії кінцівки. Забарвлення гематоксиліном та еозином. × 100

Таким чином при ішемії-реперфузії кінцівки у ранні періоди експерименту виникають дистрофічні зміни в гепатоцитах переважно перипортальних ділянок уже із 1 доби експерименту, до 7 доби пошкодження посилюється із більшенням макрофагальної реакці. До 14 доби відмічають часткове зменшення виявлених пошкоджень.

4.7.3 Структурні зміни печінки при гострій крововтраті. При моделюванні гострої крововтрати через 1 добу гістологічне дослідження печінки встановлено помірне розширення центральних вен із незначною кількістю еритроцитів в їх просвітах, незначне розширення синусоїдів із помірною кількістю макрофагів та поодинокими еритроцитами. Балкова організація гепатоцитів практично не змінювалась. Усі клітини містили добре контуровані ядра. Цитоплазма гепатоцитів дещо просвітлювалась, проте дистрофічні зміни були мінімальними. Міжклітинні контакти залишались збереженими (рис. 4.19).

Судини портальних трактів не розширювались, периваскулярний набряк не виявлявся, лімфо-гістіоцитарна інфільтрація була мінімальною.

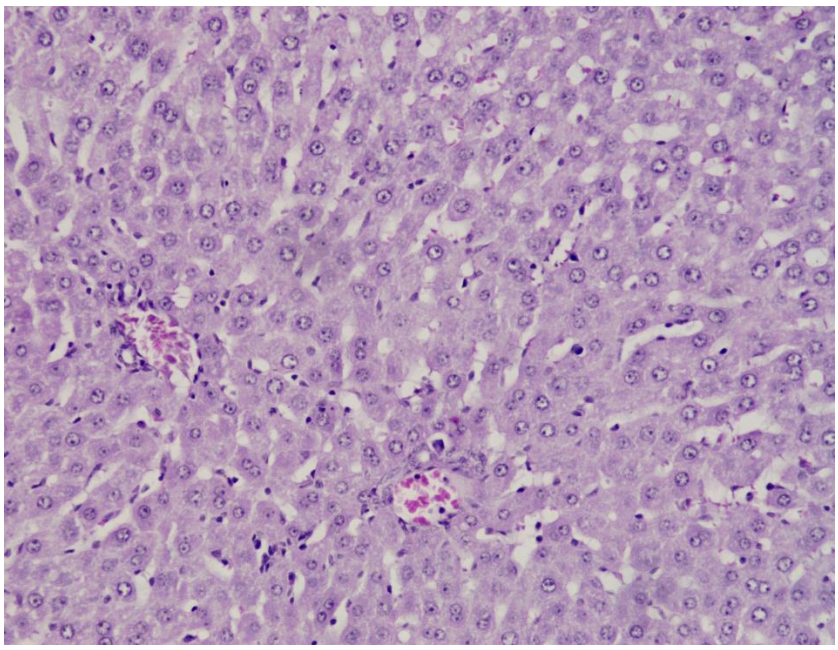

Рисунок 4.19 – Печінка через 1 добу після гострої крововтрати. Забарвлення гематоксиліном та еозином. × 200

Гістологічне дослідження печінки через 7 діб після моделювання гострої крововтрати встановило, що застійні явища продовжували наростати. Центральні вени залишались розширеними та повнокровними, просвіти синусоїдів дещо зменшувались, проте містили помірну кількість еритроцитів та макрофагів. Балкова організація гепатоцитів порушувалась. В значної кількості клітин виявлялись виражені зміни ядер – каріопікноз, каріорексис. Цитоплазма ставала зернистою, неоднорідною, містила гіаліноподібні включення. Контури клітини ставали нечіткими, розмитими, мембрани у окремих пошкоджувались, міжклітинні контакти порушувались (рис. 4.20). Такі прояви свідчать про наростання дистрофічних та дистрофічно-некротичних змін.

Судини портальних трактів помірно розширювались, периваскулярний набряк був незначним, периваскулярна лімфо-гістіоцитарна інфільтрація залишалась помірною.

Гістологічне дослідження печінки через 14 діб після гострої крововтрати встановило, що центральні вени в переважної більшості полів зору залишались розширеними, проте малокровними. Просвіти синусоїдів

переважно візуалізувались, містили поодинокі еритроцити та макрофаги. Балкова організація гепатоцитів відновлювалась. Центролобулярні клітини залишались пошкодженими, із вираженими ознаками гідропічної дистрофії.

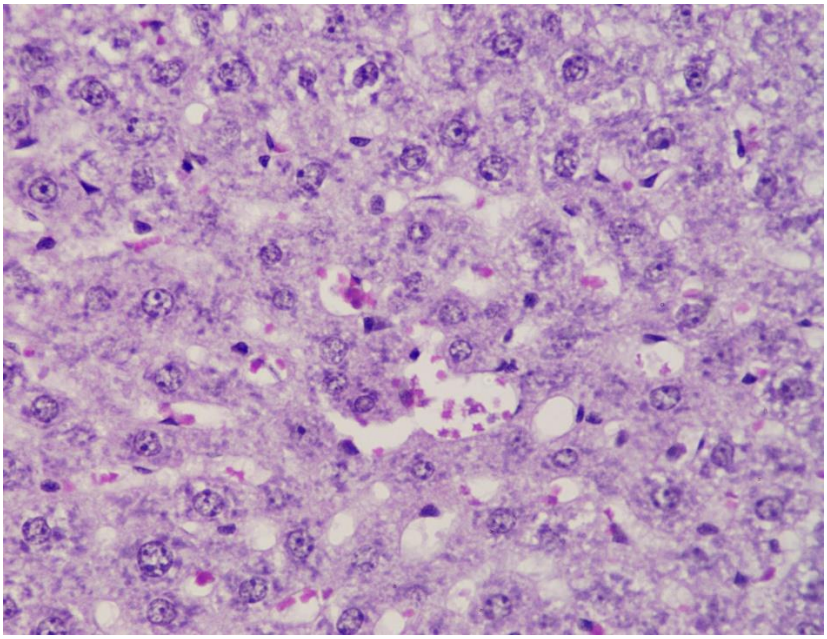

Рисунок 4.20 – Печінка через 7 діб після гострої крововтрати. Дистрофічно-некротичні зміни гепатоцитів. Забарвлення гематоксиліном та еозином. × 200

У прилеглих гепатоцитах спостерігались явища посиленої регенерації, про що свідчить збільшення кількості двоядерних клітин. Цитоплазма переважної більшості клітин ставала більш насиченою, однорідною, контури клітини ставали чіткими, міжклітинні контакти відновлювались (рис. 4.21). Ядра із мінімальними змінами спостерігались у переважної більшості клітин.

Судини портальних трактів залишались дещо розширеними, помірно повнокровними, периваскулярний набряк не візуалізувався, пераваскулярна лімфо-гістіоцитарна інфільтрація залишалась помірною.

Таким чином, при гострій крововтраті у ранні періоди уже через 1 добу прогресували застійні явища у центральних венах із повнокров’ям синусоїдів, які поглиблювались до 7 доби і проявлялись наростанням дистрофічних змін в гепатоцитах. Через 14 діб максимальні зміни візуалізувались в гепатоцитах навколо центральних вен, проте в інших ділянках спостерігалось посилення регенерації.

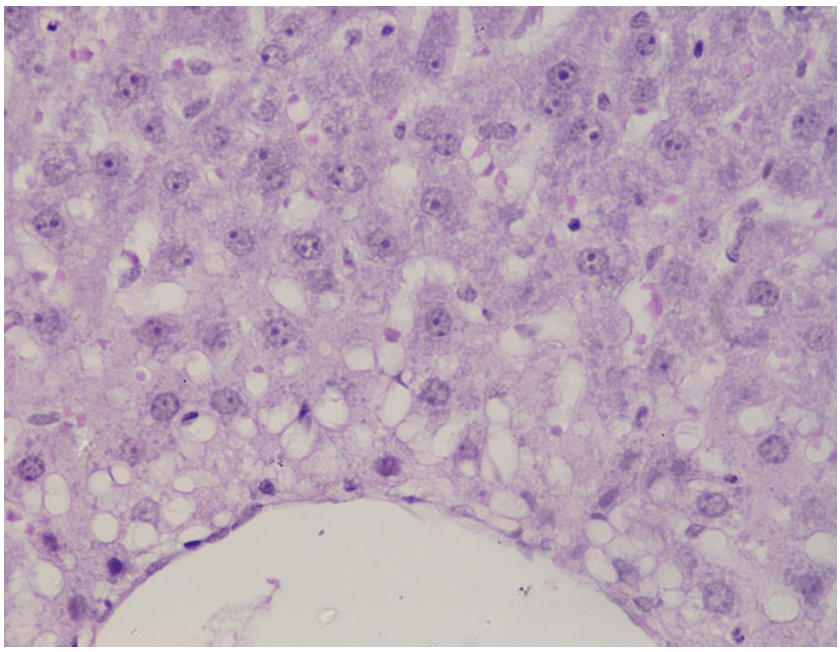

Рисунок 4.21 – Печінка через 14 діб після гострої крововтрати. Дистрофічні зміни центролобуляриних гепатоцитів, збільшення кількості двоядерних герпатоцитів. Забарвлення гематоксиніном та еозином. × 200

4.7.4 Структурні зміни печінки при гострій крововтраті, ускладненій ішемією-реперфузією кінцівки. Через 1 добу експерименту зміни в печінці проявлялись незначним порушенням часточкової будови та порушенням балкової організації (рис. 4.22).

Цитоплазма переважної частини клітин значно просвітлювалась, контури практично не візуалізувались, їх мембрани частково пошкоджувались, міжклітинні контакти порушувались. Ядра в значної частини клітин просвітлювались; в більшості ядер спостерігалась конденсація хроматину на окремі грудочки. В просвітах синусоїдів виявлялась значна частина макро- та мікрофагів.

Площа портальних трактів незначно збільшувались переважно за рахунок повнокров’я судин та незначної лімфо-гістіоцитарної інфільтрації. Периваскулярний набряк не візуалізувався.

Через 7 діб експерименту в печінці спостерігали наростання структурних змін переважно в ділянках перипортальних трактів та середньої третини часточки, які проявлялись порушенням балкової організації (рис. 4.23).

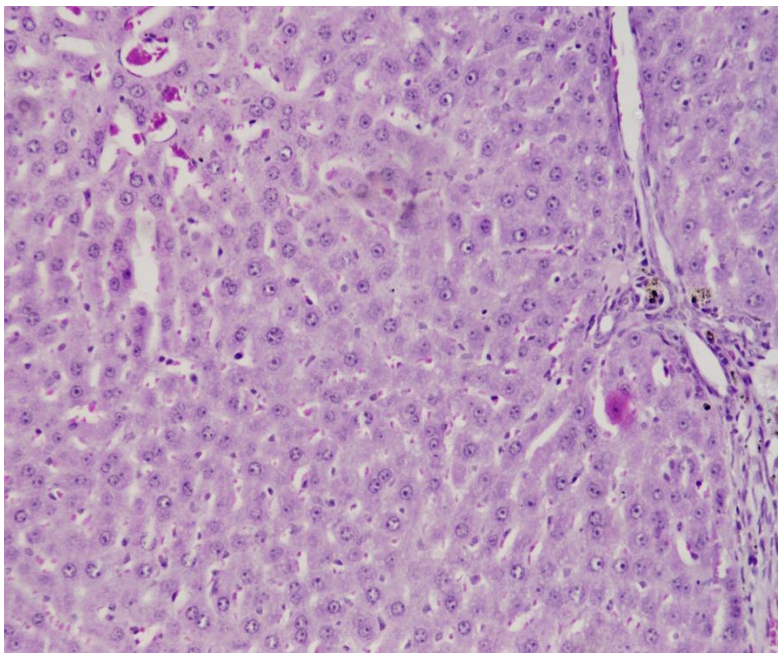

Рисунок 4.22 – Печінка через 1 добу після гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки. Виражене ушкодження ядер клітин значної частини гепатоцитів. Забарвлення гематоксиліном та еозином. × 200

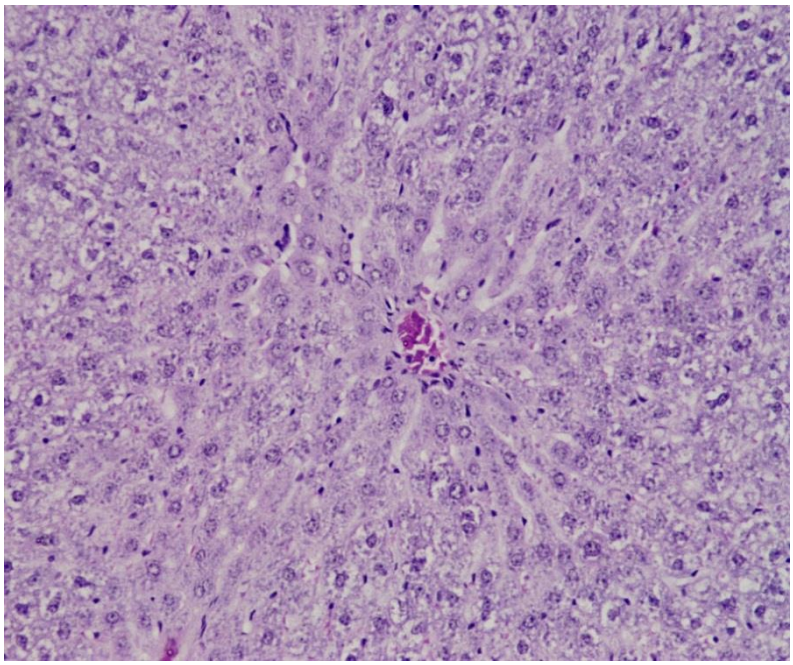

Рисунок 4.23 – Печінка через 7 діб після гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки. Наростання дистрофічно-некротичних змін в перипортальних ділянках. Забарвлення гематоксиліном та еозином. × 200

Цитоплазма гепатоцитів у цих ділянках містила значну кількість вакуольних включень, які деформували клітини, що свідчить про прояви

гідропічної дистрофії. Контури клітин різко змінювались, їх мембрани залишались пошкодженими, міжклітинні контакти практично не візуалізувались. Ядра значної частини клітин перебували в стадії каріопікнозу та каріорексису. В просвітах синусоїдів виявлялась значна частина макро- та мікрофагів. В центролобулярних гепатоцитах візуалізувались окремі ділянки збереженої балкової організації.

Площа портальних трактів залишалась помірно збільшеною переважно за рахунок незначного повнокров'я судин та незначної лімфо-гістіоцитарної інфільтрації. Периваскулярний набряк не візуалізувався.

Через 14 діб експерименту виражені структурні зміни проявлялись по всій величині часточки (рис. 4.24).

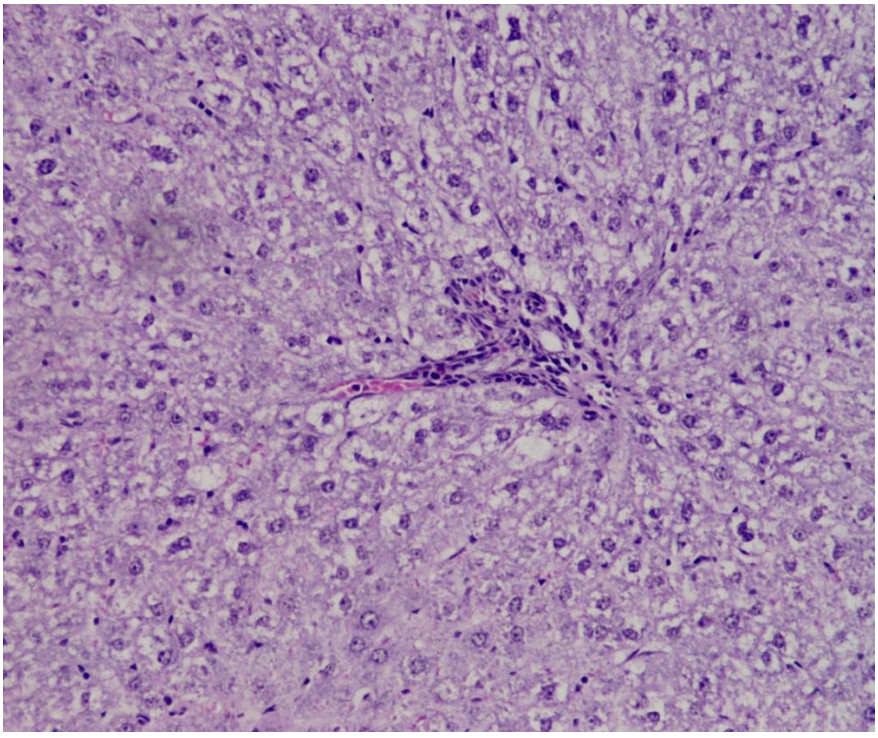

Рисунок 4.24 – Печінка через 14 діб після гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки. Дистрофічно-некротичні зміни гепатоцитів по всій величині часточки. Забарвлення гематоксиліном та еозином. × 200

Центральні вени розширювались незначно, містили невелику кількість еритроцитів. Просвіти синусоїдів практично не візуалізувались. Балкова організація гепатоцитів порушувалась. Контури переважної більшості

гепатоцитів змінювались, цитоплазма містила гіаліноподібні та гідропічні включення. Мембрани значної частини клітин пошкожувались, ядра перебували на різних стадіях некрозу. Регенеративна активність проявлялась слабо.

Площа портальних трактів залишалась помірно збільшеною переважно за рахунок вогнищевого повнокров'я судин та незначної лімфо-гістіоцитарної інфільтрації. Периваскулярний набряк не візуалізувався.

Таким чином, при ішемії-реперфузії кінцівки та гострій крововтраті у ранні періоди структурні зміни проявляли уже із 1 доби експерименту і продовжували наростати протягом усього досліджуваного періоду.

На основі проведених досліджень були зроблені наступні проміжні висновки:

1. За умов моделювання гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки вміст у печінці ТБК-активних продуктів ПОЛ зростає з максимумом через 1 добу, й до 14 доби знижується не досягаючи рівня контролю. В усі терміни спостереження показник статистично вірогідно перевищував дослідні групи, в яких моделювали лише ішемію-реперфузію кінцівки або гостру крововтрату.

2 Після моделювання гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки, відмічають зменшення активності СОД та каталази в печінці. Через 1, 7 і 14 діб показники статистично вірогідно менші порівняно з групою з гострою крововтратою.

3. За умов гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки, суттєво зростає активність АлАТ і АсАТ, яка у всі терміни спостереження перевищує контрольну та інші дослідні групи.

4. За умов поєднання ішемії-реперфузії кінцівки та гострої крововтрати виявлено порушення показників жовчутворювальної функції печінки. Більшість досліджуваних показників у цій групі суттєво менші кінцівки порівняно із групою, в якій моделювали лише ішемію-реперфузію кінцівки.

5. Поєднане моделювання гострої крововтрати та ішемії-реперфузії кінцівки супроводжувалося найбільшим зниженням швидкості жовчовиділення. Через 1, 7 та 14 діб експерименту показник ставав

статистично вірогідно меншим, порівняно з групою, в якій моделювали лише гостру крововтрату,

6. Поєднання гострої крововтрати та ішемії-реперфузії кінцівки супроводжується більшим порушенням поглинально-видільної та глікогенсинтезувальної функцій печінки. У всі терміни спостереження вони статистично вірогідно відрізняються порівняно з контролем й досягають максимальних порушень через 1 добу експерименту.

7. При моделюванні гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки структурні зміни виникали вже з 1 доби експерименту і продовжували наростати протягом усього досліджуваного періоду.

Наведені в розділі результати опубліковано у наукових працях автора [21, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 39, 121, 123, 126, 214, 218, 238].

РОЗДІЛ 5
ВПЛИВ ПЕРЕЛОМУ НИЖНЬОЇ ЩЕЛЕПИ НА БІОХІМІЧНІ, ФУНКЦІОНАЛЬНІ ТА СТРУКТУРІН ПОРУШЕННЯ ПЕЧІНКИ ПІД ВПЛИВОМ ДВОГОДИННОЇ ІШЕМІЇ КІНЦІВКИ, ГОСТРОЇ КРОВОВТРАТИ В ДИНАМІЦІ РЕПЕФУЗІЙНОГО ПЕРІОДУ ТА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЇХ КОРЕКЦІЇ КАРБАЦЕТАМОМ

5.1 Динаміка вмісту в печінці ТБК-активних продуктів пероксидного окиснення ліпідів, супероксиддисмтуазної та каталазної активності

Як видно з табл. 5.1, моделювання перелому нижньої щелепи на тлі гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки (дослідна група 5), супроводжувалося зростанням активності процесів ліпідної пероксидації в печінці, що, порівняно з контролем, виявили на основі статистично вірогідного збільшення вмісту в печінці ТБК-активних продуктів ПОЛ у всі терміни спостереження ($p<0,05$). В динаміці показник досягав максимальних порушень через 1 і 7 діб. В ці терміни показник перевищував контроль у 4,00 та 3,79 раза ($p<0,05$) та був істотно більшим порівняно з попередніми термінами спостереження ($p<0,05$).

Таблиця 5.1 – Вплив перелому нижньої щелепи на вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ у печінці (мкмоль·кг$^{-1}$) після гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній квартилі)

Дослідна група	Термін реперфузійного періоду				
	2 год	3 год	1 доба	7 доба	14 доба
1	2	3	4	5	6
Контроль = 2,39 (2,33; 2,47) (n=6)					
Дослідна група 3 Ішемія-реперфузія+ крововтрата	4,74* (4,63; 5,11) (n=6)	7,02^{*2г} (6,85; 7,22) (n=6)	8,27^{*2г,3г} (8,03; 8,45) (n=6)	7,12^{*2г,1д} (6,77; 7,61) (n=6)	5,00^{*3г,1д,7д} (4,71; 5,20) (n=6)

Продовження таблиці 5.1

1	2	3	4	5	6
Дослідна група 5 Ішемія-реперфузія+ крововтрата+ перелом щелепи	4,89* (4,69; 5,37) (n=10)	7,48*2г (7,32; 7,64) (n=9)	9,56*2г,3г (8,96; 9,99) (n=7)	9,06*2г,3г (8,81; 9,57) (n=7)	6,07*2г,3г,1д,7д (5,91; 6,36) (n=6)
p	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

Примітка. Тут і в інших таблицях розділу 5: * – відмінності стосовно контрольної групи статистично вірогідні ($p<0,05$); p_{1-2} – вірогідність відмінностей між дослідними групами 1 і 2; p_{1-3} – вірогідність відмінностей між дослідними групами 1 і 3; p_{2-3} – вірогідність відмінностей між дослідними групами 2 і 3; 2г,3г,1д,7д – відмінності стосовно відповідно 2 і 3 год, а також 1 і 7 діб експерименту статистично вірогідні ($p<0,05$).

В подальшому – через 14 діб вміст у печінці ТБК-активних продуктів ПОЛ знижувався і ставав суттєво меншим, ніж через 3 год, 1 і 7 доби спостереження ($p<0,05$), проте залишався у 2,54 раза більшим, ніж у контролі ($p<0,05$).

Порівняно з тваринами, яким моделювали лише гостру крововтрату та ішемію-реперфузію кінцівки (дослідна група 3), додаткова травма нижньої щелепи супроводжувалася статистично вірогідно більшим зростанням вмісту ТБК-активних продуктів в печінці, починаючи з 3 год експерименту ($p<0,05$). Найбільші порушення виникали через 1, 7 і 14 діб спостереження (відповідно на 15,6, 27,2 і 21,4 %, $p<0,05$).

За цих експериментальних умов відмічали зниження активності ферментативної ланки антиоксидантного захисту, про що свідчило зниження активності СОД і каталази в печінці. Як видно з табл. 5.2, моделювання гострої крововтрати та ішемії-реперфузії кінцівки у поєднанні з переломом нижньої щелепи через 2 год експерименту порівняно з контролем викликало зниження активності СОД на 39,5 %, через 3 год – на 64,1 %, через 1 добу – на 74,1 %, через 7 діб – на 70,3 % через 14 діб – на 61,0 % ($p<0,05$).

В динаміці показник досягав мінімуму через 1 і 7 діб експерименту й був істотно меншим, порівняно з попередніми термінами спостереження

(p<0,05). Через 14 діб показник зростав й був суттєво більшим, порівняно з 2 год, 1 і 7 добами експерименту (p<0,05).

Таблиця 5.2 – Вплив перелому нижньої щелепи на активність СОД у печінці (ум.од.·мг$^{-1}$) після гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній квартилі)

Дослідна група	Термін реперфузійного періоду				
	2 год	3 год	1 доба	7 доба	14 доба
Контроль = 0,209 (0,197; 0,220) (n=6)					
Дослідна група 3 Ішемія-реперфузія+ крововтрата	0,140* (0,133; 0,150) (n=6)	0,108*2г (0,103; 0,114) (n=6)	0,070*2г,3г (0,066; 0,077) (n=6)	0,068*2г,3г (0,066; 0,075) (n=6)	0,072*2г,3г (0,059; 0,085) (n=6)
Дослідна група 5 Ішемія-реперфузія+ крововтрата+ перелом щелепи	0,127* (0,118; 0,143) (n=10)	0,096*2г (0,088; 0,108) (n=9)	0,050*2г,3г (0,046; 0,059) (n=7)	0,062*2г,3г (0,052; 0,069) (n=7)	0,082*2г,1д,7д (0,074; 0,087) (n=6)
p	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05

Порівняння дослідних груп показало, що у всі терміни спостереження активність СОД у печінці була меншою у тварин з гострою крововтратою та ішемією-реперфузією кінцівки, яким додатково моделювали перелом нижньої щелепи, проте результат виявився статистично значущим через 1 добу (на 28,6 %, p<0,05).

У свою чергу активність каталази (табл. 5.3) у дослідній групі 5 теж у всі терміни була істотно меншою ніж у контролі (p<0,05). Показник досягав мінімальної величини теж 1 і 7 діб посттравматичного періоду й був на 71,9 і 67,1 % меншим від контролю відповідно (p<0,05).

Додатковий перелом нижньої щелепи теж супроводжувався більшим зниженням активності каталази, порівняно з групою, в якій моделювали лише гостру крововтрату та ішемію-реперфузію кінцівки, проте результат був статистично вірогідним через 1 і 7 доби експерименту (відповідно на 22,0 і 19,7 %, p<0,05).

Таблиця 5.3 – Вплив перелому нижньої щелепи на активність каталази в печінці (мккат·мг$^{-1}$) після гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній квартилі)

Дослідна група	Термін реперфузійного періоду				
	2 год	3 год	1 доба	7 доба	14 доба
Контроль = 0,645 (0,606; 0,663) (n=6)					
Дослідна група 3 Ішемія-реперфузія+ крововтрата	0,496* (0,448; 0,513) (n=6)	0,325^{*2г} (0,312; 0,329) (n=6)	0,232^{*2г,3г} (0,212; 0,245) (n=6)	0,264^{*2г,3г} (0,234; 0,289) (n=6)	0,281^{*2г,3г,1д} (0,265; 0,295) (n=6)
Дослідна група 5 Ішемія-реперфузія+ крововтрата+ перелом щелепи	0,465* (0,441; 0,485) (n=10)	0,296^{*2г} (0,278; 0,312) (n=9)	0,181^{*2г,3г} (0,163; 0,197) (n=7)	0,212^{*2г,3г} (0,192; 0,219) (n=7)	0,244* (0,243; 0,283) (n=6)
p	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	>0,05

Наведена динаміка показників ПОЛ та антиоксидантного захисту в дослідній групі 5 порівняно з контролем супроводжувалася статистично значущим зниженням величини АПІ (табл. 5.4) з мінімумом через 1 і 7 діб експерименту (відповідно на 92,9 і 93,6 %, $p<0,05$). Через 14 діб показник зростав, ставав істотно більшим, порівняно з 2 год, 1 і 7 добами спостереження ($p<0,05$), проте залишався на 84,3 % меншим від контролю ($p<0,05$).

Порівняння дослідних груп показало, що за умов додаткового перелому щелепи, величина АПІ виявилася через 3 год, 7 і 14 доби меншою, ніж у групі тварин, яким моделювали гостру крововтрату та ішемію-реперфузію кінцівки (відповідно на 12,3, 41,6 і 31,3 % ($p<0,05$).

Таким чином, додаткове моделювання перелому нижньої щелепи сприяє більшому зростанню в печінці інтенсивності процесів ліпідної пероксидації зі зниженням активності СОД та каталази порівняно з групою, в якій моделювали лише гостру крововтрату та ішемію-реперфузію кінцівки. За цих умов відмічали зміщення антиоксидантно-прооксидантного балансу в

бік домінування прооксидантних механізмів. Максимум порушень наставав через 1 і 7 діб спостереження.

Таблиця 5.4 – Вплив перелому нижньої щелепи на величину АПІ печінки (ум.од.) після гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній квартилі)

Дослідна група	Термін реперфузійного періоду				
	2 год	3 год	1 доба	7 доба	14 доба
Контроль = 25,14 (22,11; 27,73) (n=6)					
Дослідна група 3 Ішемія-реперфузія+ крововтрата	9,65* (9,31; 10,20) (n=6)	4,57*2г (4,51; 4,65) (n=6)	2,81*2г,3г (2,74; 2,94) (n=6)	3,61*2г,3г,1д (3,42; 4,02) (n=6)	5,71*2г,3г,1д,7д (5,14; 6,70) (n=6)
Дослідна група 5 Ішемія-реперфузія+ крововтрата+ перелом щелепи	8,92* (8,36; 10,34) (n=10)	3,99*2г (3,79; 4,46) (n=9)	1,78*2г,3г (1,61; 2,30) (n=7)	2,11*2г,3г (1,62; 2,34) (n=7)	3,92*2г,1д,7д (3,62; 4,95) (n=6)
p	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

5.2 Динаміка активності маркерів цитолізу сироватки крові

Аналіз динаміки активності АлАТ в сироватці крові показав (табл. 5.5), що під впливом перелому нижньої щелепи, гострої крововтрати та ішемії-реперфузії кінцівки порівняно з контролем відмічали зростання величини досліджуваного показника у всі терміни спостереження з максимумом через 1 і 7 діб спостереження (у 2,78 і 2,49 раза, $p<0,05$). До 14 доби величина показника знижувалася порівняно з попередніми термінами спостереження, проте залишалася у 2,16 раза більшою, ніж у контролі ($p<0,05$).

Порівняння дослідних груп між собою показало, що активність АлАТ в сироватці крові у дослідній групі 5 через 1, 7 і 14 діб була статистично вірогідно більшою порівняно з дослідною групою 3 (відповідно на 25,6, 25,0 і 29,1 %, $p<0,05$).

Таблиця 5.5 – Вплив перелому нижньої щелепи на активність АлАТ сироватки крові (Од·л$^{-1}$) після гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній квартилі)

Дослідна група	Термін реперфузійного періоду				
	2 год	3 год	1 доба	7 доба	14 доба
Контроль = 86,3 (77,5; 87,9) (n=6)					
Дослідна група 3 Ішемія-реперфузія+ крововтрата	116,5* (103,1; 119,4) (n=6)	140,5^{*2г} (134,4; 160,0) (n=6)	191,3^{*2г,3г} (172,4; 197,1) (n=6)	171,7^{*2г,3г} (155,4; 180,0) (n=6)	144,4^{*2г,1д,7д} (139,9; 152,2) (n=6)
Дослідна група 5 Ішемія-реперфузія+ крововтрата+ перелом щелепи	128,2* (113,4; 142,8) (n=10)	165,2* (144,2; 178,2) (n=9)	240,2^{*2г,3г} (228,4; 266,7) (n=7)	214,6^{*2г,3г} (196,5; 220,8) (n=7)	186,4^{*2г,1д,7д} (173,1; 192,6) (n=6)
p	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05

У свою чергу активність АсАТ сироватки крові за умов моделювання перелому нижньої щелепи (табл. 5.6), гострої крововтрати та ішемії-реперфузії кінцівки теж виявилася статистично вірогідно більшою, ніж у контролі у всі терміни посттравматичного періоду ($p<0,05$).

Таблиця 5.6 – Вплив перелому нижньої щелепи на активність АсАТ сироватки крові (Од·л$^{-1}$) після гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній квартилі)

Дослідна група	Термін реперфузійного періоду				
	2 год	3 год	1 доба	7 доба	14 доба
1	2	3	4	5	6
Контроль = 114,9 (107,1; 120,8) (n=6)					
Дослідна група 3 Ішемія-реперфузія+ крововтрата	161,0* (156,0; 167,7) (n=6)	196,1^{*2г} (185,8; 203,4) (n=6)	265,0^{*2г,3г} (234,4; 276,4) (n=6)	201,3^{*2г,1д} (185,6; 213,8) (n=6)	160,4^{*3г,1д,7д} (155,5; 167,2) (n=6)

Продовження таблиці 5.6

1	2	3	4	5	6
Дослідна група 5 Ішемія-реперфузія+ крововтрата+ перелом щелепи	170,2[*] (166,9; 181,7) (n=10)	232,2[*2г] (194,3; 256,4) (n=9)	340,2[*2г] (315,1; 347,6) (n=7)	320,2[*2г,3г] (306,2; 335,4) (n=7)	208,6[*2г,1д,7д] (202,3; 211,3) (n=6)
p	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05

Показник так само досягав максимуму через 1 і 7 діб спостереження (відповідно у 2,96 і 3,35 раза, $p<0,05$). Порівняння дослідних груп показало, що у дослідній групі 5 активність АсАТ в сироватці крові виявилася статистично вірогідно більшою порівняно з дослідною групою 3 через 1, 7 і 14 діб (відповідно на 28,4, 59,12 та 30,0 %, $p<0,05$).

Таким чином, додаткове нанесення перелому нижньої щелепи посилює інтенсивність процесів цитолізу, порівняно з моделюванням гострої крововтрати та ішемії-реперфузії кінцівки, що порівняно з контролем виявляється зростанням у сироватці крові активності маркерів цитолізу – АлАТ і АсАТ з максимумом порушень через 1 і 7 діб спостереження. Через 1, 7 і 14 діб показники статистично вірогідно більші порівняно з групою, в якій моделювали лише гостру крововтрату в поєднанні з ішемією-реперфузією кінцівки.

5.3 Динаміка біохімічного складу жовчі та швидкості жовчовиділення експериментальних тварин

Виявлені порушення процесів ліпідної пероксидації, антиоксидантного захисту та активації цитолізу в печінці за умов перелому нижньої щелепи, гострої крововтрати та ішемії-реперфузії кінцівки не могли не позначитися на функціональному стані печінки. Дослідження показали, що в цих експериментальних умовах порівняно з контролем суттєво зменшувалася концентрація сумарних жовчних кислот у жовчі (табл. 5.7) з максимумом

через 3 год, 1 і 7 діб спостереження (відповідно на 60,1, 64,5 та 62,3 %, p<0,05). До 14 доби показник зростав, ставав суттєво більшим, порівняно з попередніми термінами спостереження, проте продовжував залишатися статистично вірогідно меншим від контролю (на 35,7 %, p<0,05).

Таблиця 5.7 – Вплив перелому нижньої щелепи на вміст сумарних жовчних кислот у жовчі (г·л$^{-1}$) після гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній квартилі)

Дослідна група	Термін реперфузійного періоду				
	2 год	3 год	1 доба	7 доба	14 доба
Контроль = 1,69 (1,54; 1,78) (n=6)					
Дослідна група 3 Ішемія-реперфузія+ крововтрата	0,98* (0,90; 1,05) (n=6)	0,83* (0,75; 0,96) (n=6)	0,79*2г (0,72; 0,88) (n=6)	1,20*2г,3г,1д (1,14; 1,31) (n=6)	1,24*2г,3г,1д (1,20; 1,33) (n=6)
Дослідна група 5 Ішемія-реперфузія+ крововтрата+ перелом щелепи	0,90* (0,79; 1,05) (n=10)	0,68*2г (0,64; 0,75) (n=9)	0,60*2г (0,53; 0,64) (n=7)	0,64*2г (0,53; 0,68) (n=7)	1,09*3г,1д,7д (0,94; 1,13) (n=6)
p	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05

Порівняння дослідних груп між собою показало, що через 1, 7 і 14 діб показник у дослідній групі 5 був статистично вірогідно меншим, ніж у дослідній груп 3 (відповідно на 24,0, 46,7 та 12,1 %, p<0,05).

Вміст холестеролу в жовчі під впливом перелому нижньої щелепи та гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки, порівняно з контролем знижувався (табл. 5.8), що виявилося статистично вірогідним через 1 і 7 діб спостереження (відповідно на 30,4 і 26,1 %, p<0,05).

Порівняно з групою, в якій моделювали лише гостру крововтрату та ішемію-реперфузію кінцівки, вміст холестеролу в жовчі через 1 і 7 діб був статистично вірогідно меншим (відповідно на 36,0 та 34,6 %, p<0,05).

Таблиця 5.8 – Вплив перелому нижньої щелепи на вміст холестеролу в жовчі (г·л$^{-1}$) після гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній квартилі)

Дослідна група	Термін реперфузійного періоду				
	2 год	3 год	1 доба	7 доба	14 доба
Контроль = 0,23 (0,21; 0,25) (n=6)					
Дослідна група 3 Ішемія-реперфузія+ крововтрата	0,28 (0,25; 0,31) (n=6)	0,34* (0,32; 0,36) (n=6)	0,25 (0,24; 0,29) (n=6)	0,26^{3г} (0,23; 0,28) (n=6)	0,25^{3г} (0,23; 0,27) (n=6)
Дослідна група 5 Ішемія-реперфузія+ крововтрата+ перелом щелепи	0,20 (0,19; 0,23) (n=10)	0,21 (0,19; 0,24) (n=9)	0,16* (0,15; 0,19) (n=7)	0,17* (0,15; 0,19) (n=7)	0,20 (0,17; 0,22) (n=6)
p	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05

Внаслідок виявлених порушень вмісту в жовчі сумарних жовчних кислот та холестеролу порівняно з контролем відмічали суттєве зниження величини холато-холестеролового коефіцієнта (табл. 5.9). Через 2 год показник був меншим на 39,2 %, через 3 год – 52,0 %, через 1 добу – на 52,7 %, через 7 діб – на 55,1 %, через 14 діб – на 33,8 % ($p<0,05$). Через 3 год, 1 і 7 доби показник досягав мінімальної величини, проте у всі терміни спостереження суттєво не відрізнявся від дослідної групи 3 ($p>0,05$).

У свою чергу вміст у жовчі загального білірубіну під впливом перелому нижньої щелепи, гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки теж знижувався (табл. 5.10) й через 2 год був меншим від контролю на 19,6 %, через 3 год – на 24,0 %, через 1 добу – 21,7 %, через 7 діб – на 14,7 %, через 14 діб – на 23,6 % ($p<0,05$). В динаміці показник досягав мінімальної величини через 1 добу, проте статистично значуще не відрізнявся від інших термінів спостереження ($p>0,05$).

Таблиця 5.9 – Вплив перелому нижньої щелепи на величину холато-холестеролового коефіцієнта (ум.од.) після гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній квартилі)

Дослідна група	Термін реперфузійного періоду				
	2 год	3 год	1 доба	7 доба	14 доба
Контроль = 7,58 (7,25; 8,20) (n=6)					
Дослідна група 3 Ішемія-реперфузія+ крововтрата	3,70* (2,79; 4,41) (n=6)	2,40* (2,21; 2,80) (n=6)	3,08* (2,57; 3,17) (n=6)	4,72*3г,1д (4,27; 5,40) (n=6)	5,18*2г,3г,1д (4,65; 5,63) (n=6)
Дослідна група 5 Ішемія-реперфузія+ крововтрата+ перелом щелепи	4,61* (3,98; 5,36) (n=10)	3,64* (2,57; 3,93) (n=9)	3,59*2г (3,17; 3,71) (n=7)	3,40* (2,91; 4,44) (n=7)	5,78*3г,1д (4,36; 6,22) (n=6)
p	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Таблиця 5.10 – Вплив перелому нижньої щелепи на вміст загального білірубіну в жовчі (мкмоль·л$^{-1}$) після гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній квартилі)

Дослідна група	Термін реперфузійного періоду				
	2 год	3 год	1 доба	7 доба	14 доба
Контроль = 102,6 (102,6; 109,1) (n=6)					
Дослідна група 1 Ішемія-реперфузія+ крововтрата	87,7* (81,2; 100,5) (n=6)	76,8* (72,3; 81,2) (n=6)	76,8* (72,3; 81,2) (n=6)	87,7* (81,2; 94,1) (n=6)	94,1*3г,1д (84,4; 100,5) (n=6)
Дослідна група 2 Ішемія-реперфузія+ крововтрата+ перелом щелепи	87,7* (81,2; 94,1) (n=10)	81,2* (81,2; 90,9) (n=9)	72,3* (66,1; 81,2) (n=7)	81,2* (72,5; 87,8) (n=7)	87,6* (81,2; 94,1) (n=6)
p	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Ступінь зниження досліджуваного показника в цій групі був аналогічним, що й у групі, в якій моделювали лише гостру крововтрату та ішемію-реперфузію кінцівки в усі терміни спостереження (p>0,05).

Під впливом перелому нижньої щелепи, гострої крововтрати та ішемії-реперфузії кінцівки знижувався й вміст у жовчі кон'югованого білірубіну (табл. 5.11). Через 2 год показник ставав меншим від контролю на 29,0 %, через 3 год – на 45,5 %, через 1 добу – на 42,6 %, через 7 діб – на 45,5 % через 14 діб – на 26,8 % (p<0,05). Показник теж досягав мінімальної величини через 1 добу спостереження, проте від решти термінів спостереження істотно не відрізнявся (p>0,05).

Таблиця 5.11 – Вплив перелому нижньої щелепи на вміст кон'югованого білірубіну в жовчі (мкмоль·л$^{-1}$) після гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній квартилі)

Дослідна група	Термін реперфузійного періоду				
	2 год	3 год	1 доба	7 доба	14 доба
Контроль = 72,3 (63,0; 72,3) (n=6)					
Дослідна група 1	51,3* (42,9; 51,3) (n=6)	40,1* (32,2; 48,5) (n=6)	40,1^{*2г} (32,2; 40,1) (n=6)	45,7* (40,1; 51,3) (n=6)	55,6^{*3г,1д} (51,3; 59,8) (n=6)
Дослідна група 2 Ішемія-реперфузія+ крововтрата+ перелом щелепи	51,3* (40,1; 51,3) (n=10)	40,1* (40,1; 48,5) (n=9)	34,3* (28,5; 40,1) (n=7)	40,1* (40,1; 51,3) (n=7)	45,7* (40,1; 51,3) (n=6)
p	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Дослідження виявили, що в динаміці експерименту між дослідними групами 3 і 5 статистично значущих відмінностей не спостерігалося (p>0,05).

Аналогічно порушення відмічали й за ступенем кон'югації білірубіну (табл. 5.12). В ході експерименту в дослідній групі 5 показник ставав суттєво

меншим від контролю відповідно на 14,5, 10,9, 29,5, 20,9 та 14,6 % ($p<0,05$), досягав мінімальної величини через 1 добу, проте в усі терміни статистично вірогідно не відрізнявся від дослідної групи 3 ($p>0,05$).

Таблиця 5.12 – Вплив перелому нижньої щелепи на ступінь кон'югації білірубіну жовчі (%) після гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній квартилі)

Дослідна група	Термін реперфузійного періоду				
	2 год	3 год	1 доба	7 доба	14 доба
Контроль = 65,02 (64,00; 69,11) (n=6)					
Дослідна група 3 Ішемія-реперфузія+ крововтрата	50,00* (49,54; 59,88) (n=6)	55,46* (44,47; 61,25) (n=6)	49,38* (42,95; 53,23) (n=6)	54,99* (50,67; 57,58) (n=6)	56,77 (49,54; 63,55) (n=6)
Дослідна група 5 Ішемія-реперфузія+ крововтрата+ перелом щелепи	52,26* (49,38; 57,42) (n=10)	49,38* (49,38; 50,00) (n=9)	44,40* (36,18; 62,55) (n=7)	55,46* (49,69; 59,32) (n=7)	49,69* (49,38; 53,39) (n=6)
p	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Аналізуючи швидкість екскреції жовчі в досліджуваних експериментальних умовах (табл. 5.13), з'ясували, що під впливом перелому нижньої щелепи, гострої крововтрати та ішемії-реперфузії кінцівки, швидкість жовчовиділення в усі терміни була істотно меншою від контролю ($p<0,05$). Показник досягав мінімуму через 1 добу (на 55,6 %, $p<0,05$), в подальшому зростав, проте через 14 діб продовжував залишатися на 27,7 % меншим від контрольного рівня ($p<0,05$).

Порівняння дослідних груп між собою показало, що у дослідній групі 5 показник через 1, 7 і 14 діб виявився статистично вірогідно меншим, ніж у дослідній групі 3 (відповідно на 22,4, 18,4 та 14,1 %, $p<0,05$).

Таким чином, під впливом гострої крововтрати та ішемії-реперфузії кінцівки, ускладненої переломом нижньої щелепи відмічають більші

порушення жовчоутворювальної та жовчовидільної функцій печінки порівняно з тваринами, в яких наносили лише гостру крововтрату та ішемію-реперфузію кінцівки, що виявляють на основі статистично значущого зменшення концентрації в жовчі сумарних жовчних кислот через 1, 7 і 14 діб, холестеролу через 1 і 7 діб, та швидкості жочовиділення через 1, 7 і 14 діб.

Таблиця 5.13 – Вплив перелому нижньої щелепи на швидкість жовчовиділення (мл·год$^{-1}$·кг$^{-1}$) після гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній квартилі)

Дослідна група	Термін реперфузійного періоду				
	2 год	3 год	1 доба	7 доба	14 доба
Контроль = 2,25 (2,19; 2,32) (n=6)					
Дослідна група 3 Ішемія-реперфузія+ крововтрата	1,84* (1,82; 1,96) (n=6)	1,46^{*2г} (1,44; 1,48) (n=6)	1,29^{*2г,3г} (1,19; 1,38) (n=6)	1,58^{*2г,1д} (1,50; 1,69) (n=6)	1,63^{*2г,3г,1д} (1,56; 1,77) (n=6)
Дослідна група 5 Ішемія-реперфузія+ крововтрата+ перелом щелепи	1,88* (1,82; 1,90) (n=10)	1,37^{*2г} (1,33; 1,46) (n=9)	1,00^{*2г,3г} (0,92; 1,06) (n=7)	1,29^{*2г,1д} (1,20; 1,39) (n=7)	1,40^{*2г,1д} (1,30; 1,48) (n=6)
p	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05

5.4 Динаміка показників поглинально-видільної та глікогенсинтезувальної функцій печінки

Аналіз поглинально-видільної функції печінки під впливом перелому нижньої щелепи, гострої крововтрати та ішемії-реперфузії кінцівки, показав (табл. 5.14), що в цій дослідній групі швидкість виділення бромсульфалеїну в усі терміни спостереження виявилася статистично вірогідно більшою, ніж у контролі ($p<0,05$).

Таблиця 5.14 – Вплив перелому нижньої щелепи на тривалість виділення бромсульфалеїну з жовчю (хв) після гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній квартилі)

Дослідна група	Термін реперфузійного періоду				
	2 год	3 год	1 доба	7 доба	14 доба
Контроль = 42,00 (38,50; 45,50) (n=6)					
Дослідна група 3 Ішемія-реперфузія+ крововтрата	57,00* (56,00; 61,00) (n=6)	62,50* (60,50; 63,75) (n=6)	67,00*2г,3г (64,50; 71,00) (n=6)	60,00*1д (57,00; 61,50) (n=6)	54,00*2г,3г,1д (53,25; 57,00) (n=6)
Дослідна група 5 Ішемія-реперфузія+ крововтрата+ перелом щелепи	63,00* (60,50; 64,00) (n=10)	71,00*2г (67,00; 73,50) (n=9)	80,00*2г,3г (77,50; 84,00) (n=7)	76,50*2г (74,50; 77,75) (n=7)	66,00*1д,7д (64,50; 67,50) (n=6)
p	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

Показник досягав максимуму через 1 добу і ставав на 90,5 % більшим контрольної величини ($p<0,05$) та перевищував попередні терміни спостереження ($p<0,05$). В подальшому показник зростав, проте через 14 діб продовжував залишатися на 57,1 % більшим від контролю ($p<0,05$).

Порівняння дослідних груп між собою показало, що у дослідній групі 5 швидкість виділення бромсульфалеїну через 1, 7 і 14 діб була істотно більшою, ніж у дослідній групі 3 (відповідно на 19,4, 27,5 та 22,2 %, $p<0,05$).

У свою чергу аналіз глікогенсинтезувальної функції печінки (табл. 5.15) показав, що моделювання перелому нижньої щелепи, гострої крововтрати та ішемії-реперфузії кінцівки у всі терміни експерименту супроводжується істотним зниженням вмісту глікогену порівняно з контрольною групою ($p<0,05$).

Показник досягає мінімуму через 1 і 7 діб посттравматичного періоду й стає на 30,6 та 27,8 % меншим від контролю ($p<0,05$). До 14 доби показник зростає, проте залишається на 21,8 % меншим від контрольного рівня ($p<0,05$). Через 1,7 і 14 діб вміст глікогену в печінці суттєво менший у дослідній групі 5 порівняно з дослідною групою 3 ($p<0,05$).

Таблиця 5.15 – Вплив перелому нижньої щелепи на вміст глікогену в печінці ($г \cdot кг^{-1}$) після гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній квартилі)

Дослідна група	Термін реперфузійного періоду				
	2 год	3 год	1 доба	7 доба	14 доба
Контроль = 24,8 (24,1; 25,5) (n=6)					
Дослідна група 3 Ішемія-реперфузія+ крововтрата	20,1* (19,5; 21,5) (n=6)	18,4*2г (17,8; 19,1) (n=6)	17,9*2г (17,8; 18,1) (n=6)	19,3*3г,1д (18,8; 20,1) (n=6)	21,7*3г,1д,7д (21,3; 22,8) (n=6)
Дослідна група 5 Ішемія-реперфузія+ крововтрата+ перелом щелепи	20,3* (19,9; 20,9) (n=10)	18,1*2г (17,9; 18,2) (n=9)	17,2*2г,3г (17,0; 17,3) (n=7)	17,9*2г,3г (17,8; 18,2) (n=7)	19,4*3г,1д,7д (19,2; 19,6) (n=6)
p	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05

Таким чином, додаткове нанесення перелому нижньої щелепи за умов гострої крововтрати та ішемії-реперфузії кінцівки зумовлює поглиблення порушень поглинально-видільної та глікогенсинтезувальної функцій печінки, порівняно з тваринами, в яких моделювали лише гостру крововтрату та ішемію-реперфузію кінцівки. Це супроводжується істотним зростанням тривалості виділення бромсульфалеїну та зниженням вмісту глікогену в печінці через 1, 7 і 14 діб експерименту.

5.5 Структурні порушення печінки під впливом перелому нижньої щелепи, двогодинної ішемії кінцівки та гострої крововтрати в динаміці репефузійного періоду

Через 1 добу після моделювання складної травми в печінці спостерігались виражені прояви структурних змін. Балкова організація гепатоцитів порушувалась (рис. 5.1).

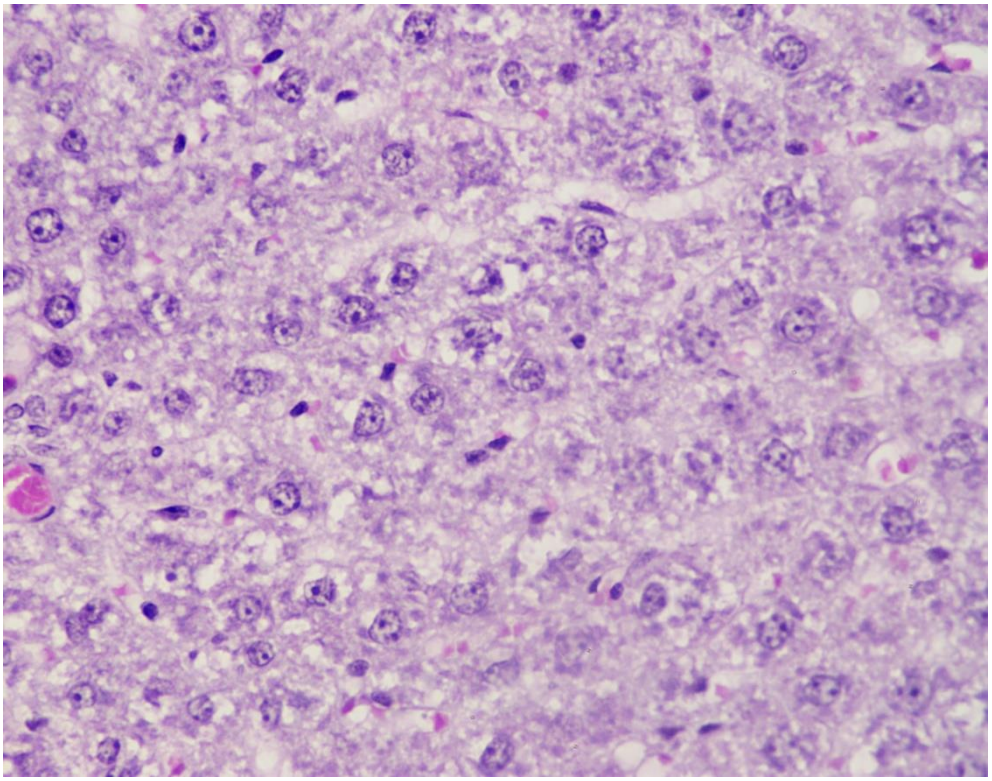

Рисунок 5.1 – Структура печінки через 1 добу після перелому нижньої щелепи, гострої крововтрати та ішемії-реперфузії кінцівки. Виражені дистрофічні зміни в гепатоцитах, порушення балкової організації. Забарвлення гематоксиліном та еозином. ×200

Синусоїди практично не візуалізувались, спостерігалось наростання застійних явищ, що проявлялось розширенням та повнокров'ям центральних вен. Цитоплазма переважної більшості гепатоцитів просвітлювалась, ставала зернистою, містила жирові включення. Міжклітинні контакти втрачались. Ядра змінювали свою форму, локалізацію, переважна більшість

зморщувались. Незначна макрофагальна інфільтрація візуалізувалась лише периваскулярно.

Через 7 діб експерименту в печінці значно зменшувалося повнокров'я центральних вен, що призвело до часткового відновлення структури гепатоцитів центролобулярних зон (рис. 5.2).

Балкова організація в цих ділянках помітно стабілізувалась. В середній третині часточок виявлялись значні прояви переважно білкової дистрофії гепатоцитів, проте помітно відновлювалась структура ядер. Балкова організація гепатоцитів в середній третині часточки та перипортальних зонах залишалась порушеною, просвіти синусоїдів не візуалізувались. Міжклітинні контакти частково відновлювались. Макрофагальна інфільтрація по ходу синусоїдів та в ділянках портальних трактів залишалась незначною.

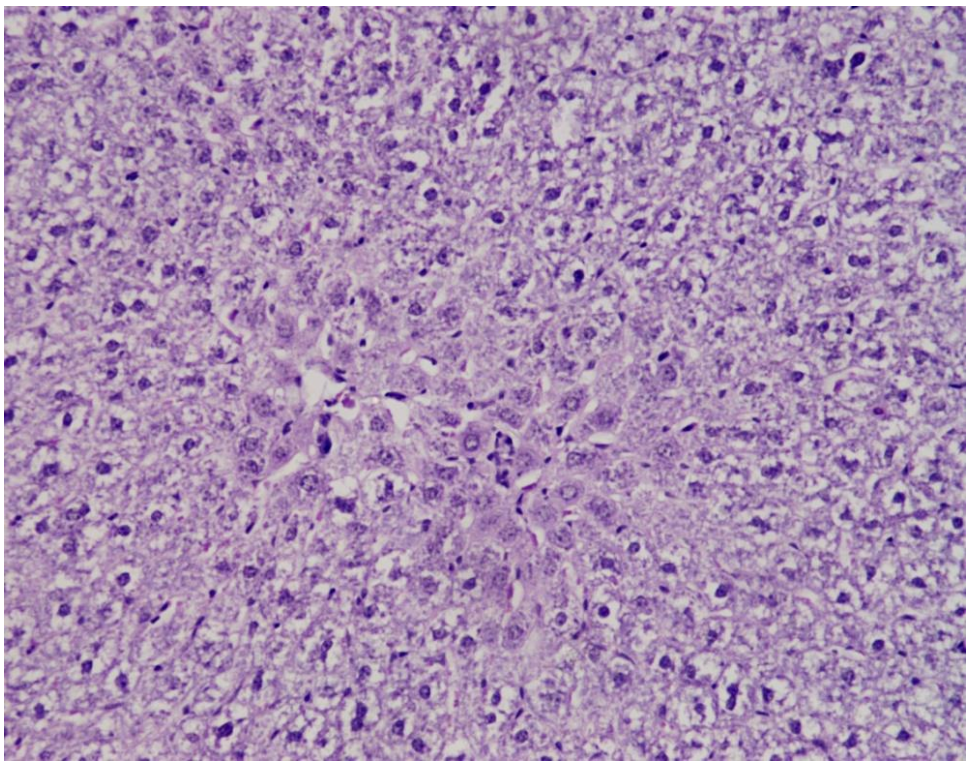

Рисунок 5.2 – Структура печінки через 7 діб після перелому нижньої щелепи, гострої крововтрати та ішемії-реперфузії кінцівки. Часткове відновлення структури часточки в центролобулярних ділянках. Забарвлення гематоксиліном та еозином. ×200

Через 14 діб експерименту в печінці прояви венозного застою не наростали, що призводило до відновлення структури гепатоцитів та їх балкової організації в центролобулярних зонах (рис. 5.3).

В середній третині часточки та в перипортальних ділянках спостерігались виражені прояви білкової та дрібнокрапельної жирової дистрофії. Балкова організація гепатоцитів в цих ділянках залишалась пошкодженою, просвіти синусоїдів не візуалізувались. Міжклітинні контакти не відновлювались. Макрофагальна інфільтрація по ходу синусоїдів та в ділянках портальних трактів була незначною. Периваскулярний набряк та лімфо-гістіоцитарна інфільтрація практично не візуалізувались.

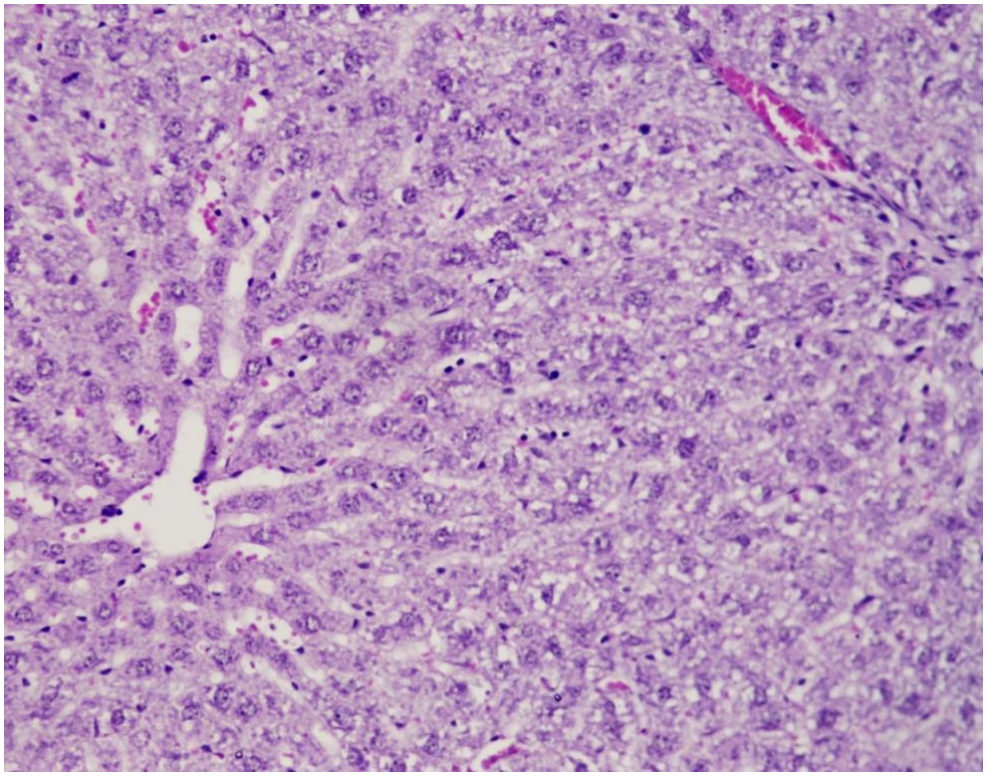

Рисунок 5.3 – Структура печінки через 14 діб після перелому нижньої щелепи, гострої крововтрати та ішемії-реперфузії кінцівки. Відновлення структури гепатоцитів та їх балкової організації лише в центролобулярних зонах. Забарвлення гематоксиліном та еозином. ×200

Таким чином, додатковий перелом нижньої щелепи на тлі гострої крововтрати та ішемії-реперфузії кінцівки істотно поглиблює структурні порушення печінки порівняно з тваринами, яким моделювали лише гостру крововтрату та ішемію-реперфузію кінцівки. Вже з 1 доби експерименту виникали виражені дистрофічні і частково некротичні зміни гепатоцитів, порушенням структурної організації. Через 7 діб візуалізували часткове відновлення структури печінки переважно в центролобулярних зонах, проте в інших ділянках виражені структурні зміни залишались і в подальшому – через 14 діб.

5.6 Вплив карбацетаму на функціональні і морфологічні порушення печінки

Застосування карбацетаму тваринам з переломом нижньої щелепи, гострою крововтратою та ішемією-реперфузією кінцівки вже через 7 діб супроводжувалося статистично значущим зниженням вмісту в печінці ТБК-активних продуктів ПОЛ (рис. 5.4).

В цей термін порівняно з групою тварин без корекції показник ставав меншим на 20,9 % ($p<0,05$). Через 14 діб показник знижувався на 18,4 % ($p<0,05$), проте не досягав рівня контролюй залишався у 2,07 раза більшим ($p<0,05$).

Аналогічно під впливом корекції карбацетамом у піддослідних тварин після моделювання перелому нижньої щелепи, гострої крововтрати та ішемії-реперфузії кінцівки виявили менші порушення в печінці активності СОД та каталази.

Через 7 діб активність СОД (рис. 5.5) виявилася більшою, порівняно з тваринами без корекції на 53,2 % ($p<0,05$), через 14 діб – на 42,7 % ($p<0,05$). В цей термін показник продовжував бути на 44,0 % меншим від рівня контролю ($p<0,05$).

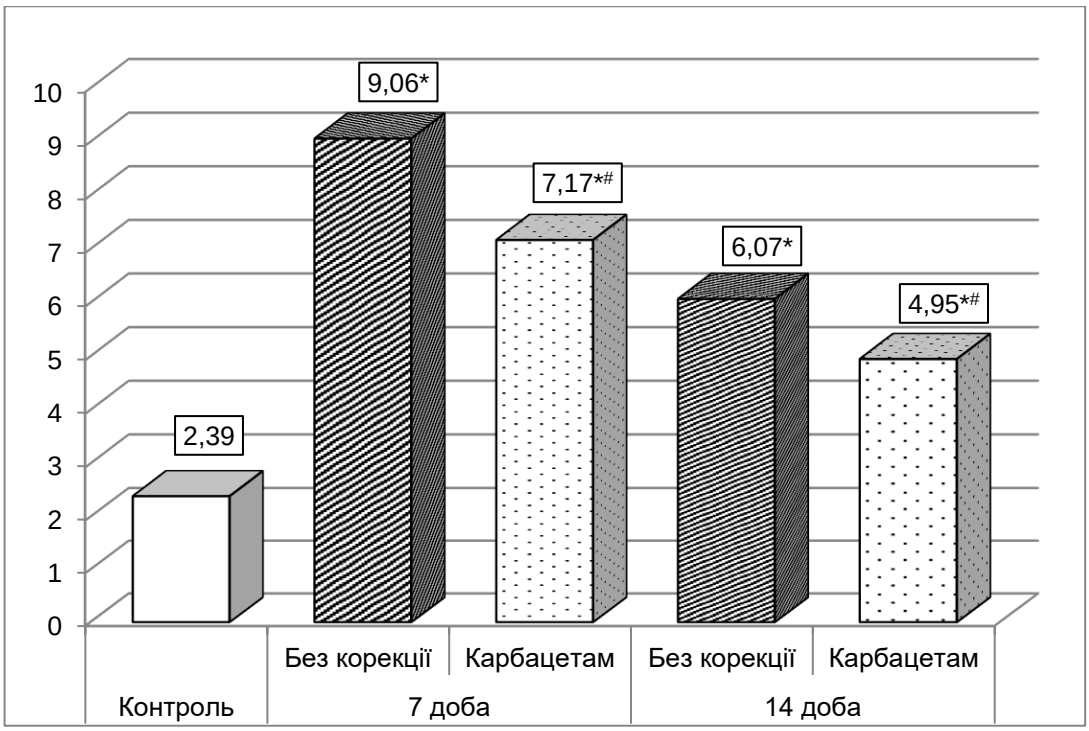

Рисунок 5.4 – Вплив карбацетаму на вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ у печінці (мкмоль·л$^{-1}$) після перелому нижньої щелепи, гострої крововтрати та ішемії-реперфузії кінцівки.

Примітка. * – відмінності стосовно контрольної групи статистично вірогідні, $p<0,05$; # – стосовно групи тварин без корекції статистично вірогідні, $p<0,05$.

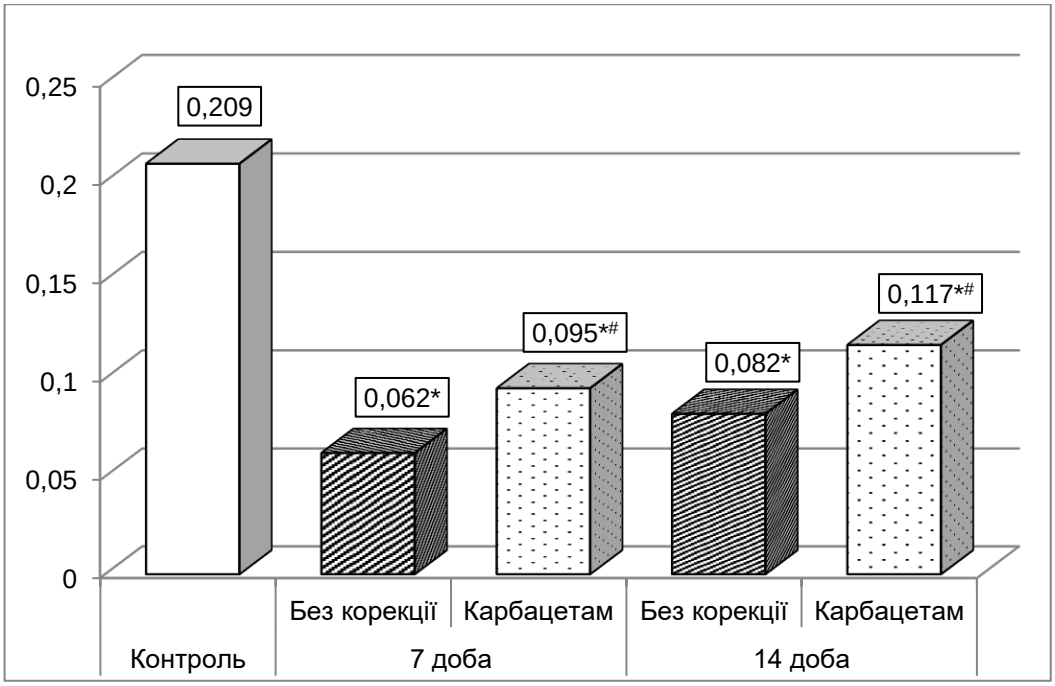

Рисунок 5.5 – Вплив карбацетаму на активність СОД у печінці (ум.од.·мг$^{-1}$) після перелому нижньої щелепи, гострої крововтрати та ішемії-реперфузії кінцівки

У свою чергу активність каталази (рис. 5.6) через 7 діб порівняно з тваринами без корекції зростала на 28,8 % ($p<0,05$), через 14 діб – на 72,5 % ($p<0,05$). В цей термін показник не досягав рівня контролю й залишався на 34,7 % меншим ($p<0,05$).

Позитивний вплив карбацетаму на попередження порушень антиоксидантної системи та зниження активності процесів ліпідної пероксидації не могло не позначитися на величині АПІ (рис. 5.7). Дослідження показали, що величина показника вже через 7 діб застосування препарату порівняно з тваринами без корекції зростала на 65,9 % ($p<0,05$), через 14 діб застосування препарату – у 2,24 раза ($p<0,05$). В цей термін показник не досягав рівня контролю й на 65,0 % меншим ($p<0,05$).

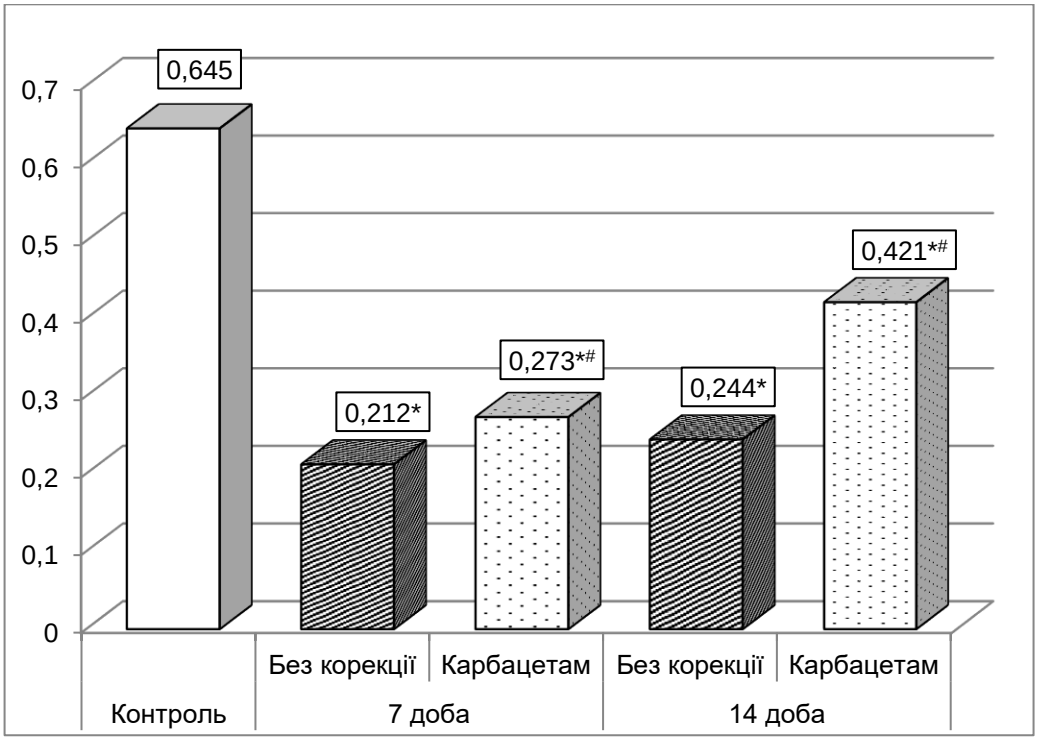

Рисунок 5.6 – Вплив карбацетаму на активність каталази в печінці (мккат·мг$^{-1}$) після перелому нижньої щелепи, гострої крововтрати та ішемії-реперфузії кінцівки

Так само виявлено позитивний вплив карбацетаму на показники цитолізу (рис 5.8).

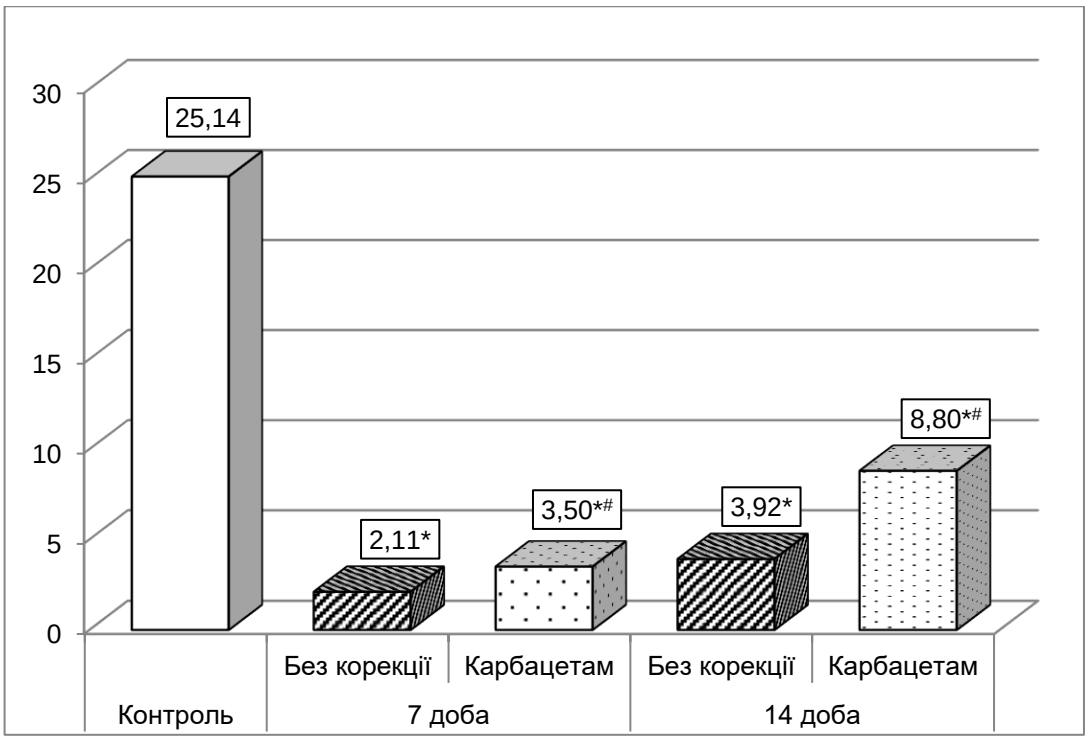

Рисунок 5.7 – Вплив карбацетаму на величну АПІ в печінці (ум.од.) після перелому нижньої щелепи, гострої крововтрати та ішемії-реперфузії кінцівки

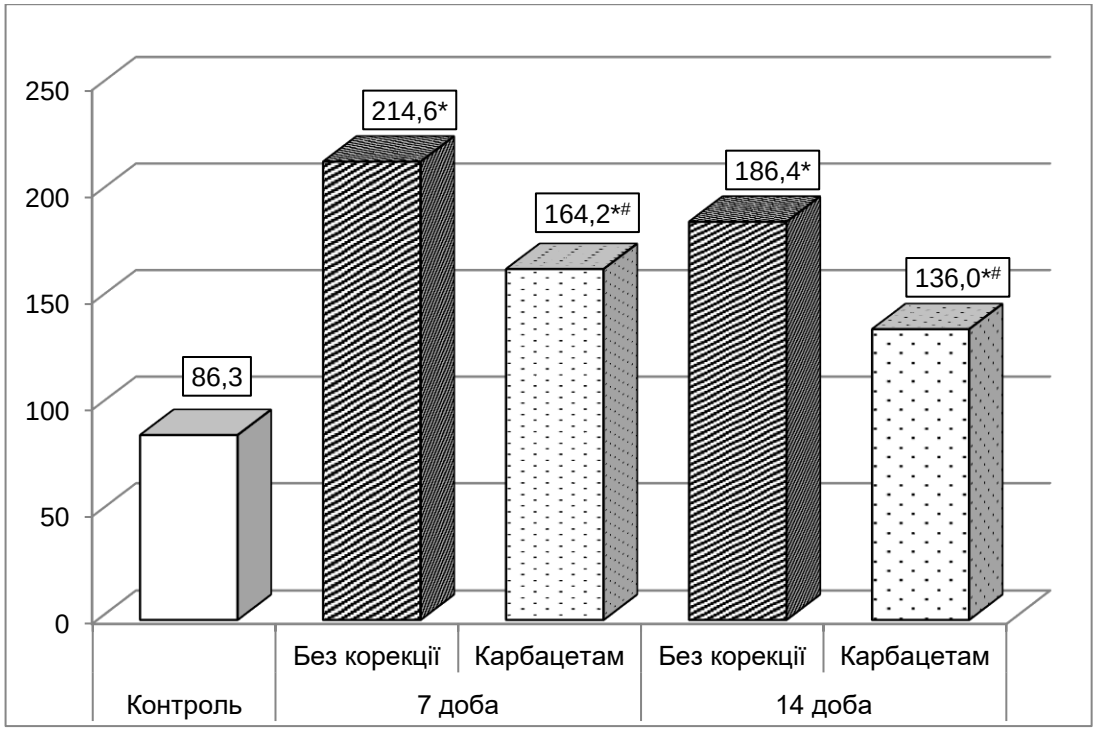

Рисунок 5.8 – Вплив карбацетаму на активність АлАТ в сироватці крові (Од·л$^{-1}$) після перелому нижньої щелепи, гострої крововтрати та ішемії-реперфузії кінцівки

Застосування препарату протягом 7 діб порівняно з тваринами без корекції зумовили статистично значуще зниження активності АлАТ (рис 5.8) сироватки крові (на 23,5 %, p<0,05), через 14 діб – на 27,0 % (p<0,05). Аналогічно меншою виявилася й активність АсАТ сироватки крові: відповідно на 43,7 та 24,9 % (p<0,05) (рис. 5.9).

Разом з тим, в ході застосування карбацетаму показники цитолізу до 14 доби не досягали рівня контролю й залишатися істотно більшими: АлАТ – на 57,6 %, АсАТ – на 36,3 % (p<0,05).

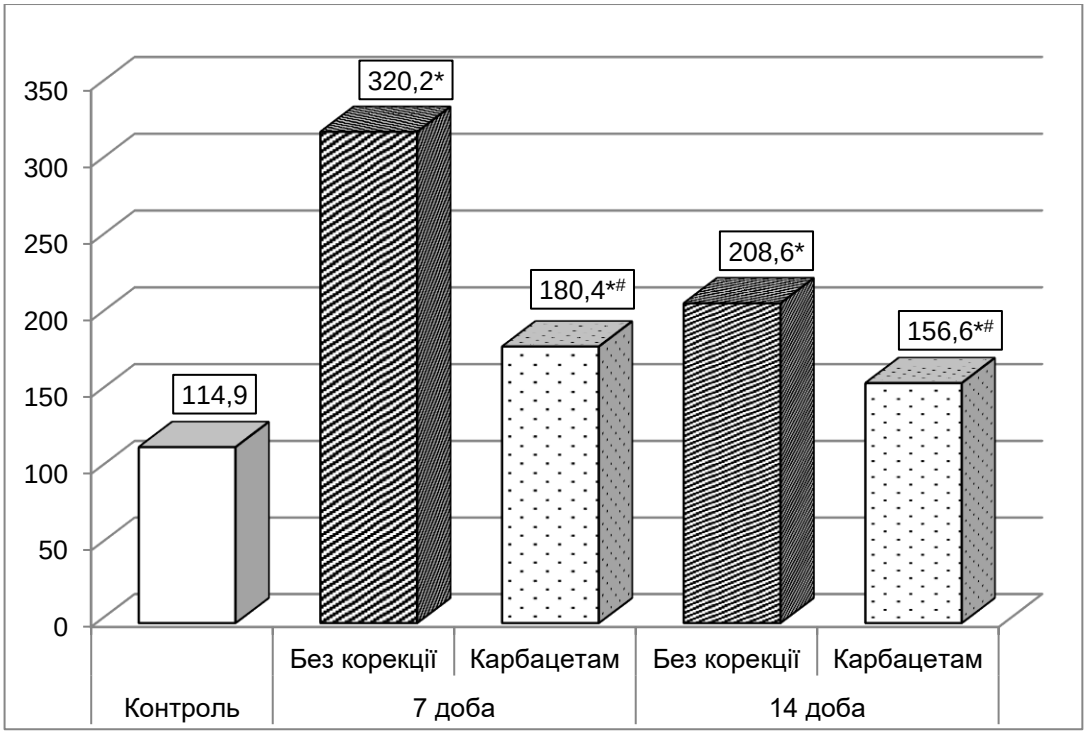

Рисунок 5.9 – Вплив карбацетаму на активність АсАТ в сироватці крові (Од·л$^{-1}$) після перелому нижньої щелепи, гострої крововтрати та ішемії-реперфузії кінцівки

Карбацетам виявив також позитивний вплив на зменшення порушень жовчоутворювальної функції печінки (рис. 5.10, 5.11), що проявлялося істотно більшим, порівняно з тваринами без корекції вмістом у жовчі сумарних жовчних кислот: через 7 діб – на 64,1 % (p<0,05), через 14 діб – на 10,1 % (p>0,05).

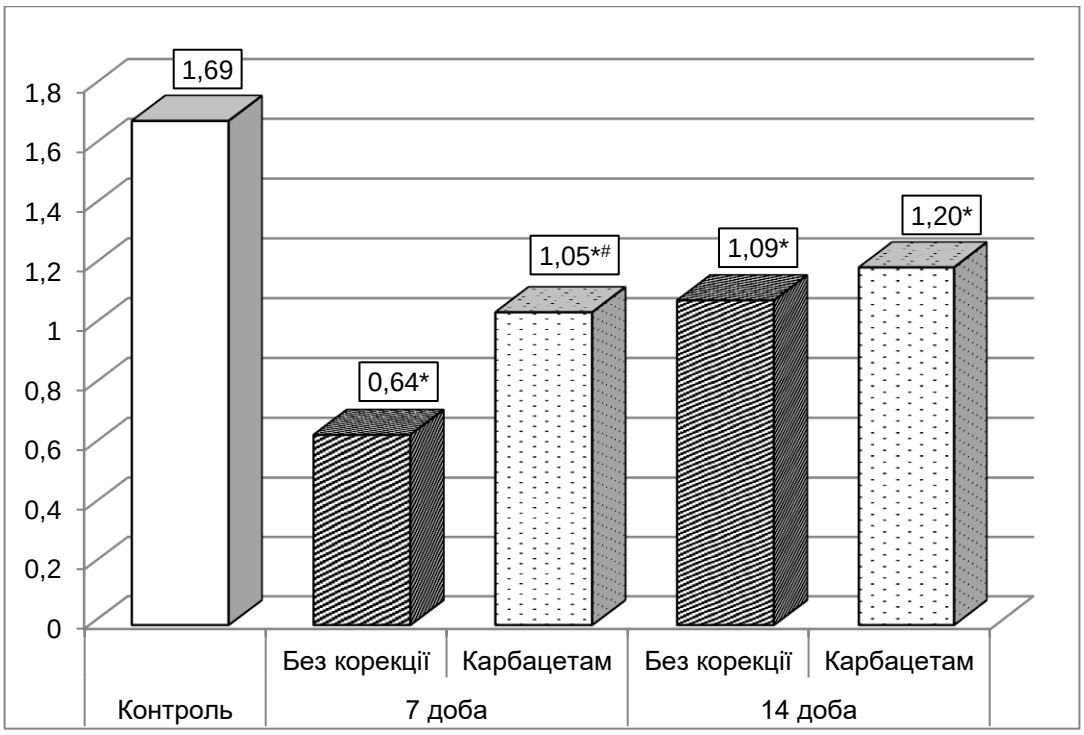

Рисунок 5.10 – Вплив карбацетаму на вміст у жовчі сумарних жовчних кислот ($г \cdot л^{-1}$) після перелому нижньої щелепи, гострої крововтрати та ішемії-реперфузії кінцівки

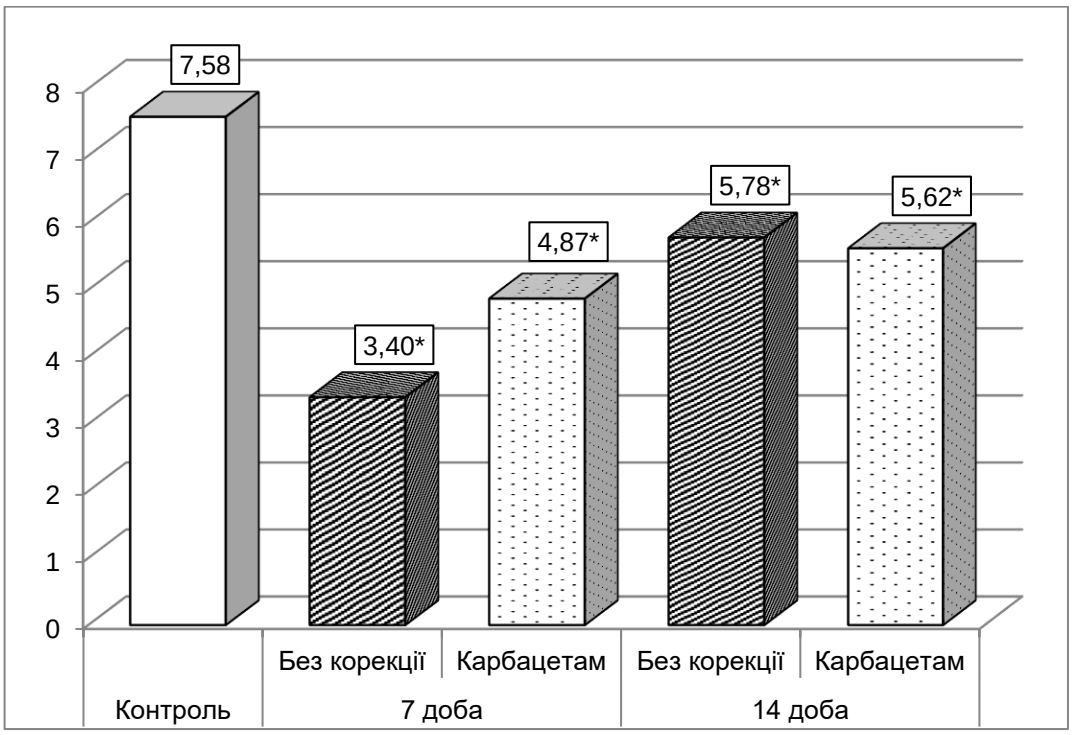

Рисунок 5.11 – Вплив карбацетаму на величину холато-холестеролового коефіцієнта (ум.од.) після перелому нижньої щелепи, гострої крововтрати та ішемії-реперфузії кінцівки

Препарат зумовлював тенденцію до покращення вмісту в жовчі холестеролу, холато-холестеролового коефіцієнта (див. рис. 5.11), вмісту загального та кон'югованого білірубіну, однак результат порівняно з тваринами без корекції виявився статистично не вірогідним (p>0,05).

Застосування карбацетаму у групі тварин з переломом щелепи, гострою крововтратою та ішемією-реперфузією кінцівки порівняно з тваринами без корекції також сприяло збільшенню швидкості жовчовиділення (рис. 5.12), що ставало статистично значущим через 14 діб застосування препарату (на 27,1 %, p<0,05).

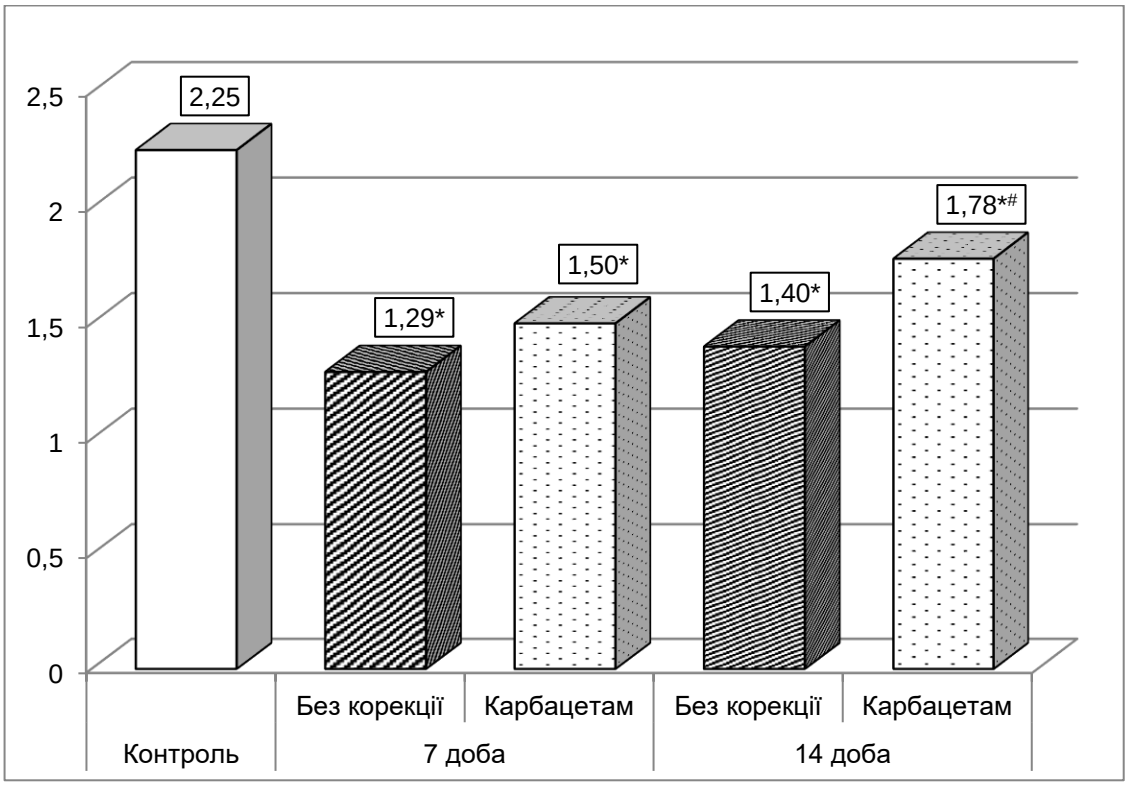

Рисунок 5.12 – Вплив карбацетаму на швидкість жовчовиділення (мл·год$^{-1}$·кг$^{-1}$) після перелому нижньої щелепи, гострої крововтрати та ішемії-реперфузії кінцівки

Виражений позитивний вплив карбацетаму відмічали й на поглинально-видільну та глікогенсинтезувальну функції печінки (рис. 5.13, 5.14).

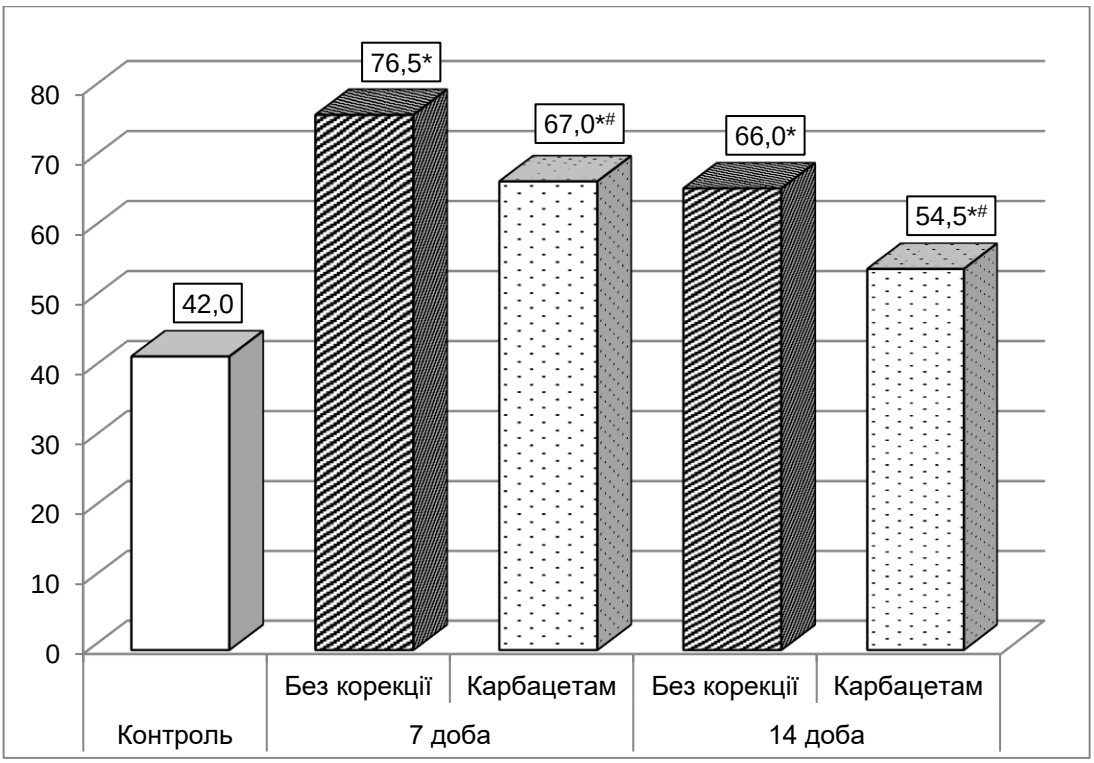

Рисунок 5.13 – Вплив карбацетаму на швидкість виділення бромсульфалеїну (хв) після перелому нижньої щелепи, гострої крововтрати та ішемії-реперфузії кінцівки

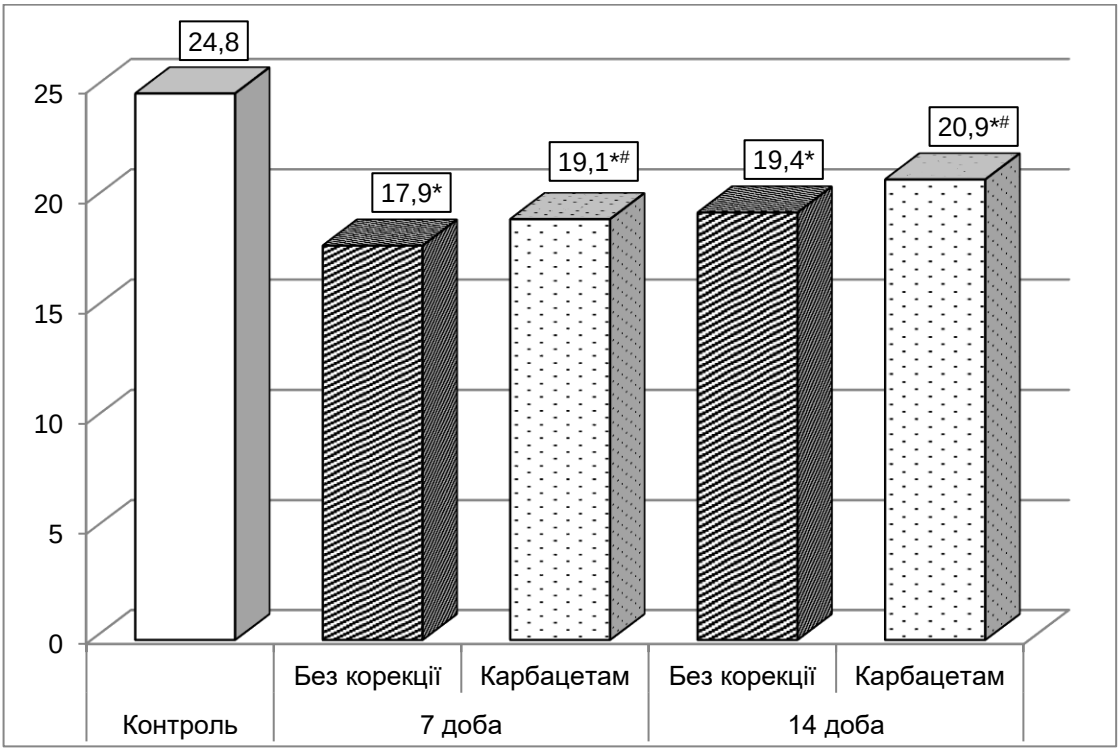

Рисунок 5.14 – Вплив карбацетаму на вміст глікогену в печінці (г·кг$^{-1}$) після перелому нижньої щелепи, гострої крововтрати та ішемії-реперфузії кінцівки

Так, тривалість виділення бромсульфалеїну (див. рис. 5.13) під впливом препарату у тварин з переломом нижньої щелепи, гострою крововтратою та ішемією-реперфузією кінцівки порівняно з тваринами без корекції суттєво зменшувалася: через 7 діб – на 12,4 % ($p<0,05$), через 14 діб – на 17,4 % ($p<0,05$).

Аналогічно під впливом карбацетаму порівняно з тваринами без корекції в печінці статистично вірогідно був більшим вміст глікогену (див. рис. 5.14) через 7 і 14 діб експерименту ($p<0,05$).

Морфологічно через 7 діб після моделювання складної травми та корекції карбацетамом в печінці спостерігались значні покращення структури. Добре візуалізувалась балкова організація гепатоцитів (рис. 5.15), між якими спостерігались просвіти синусоїдів із незначною кількістю еритроцитів та поодинокими макрофагами.

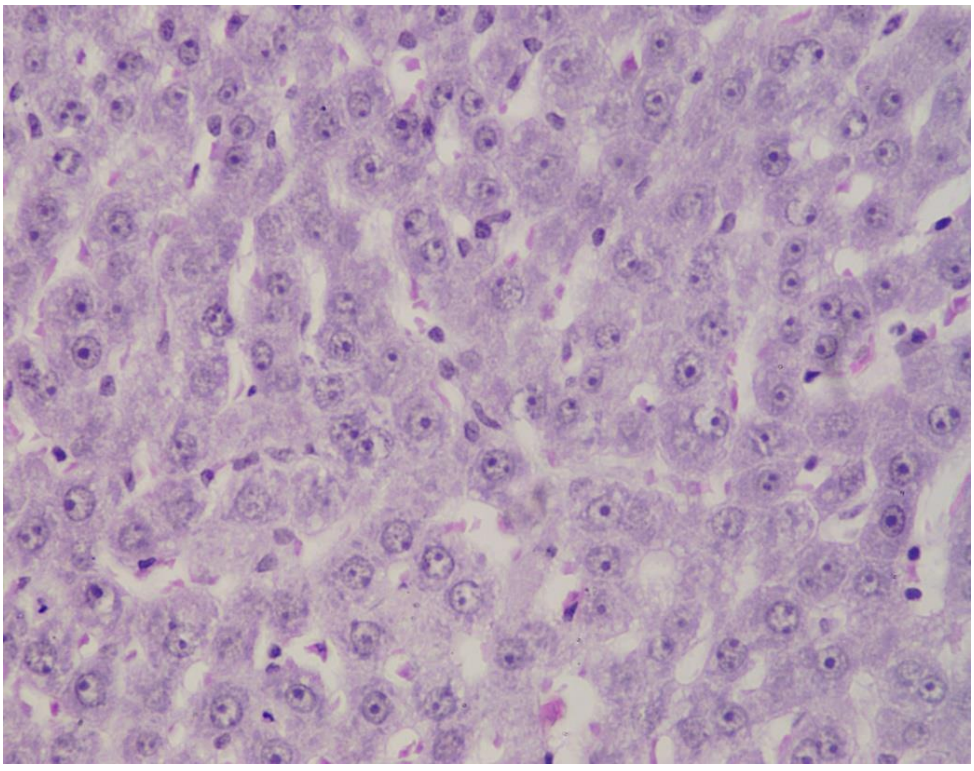

Рисунок 5.15 – Вплив карбацетаму на структуру печінки через 7 діб після перелому нижньої щелепи, гострої крововтрати та ішемії-реперфузії кінцівки. Відновлення балкової організації гепатоцитів, зменшення дистрофічних проявів. Забарвлення гематоксиліном та еозином. ×200

Цитоплазма переважної більшості гепатоцитів залишалась зернистою, містила переважно білкові включення. Міжклітинні контакти помірно відновлювались. Ядра залишались просвітленими, можна було виявити у значної кількості клітин ядерні включення. Макрофагальна активність була незначною. Проявів венозного застою не спостерігалось.

Через 14 діб після моделювання складної травми та корекції карбацетамом (рис. 5.16) у печінці спостерігались значні покращення структури.

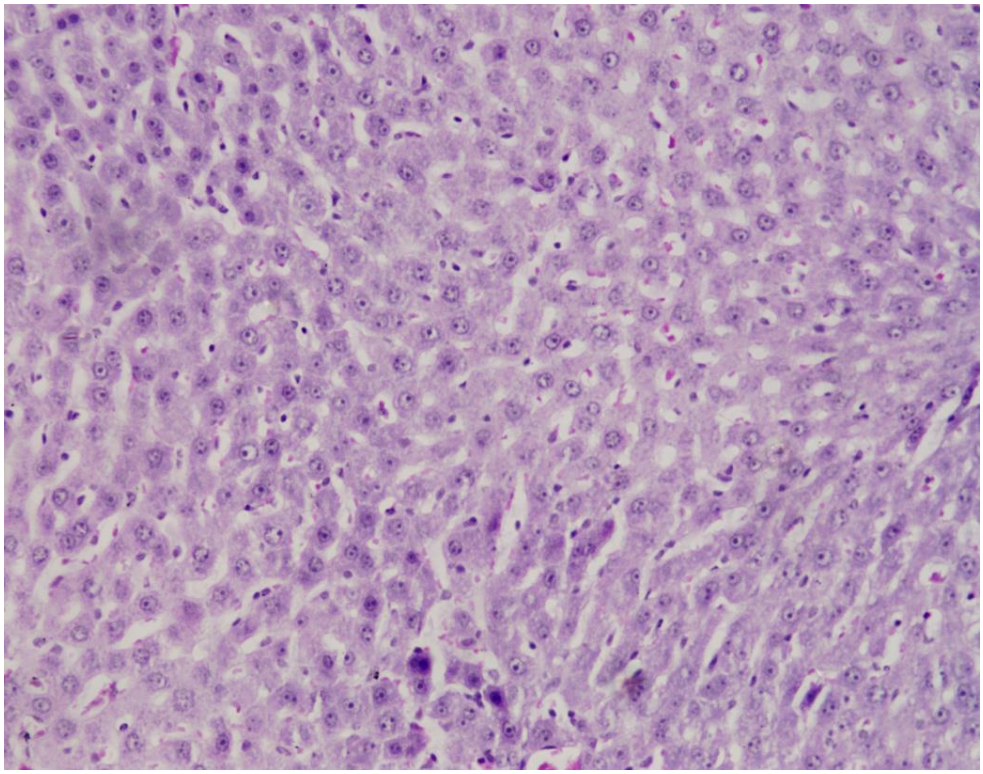

Рисунок 5.16 – Вплив карбацетаму на структуру печінки через 14 діб після перелому нижньої щелепи, гострої крововтрати та ішемії-реперфузії кінцівки. Відновлення часточкової структури, поява двоядерних гепатоцитів. Забарвлення гематоксиліном та еозином. ×200

Спостерігалось відновлення часточкової структури, балкової організації гепатоцитів по всій величині часточки, відновлювались просвіти синусоїдів. Цитоплазма переважної більшості гепатоцитів ставала однорідною, проте в частини клітин все ще залишалась зернистою.

Візуалізувалось значне відновлення міжклітинних контактів. Частина ядер залишались просвітленими, проте в значної кількості клітин візуалізувалась гіперхромія ядер і поява двоядерних гепатоцитів. Макрофагальна активність залишалась незначною. Проявів венозного застою не спостерігалось. Таким чином, застосування карбацетаму при модельованій травмі впливає на зменшення проявів білкової і жирової дистрофії в гепатоцитах, посилює відновлення структури печінки як через 7, так і через 14 діб.

На основі отриманих результатів були сформульовані такі проміжні висновки:

1. Додаткове моделювання перелому нижньої щелепи сприяє більшому зростанню в печінці інтенсивності процесів ліпідної пероксидації зі зниженням активності СОД та каталази порівняно з групою, в якій моделювали лише гостру крововтрату та ішемію-реперфузію кінцівки. За цих умов відмічають зміщення антиоксидантно-прооксидантного балансу в бік домінування прооксидантних механізмів. Максимум порушень настає через 1 і 7 діб спостереження.

2. Додаткове нанесення перелому нижньої щелепи посилює інтенсивність процесів цитолізу, порівняно з моделюванням гострої крововтрати та ішемії-реперфузії кінцівки, що порівняно з контролем виявляється зростанням у сироватці крові активності маркерів цитолізу – АлАТ і АсАТ з максимумом порушень через 1 і 7 діб спостереження. Через 1, 7 і 14 діб показники статистично вірогідно більші порівняно з групою, в якій моделювали лише гостру крововтрату в поєднанні з ішемією-реперфузією кінцівки.

3. Під впливом гострої крововтрати та ішемії-реперфузії кінцівки, ускладненої переломом нижньої щелепи, відмічають більші порушення жовчоутворювальної та жовчовидільної функцій печінки порівняно з тваринами, в яких наносили лише гостру крововтрату та ішемію-реперфузію кінцівки, що виявляють на основі статистично значущого зменшення концентрації в жовчі сумарних жовчних кислот через 1, 7 і 14 діб,

холестеролу через 1 і 7 діб, та швидкості жочовиділення через 1, 7 і 14 діб.

4. Додаткове нанесення перелому нижньої щелепи за умов гострої крововтрати та ішемії-реперфузії кінцівки зумовлює поглиблення порушень поглинально-видільної та глікогенсинтезувальної функцій печінки, порівняно з тваринами, в яких моделювали лише гостру крововтрату та ішемію-реперфузію кінцівки. Це супроводжується істотним зростанням тривалості виділення бромсульфалеїну та зниженням вмісту глікогену в печінці через 1, 7 і 14 діб експерименту.

5. Додатковий перелом нижньої щелепи на тлі гострої крововтрати та ішемї-реперфузії кінцівки істотно поглиблює структурні порушення печінки порівняно з тваринами, яким моделювали лише гостру крововтрату та ішемію-реперфузію кінцівки. Вже з 1 доби експерименту виникали виражені дистрофічні і частково некротичні зміни гепатоцитів, порушенням структурної організації. Через 7 діб візуалізували часткове відновлення структури печінки переважно в центролобулярних зонах, проте в інших ділянках виражені структурні зміни залишались і в подальшому – через 14 діб.

6. За умов перелому нижньої щелепи, гострої крововтрати та ішемії-реперфузії кінцівки карбацетам сприяє покращенню біохімічного, функціонального та структурного стану печінки. Це виявляють істотним зниженням порівняно з тваринами без корекції вмісту в печінці травмованих тварин ТБК-активних продуктів, зростанням в печінці активності СОД та каталази та зміщенням балансу про- та антиоксидантної системи в бік переважання прооксидантної системи через 7 і 14 діб експерименту. В ці терміни під впливом препарату суттєво знижується у крові активність маркерних ферементів цитолізу: АлАТ та АсАТ.

7. Під впливом карбацетаму у травмованих тварин не залишається поза увагою й жовчоутворювальна, жовчовидільна, поглинально-видільна та глікогенсинтезувальна функція печінки. Так, вже через 7 діб застосування препарату порівняно з тваринами без корекції відмічають збільшення в жовчі

концентрації сумарних жовчних кислот, через 14 діб – швидкості жовчовиділення, через 7 і 14 діб істотно знижується тривалість виділення бромсульфалеїну та накопичується вміст глікогену в печінці.

8. Застосування карбацетаму при модельованій травмі впливає на зменшення проявів білкової і жирової дистрофії в гепатоцитах, посилює відновлення структури печінки через 14 діб.

Наведені в розділі результати знайшли своє відображення у роботі [40, 251].

РОЗДІЛ 6
АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСІЛДЖЕННЯ

Травматизм в сучасному урбанізованому суспільстві є актуальною проблемою. Щорічно зростає частота травмованих, й у структурі травми домінують висококінетичні ураження, які зумовлюють тяжкі множині і поєднані ураження, які трактують як політравму [37]. Завдяки синдрому взаємного обтяження такі травми характеризуються значною тяжкістю й високою летальністю.

Основною причиною загибелі травмованих є розвиток системних порушень з вторинним ураженням тканин і органів, віддалених від місця безпосереднього травмування. За цих відмічають розвиток поліорганної дисфункції, яка при неадекватному лікуванні може завершитись поліорганною недостатністю і неспроможністю, що завершується летально [38, 83]. В основі таких тяжких порушень лежить розвиток системної відповіді організму на запалення. Внаслідок надмірного утворення в зоні пошкодження прозапальних медіаторів, останні, потрапляючи в системний кровотік, здатні викликати вторинне ураження внутрішніх органів.

В патогенезі цих порушень в гострий період провідну роль відіграє розвиток стрес-реакції на пошкодження зі значним викидом катехоламінів [46]. За цих умов виникає невідповідність між потребою тканин й органів у кисні і їх гемодинамічним забезпеченням, що поглиблює гіпоксію, сприяє утворенню активних форм кисню, пероксидації ліпідів і білків клітинних мембран з їх деструкцією, посиленим виходом у міжклітинний простір кислих гідролаз й посиленням ендотоксикозу. В кінцевому результаті клітини гинуть шляхом некрозу або апоптозу.

Міграція до зони пошкодження активованих лейкоцитів посилює окисний стрес і стимулює експересію прозапальних цитокінів, що замикає чергове «хибне» патологічне коло, поглиблюючи тяжкість ураження.

У зв’язку зі сказаним, важливе місце у корекції політравми відводиться поглибленому вивченню механізмів розвитку поліорганної недостатності і на цій основі розробці патогенетично обґрунтованих засобів системної корекції.

Як свідчать численні літературні дані, в сучасній травмі значно зросла частка вогнепальних уражень. У їх структурі поруч з ураженням різних анатомічних ділянок тла в понад 60 % випадків виникають пошкодження магістральних судин з кінцівок з розвитком масивної зовнішньої кровотечі [23]. Таку ж тенденцію відмічають й у травматизмі мирного часу [37, 38]. Тому проблема політравми на сьогодні попри поєднані та множинні ураження скелета, проникаючі поранення, зіштовхнулася з крововтратою, інтенсивність якої через системні механізми суттєво впливає на перебіг травматичної хвороби – основної концептуальної характеристики політравми [145, 163].

На сьогодні визнано, що за умов масивної кровотечі з кінцівок, як в бойових умовах, так і в мирний час, єдиним засобом порятунку є накладання кровоспинного джгута, який повністю припиняє артеріальний кровотік з максимальним безпечним терміном повної ішемії-реперфузії кінцівки кінцівки до двох годин.

Незважаючи на те, що двогодинна ішемія кінцівки в реперфузійному періоді немає істотного негативного впливу на локальному і системному рівнях [247], в окремих публікаціях все частіше піднімають питання щодо її безпечності. Встановлено, що повна зупинка артеріального кровотоку протягом двох годин може викликати в постраждалих потребу в ампутації кінцівки, пошкодження нервів і судин під джгутом, міонекроз, компартмент-синдром кінцівки з потребою фасціотомії, рабдоміоліз з розвитком гострої ниркової недостатності, тромбоз глибоких вен і легеневої артерії, пошкодження шкіри під джгутом з розвитком абсцесу [193]. В механізмі виявлених порушень лежить безпосереднє стискання тканин під джгутом, метаболічна перебудова тканин кінцівки внаслідок ішемії та її поглиблення після реперфузії. За цих умов токсичні метаболіти надходять у кровоток,

посилюють ендотоксикоз і здійснюють системний вплив на організм. За даними окремих авторів реперфузійне пошкодження м'яких тканини кінцівки можливе вже через 60 хв після локальної ішемії [87].

Тому проблема політравма наряду з масивною крововтратою, зіштовхнулася з додатковою проблемою – системним впливом двогодинної ішемії-реперфузії кінцівки.

У науковій літературі існує незначна кількість робіт, присвячених ролі кровоспинного джгута у патогенезі системних порушень, зумовлених масивною крововтратою у цивільних і бойових умовах [148, 247]. В окремих експериментальних дослідженнях показано, за умов гострої крововтрати, яка була ускладнена двогодинною ішемією кінцівки, в реперфузійному періоді виникали більші порушення функціонального стану печінки, які не досягали рівня контролю до 14 доби реперфузійного періоду [175]. Існують дані окремих авторів, що двогодинна ішемія-реперфузія обох кінцівок на тлі поєднаної травми органів черевної порожнини здатна поглиблювати розвиток поліорганної дисфункції [97, 166]. В її основі лежить поглиблення прооксидантних механізмів, які виникають в організмі після двогодинної ішемії-реперфузії кінцівки. Доведено, що такі порушення виникають в реперфузійному після двогодинної ішемії кінцівки навіть без додаткової крововтрати чи травми [103].

Серед недостатньо вивчених проблем політравми продовжує залишатися роль перелому нижньої щелепи у сукупності системних порушень. Актуальність цього питання зумовлене тим, що у третині випадів бойової травми лицевого черепа та у понад двох третин – травми лицевого черепа мирного часу має місце перелом нижньої щелепи.

За даними поодиноких авторів, навіть ізольований перелом нижньої щелепи здатен ініціювати сукупність системних порушень, серед яких домінує стрес-реакція організму, системне і місцеве посилення процесів ліпідної пероксидації з виснаження антиоксидантного захисту, активація

цитокіногенезу [36, 58]. Все це, як констатують автори, сприяє ускладненому перебігу перелому нижньої щелепи.

У зв'язку з цим представляє науковий і практичний інтерес поглиблення досліджень ролі перелому нижньої щелепи та двогодинної ішемії кінцівки в перебігу системних проявів гострої крововтрати. Немає даних щодо ефективності за цих умов карбацетаму, одним з механізмів дії якого є гепатопротекторний вплив [76].

Як індикатор поліорганного ураження останнім часом як у клініці, так і експерименті досліджують функціональний стан печінки – основного органа детоксикації організму. Зокрема такі клінічно важливі критерії як прояви цитолітичного та гепатодепресивного синдромів свідчать про ступінь ураження клітинних мембран гепатоцитів та розвиток печінкової дисфункції [70]. В експерименті досліджують показники жовчоутворювальної, жовчовидільної, поглинально-видільної та глікогенсинтезувальної функцій, що дають змогу отримати й мікропрепарати печінки у відповідь на політравму [75, 98].

Тому метою нашої роботи стало з'ясувати роль перелому нижньої щелепи в розвитку функціональних і структурних порушень печінки в умовах гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки та оцінити ефективність карбацетаму в корекції виявлених порушень.

На першому етапі досліджень ми зосередили увагу на пошуку клінічного матеріалу, який дав би змогу встановити роль вплив перелому нижньої щелепи на перебіг гострої крововтрати та ішемії-реперфузії кінцівки, що стало першим завданням нашої дисертаційної роботи.

Для реалізації поставленого завдання нами було проаналізовано витяги з Медичних карт стаціонарного хворого військовослужбовців, які знаходились на лікуванні у Національному військово-медичному клінічному центрі «Головний військовий клінічний госпіталь» і були поранені при проведенні АТО/ООС з 2014 по 2019 роки. Критеріями включення було:

1) наявність вогнепального поранення м'яких тканин стегна з масивною

зовнішньою кровотечею і накладеним джгутом та додатковим бойовим невогнепальним переломом нижньої щелепи;

2) час госпіталізації у заклад ІІІ рівня – до 6 год;

3) неускладнений перебіг хірургічного лікування та інтенсивної терапії;

4) неускладнений перебіг лікування перелому нижньої щелепи.

Вибір пацієнтів за зазначеними критеріями, на наш погляд, дав би змогу вивчити роль перелому нижньої щелепи у сукупності порушень, зумовлених лише пошкодженням м'яких тканин стегна з масивною зовнішньою кровотечею. Ретроспективний пошук дозволив віднайти 8 таких пацієнтів, які склали основну групу та 10 пацієнтів з аналогічними пораненнями, проте без пошкодження нижньої щелепи.

Для аналізу брали до уваги показники центральної гемодинаміки та величину шокового індексу, а також показники цитолітичного синдрому (активність у сироватці крові АлАТ, АсАТ, вміст загального і прямого білірубіну) та показники гепатодепресивного синдрому (вміст у сироватці крові загального білка та альбумінів). Отримані показники порівнювали із верхньою межею загальноприйнятої норми для даного виду біохімічних аналізаторів, а також оцінювали їх динамку порівняно з моментом поступлення до стаціонару, через 6-7 діб стаціонарного лікування – в період найбільших порушень досліджуваних показників та на момент виписування. Крім цього оцінювали тривалість перебування поранених у стаціонарі.

Дослідження показали, що в пацієнтів з гострою крововтратою, ішемією-реперфузією кінцівки, незважаючи на наявність перелому нижньої щелепи, відмічали значне підвищення шокового індексу порівняно із загальноприйнятою нормою та тенденцію до нижчого САТ і більшої ЧСС та шокового індексу в пацієнтів з додатковим переломом нижньої щелепи. Через 6-7 діб перебування у стаціонарі показники центральної гемодинаміки стабілізувалися в обох групах. Суттєво зростав САТ, знижувалися ЧСС та величина шокового індексу і в подальшому до моменту виписки зі стаціонару відімчалася тенденцію до їх покращання.

Отже, провідним чинником, який визначав тяжкість геморагічного шоку була наявність й об'єм крововтрати. Враховуючи, що величина шокового індексу в групах порівняння у середньому складала 1,1, можна припустити, що об'єм крововтрати в ході накладання кровоспинного джгута в поранених становив не менше 20 % ОЦК [180]. За цих умов роль перелому нижньої щелепи в сукупності порушень центральної гемодинаміки статистично не визначалася.

Разом з тим, на момент поступлення пацієнтів з гострою крововтратою та ішемією-реперфузією кінцівки з наявним та відсутнім додатковим переломом нижньої щелепи у стаціонар відмічали виражене порушення показників цитолізу. Підвищеними порівняно з загальноприйнятою нормою були активність у сироватці крові АлАТ та АсАТ, вміст загального і прямого білірубіну. Більшість із наведених показників між групами не відрізнялися за виключенням вмісту прямого білірубіну, який у групі пацієнтів з додатковим переломом нижньої щелепи був істотно більшим. Наведені дані свідчать про те, що перелом нижньої щелепи на тлі гострої крововтрати та ішемії-реперфузії кінцівки є додатковим несприятливим чинником, який негативно позначається на ендо- і цитоплазматичних мембранах гепатоцитів, збільшуючи їх проникність, сприяючи потраплянню прямого білірубіну з цитоплазми у міжклітинних простір, а далі – у кров.

В ході лікування до 6-7 діб досліджувані показники цитолізу знижувалися, проте активність у сироватці крові АлАТ, АсАТ та вміст прямого білірубіну сироватки крові продовжували залишатися істотно більшими в пацієнтів з наявним додатковим переломом нижньої щелепи. Враховуючи, що за умов політравми 7 доба є одним з критичних термінів, який характеризується розпалом порушень завдяки найбільшій активації лейкоцитів з утворенням медіаторів запалення та активних форм кисню [46], можна припустити, що в основі виявлених порушень лежить саме активація процесів ліпідної пероксидації, зниження антиоксидантного захисту, які ведуть до деградації в першу чергу ендопалазматичних мембран, а далі – й

цитоплазматичних з виходом вмісту цитозолю у кров. Такий стан окремі автори описують як реактивний посттравматичний гепатит [163].

На момент виписування досліджувані показники практично досягали границь загальноприйнятої норми, проте активність АлАТ та вміст прямого білірубіну сироватки крові статистично були вірогідно більшими за умов додаткового перелому нижньої щелепи. Останній факт свідчить про пролонгованість виявлених порушень, що, очевидно, пов'язано з тривалим загоєнням пошкодженої нижньої щелепи і вказує на значну роль перелому нижньої щелепи у створенні передумов для деградації клітинних мембран гепатоцитів за умов гострої крововтрати та ішемії-реперфузії кінцівки.

Зазначене припущення знайшло своє підтвердження і за показниками гепатодепресивного синдрому. Під впливом перелому нижньої щелепи, крововтрати та ішемії-реперфузії кінцівки виникало більше зниження білоксинтезувальної функції печінки порівняно з пораненими без додаткового перелому щелепи. Це виявлялося статистично вірогідно меншим вмістом у цій групі загального білка в сироватці крові на момент поступлення у стаціонар та повільнішим відновлення вмісту загального білка через 6-7 діб лікування. Отриманий факт додатково вказує на пошкодження функціональної здатності мембран ендоплазматичного ретикулуму, де відбувається синтез білка. Крім цього, ймовірно має значення й порушення кровопостачання печінки, яке за умов стресу та централізації кровообігу знижується.

Враховуючи, що на момент виписування досліджувані показники знаходилися в межах норми, ми проаналізували тривалість перебування у стаціонарі й з’ясували, що пацієнти з додатковим переломом нижньої щелепи стаціонарно лікувалися у 2,62 раза довше. Можна припустити, що нормалізація показників цитолітичного та гепатодепресивного синдромів у цій групі відбувалася повільніше.

На основі отриманих результатів був сформульований перший висновок: у поранених з переломом нижньої щелепи, вогнепальним

ураженням м’яких тканин стегна з масивною зовнішньою кровотечею виникають більші порушення функціонального стану печінки з максимумом проявів через 6-7 діб стаціонарного лікування у закладі ІІІ рівня порівняно з пораненими без ураження лицевого черепа. Це виявляється істотно більшою активністю в сироватці крові аланін- і аспартатамінотрансфераз (відповідно на 24,3 і 2,0 %, $p<0,05$), більшим вмістом у сироватці крові прямого білірубіну (на 33,3 %, $p<0,05$) та нижчим вмістом загального білка (на 9,3 %, $p<0,05$). До моменту виписки в усіх групах досліджувані показники повертаються до рівня загальноприйнятої норми, проте тривалість лікування поранених з додатковим переломом нижньої щелепи у 2,62 раза більша, ніж у пацієнтів без додаткового перелому щелепи ($p<0,05$).

На наступному етапі нашої роботи ми розробили експериментальну модель політравми, яка включала перелом нижньої щелепи, гостру крововтрати в межах 20-22 % об'єму циркулюючої крові та повну ішемію кінцівки протягом двох годин. І другим завданням нашої роботи стало: в експериментальних умовах встановити вплив перелому нижньої щелепи на динаміку вмісту продуктів ліпідної пероксидації в печінці та маркерів цитолізу в сироватці крові за умов двогодинної ішемії задньої кінцівки, гострої крововтрати та їх поєднання через 2 год, 3 год, 1, 7 і 14 доби реперфузійного періоду.

Наші дослідження показали, що за умов моделювання лише ішемії-реперфузії кінцівки вміст у печінці ТБК-активних продуктів ПОЛ зростав, досягаючи максимуму через 1 добу, й до 14 доби знижувався, досягаючи рівня контролю. Подібні результати отримали й інші автори, які досліджували стан процесів ліпідної пероксидації в реперфузійному періоді за умов двогодинної ішемії в сироватці крові [103] та печінці [176, 245]. Ці дані підтверджують результати досліджень ряду авторів про посилене надходження в організм за цих умов прооксидантних чинників, здатних активувати ПОЛ на системному рівні [77, 81, 194].

Після нанесення гострої крововтрати вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ у печінці через 2 год, 7 і 14 доби спостереження був істотно більшим, порівняно з групою, в якій моделювали лише ішемію-реперфузію кінцівки. Отриманий результат є закономірною реакцією організму на гостру крововтрату, провідним механізмом якої є розвиток системної гіпоксемії, що вмикає каскад реакції. Їх наслідком є активація процесів ПОЛ у тканинах та органах [220].

Після моделювання гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки, вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ у печінці статистично вірогідно перевищував інші дослідні групи в усі терміни спостереження. Отримані результати свідчать про те, що активація ПОЛ є провідним механізмом ушкодження печінки після моделювання гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки. Можна припустити, що за цих умов в організм піддослідних тварин настає нашарування прооксидантних механізмів як крововтрати, так й ішемії-реперфузії кінцівки.

Однак ще більші порушення процесів ПОЛ наставали після моделювання додаткового перелому нижньої щелепи. Вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ у цій групі суттєво перевищував дослідну групу, в якій моделювали лише гостру крововтрату та ішемію-реперфузію кінцівки починаючи з 2 год експерименту. Отриманий результат підтверджує дані окремих авторів про здатність перелому нижньої щелепи ініціювати процеси ПОЛ на системному рівні [3]. Очевидно має місце сумація прооксидантного впливу модельованих уражень, які не стихають до 14 доби експерименту.

Як зазначалося, посилення процесів ПОЛ може призвести до збільшення проникності та деструкції клітинних мембран, що супроводжується накопиченням у крові цитоплазматичних ферментів – маркерів цитолізу. Серед них найбільш доступними та інформативними є активність АлАТ й АсАТ.

Дослідження показали, що моделювання лише ішемії-реперфузії кінцівки супроводжувалося вираженим цитолітичним синдромом. Порівняно з контролем це виявлялося істотним зростанням активності в сироватці крові АлАТ і АсАТ через 3 год і 1 добу спостереження. Починаючи з 7 доби показники нормалізувалися.

Отже, сама двогодинна ішемія кінцівки в репефузійному періоді до 7 доби супроводжується процесами цитолізу, які, очевидно, є наслідком активації процесів ліпідної пероксидації. За таких умов, як свідчать дані літератури, має місце виснаження й компонентів неферментативної ланки антиоксидантного захисту та закономірне посилення ендогенної інтоксикації [89, 93, 96, 168].

Моделювання гострої крововтрати поглиблювало активність процесів цитолізу. Досліджувані показники ставали вищими від рівня контролю у всі терміни спостереження з максимумом через 1 добу експерименту та суттєво перевищувало групу з самою ішемією-реперфузією кінцівки. Проте за умов поєднання гострої крововтрати та ішемії-реперфузії кінцівки, порушення ставали більшими. У всі терміни спостереження вони перевищували контрольну та інші дослідні групи.

Отже, крововтрата супроводжується сукупністю системних механізмів, які впливають на проникність та деструкцію клітинних мембран з виходом у кров цитоплазматичних ферментів. Одним з таких механізмів, як показали наші дослідження, є посилення процесів ПОЛ.

Додаткове нанесення перелому нижньої щелепи посилювало інтенсивність процесів цитолізу, порівняно з моделюванням гострої крововтрати та ішемії-реперфузії кінцівки, що порівняно з контролем виявлялося зростанням у сироватці крові активності маркерів цитолізу – АлАТ і АсАТ з максимумом порушень через 1 і 7 діб спостереження. Через 1, 7 і 14 діб показники були статистично вірогідно більші порівняно з групою, в якій моделювали лише гостру крововтрату в поєднанні з ішемією-реперфузією кінцівки. Ці дані підтверджують наші клінічні спостереження та

попереднє припущення про нашарування патогенних механізмів перелому нижньої щелепи, гострої крововтрати та ішемії-реперфузії кінцівки у їх впливі на стан цитоплазматичних мембран.

На основі проведених досліджень був сформульований другий висновок: додаткове моделювання перелому нижньої щелепи на тлі гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки, сприяє більшому зростанню інтенсивності процесів ліпідної пероксидації в печінці порівняно з групою, в якій моделювали лише крововтрату та ішемію-реперфузію кінцівки. Це виявляється статистично значущим підвищенням вмісту реагентів до тіобарбітурової кислоти починаючи з 3 год експерименту з максимумом через 1 добу (на 15,6 %, $p<0,05$), який не досягає рівня контролю до 14 доби експерименту ($p<0,05$). Активація ліпопероксидації сприяє підвищенню проникності клітинних мембран, що викликає суттєво більше зростання в цій групі активності аланін- і аспартатамінотрансфераз сироватки крові, починаючи з 1 доби експерименту (відповідно на 25,6 і 28,4 %, $p<0,05$), які не знижуються до рівня контролю через 14 діб ($p<0,05$)

Посилення процесів ПОЛ попри наявність прооксидантних механізмів залежить також і від стану антиоксидантної системи та антиоксидантно-прооксидантного балансу. Тому наступним завдання нашої роботи стало: дослідити показники антиоксидантного захисту в печінці після моделювання перелому нижньої щелепи на тлі гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки.

У нашій роботі ми вивчили динаміку ключових антиоксидантних ферментів, які належать до першого рубежу нейтралізації АФО: активність СОД та каталази печінки, а також величину АПІ.

Дослідження показали, що моделювання лише ішемії-реперфузії кінцівки супроводжується істотним зниженням в печінці активності СОД на тлі значного зростання активності каталази, що виклало істотне підвищення величини АПІ. Максимум порушень відмічали через 1 добу спостереження.

До 14 доби активність СОД нормалізувалася, в той час як активність каталази залишалася підвищеною.

Отриманий результат свідчить про те, що за умов експерименту настає виснаження СОД та компенсаторне зростання активності каталази. Останнє можливе завдяки тому, що каталаза в організмі знаходиться переважно в неактивному стані [12]. Накопичення гідрогену пероксиду як результат метаболізму супероксиданіонрадикалу, є специфічним стимулятором активності наявної каталази, в той час, як активація СОД можлива в основному завдяки її додатковому синтезу [158].

Незважаючи на компенсаторне зростання активності каталази, інтенсивність ПОЛ в печінці за умов самої ішемії-реперфузії кінцівки не знижувалося до 7 доби експерименту, що вказує на розбалансованість прооксидантних та антиоксидантних механізмів. Слід зауважити, що аналогічні результати за умов ішемії-реперфузії кінцівки отримані й іншими авторами у сироватці крові [85] та нирках [178].

До 14 доби досліджувані показники ПОЛ та антиоксидантного захисту печінки за виключенням активності каталази після моделювання лише двогодинної ішемії-реперфузії кінцівки поверталися до рівня контролю. Це вказує на те, що порушення за умов експерименту знаходяться в межах гомеостатичного регулювання з відновленням до 14 доби. Можна припустити, що протягом перших 7 діб сама ішемія-реперфузія кінцівки створює передумови для поглиблення порушень ПОЛ та антиоксидантного захисту за умов поєднання з іншими патологічними процесами.

Враховуючи, що в кінцевому результаті активація процесів ПОЛ залежить від балансу про- й антиоксидантних механізмів, ми з’ясували динаміку величин антиоксидантних ферментів та АПІ за умов гострої крововтрати та її ускладнення ішемією-реперфузією кінцівки.

Дослідження показали, що за умов гострої крововтрати активність антиоксидантних ферментів та величина АПІ змінювалися односпрямовано в

бік зниження, до 14 доби не досягали рівня контролю та були меншими, порівняно з групою, в якій моделювали лише ішемію-реперфузію кінцівки.

Після моделювання гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки, порушення досліджуваних показників ставали більшими. В усі терміни спостереження показники виявилися статистично вірогідно меншими, ніж у групі з ішемією-реперфузією кінцівки та через 1, 7 і 14 діб – порівняно з групою, в якій моделювали лише гостру крововтрату.

Отже, в механізмі посилення процесів ПОЛ за умов гострої крововтрати, вагому роль відіграє виснаження антиоксидантних ферментів СОД і каталази, що відповідає загальним закономірностям реакції організму на гостру крововтрату [220]. Однак, додаткова ішемія-реперфузія кінцівки суттєво поглиблює порушення антиоксидантного захисту. За цих умов порушення стають тривалими в часі й не нормалізуються до 14 доби , які, зумовленого крововтратою, особливо через 1, 7 і 14 діб експерименту. Знову можна припустити нашарування патогенних механізмів гострої крововтрати та ішемії-реперфузії кінцівки.

Однак додаткове моделювання перелому нижньої щелепи сприяло ще більшому зростанню в печінці інтенсивності процесів ліпідної пероксидації зі зниженням активності СОД та каталази порівняно з групою, в якій моделювали лише гостру крововтрату та ішемію-реперфузію кінцівки. За цих умов відмічали зміщення антиоксидантно-прооксидантного балансу в бік домінування прооксидантних механізмів. Максимум порушень наставав через 1 і 7 діб спостереження. Отже, додатковий перелом нижньої щелепи сприяє більшій затраті чинників антиоксидантного захисту для боротьби з активними формами оксигену, що як свідчать дані окремих авторів є ознакою системних проявів перелому нижньої щелепи [162].

Варто відзначити, що спільною рисою ішемії-реперфузії кінцівки, гострої крововтрати та їх поєднання було максимальне порушення показників до 1 доби спостереження зі зниженням до 14 доби. За умов додаткового перелому нижньої щелепи максимум порушень пролонгується

до 7 доби й залишається істотно більшими до 14 доби, що має важливе практичне значення стосовно потреби у своєчасних лікувальних заходах.

На основі проведених досліджень був сформульований третій висновок: після моделювання перелому нижньої щелепи на тлі гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки, в реперфузійному періоді відмічають виснаження ферментативної ланки антиоксидантного захисту печінки, що проявляється істотно більшим зниженням порівняно з групою, в якій моделювали лише ішемію-реперфузію кінцівки та гостру крововтрату, активності супероксиддисмутази через 1 добу експерименту (на 28,6 %, $p<0,05$), каталази через 1 і 7 діб (відповідно на 22,0 і 19,7 %, $p<0,05$) та антиоксидантно-прооксидантного індексу починаючи з 3 год експерименту. Загальною закономірністю було максимальне зниження досліджуваних показників до 1 доби з наступним зростанням до 14 доби, яке не досягало рівня контрою ($p<0,05$). В цей термін величина антиоксидантно-прооксидантного індексу була меншою на 31,3 %, $p<0,05$.

Як відомо, посилення процесів ліпідної пероксидації є пусковим чинником розвитку поліорганної дисфункції [67, 68, 71], що не могло не позначитися на функціональному стані печінки.

Тому наступним завданням нашої роботи стало: встановити показники жовчутворювальної, жовчовидільної, поглинально-видільної та глікогенсинтезувальної функцій печінки в динаміці експерименту.

Відповідно до рекомендацій з доклінічного дослідження лікарських препаратів [43], саме ці показники є органоспецифічними і високоінформативними стосовно ранніх ознак дисфункції печінки. Їх достатньо широко використовують при експериментальному дослідженні системного впливу травми і крововтрати на розвиток поліорганної дисфункції [35, 70, 73, 122].

Дослідження показали, що за умов моделювання лише ішемії-реперфузії кінцівки відмічали порушення показників жовчоутворювальної функції печінки, що проявлялося істотним зниженням порівняно з контролем

вмісту сумарних жовчних кислот через 3 год експерименту, холато-холестролового співвідношення та кон'югованого білірубну – через 3 год і 1 добу.

За умов моделювання гострої крововтрати порушення жовчоутворювальної печінки ставали більш вираженими. У всі терміни спостереження статистично вірогідно порівняно з контролем знижувався вміст сумарних жовчних кислот, холато-холестеролове співвідношення, вміст кон'югованого білірубіну і ступінь кон'югації білірубіну. Показники досягали мінімуму через 1 добу й до 14 доби нормалізувалися.

За умов поєднання ішемії-реперфузії кінцівки та гострої крововтрати порушення ставали ще більшими. Більшість досліджуваних показників у цій групі були статистично вірогідно меншими порівняно з контролем та групою, в якій моделювали лише ішемію-реперфузію кінцівки, у всі терміни спостереження. Звернув на себе увагу той факт, що за умов гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки, порівняно з групою, в якій моделювали лише гостру крововтрату, через 3 год, 1 і 14 діб виявився істотно нижчим вміст сумарних жовчних кислот та через 3 год – величина холато-холестеролового коефіцієнта.

Під впливом гострої крововтрати та ішемії-реперфузії кінцівки, ускладненої переломом нижньої щелепи, відмічали ще більші порушення жовчоутворювальної та жовчовидільної функцій печінки порівняно з тваринами, в яких наносили лише гостру крововтрату та ішемію-реперфузію кінцівки. Встановлено статистично значуще зменшення концентрації в жовчі сумарних жовчних кислот через 1, 7 і 14 діб, холестеролу через 1 і 7 діб, та швидкості жочовиділення через 1, 7 і 14 діб.

Додаткове нанесення перелому нижньої щелепи за умов гострої крововтрати та ішемії-реперфузії кінцівки зумовлювало поглиблення порушень поглинально-видільної та глікогенсинтезувальної функцій печінки, порівняно з тваринами, в яких моделювали лише гостру крововтрату та ішемію-реперфузію кінцівки. Це супроводжувалося істотним зростанням

тривалості виділення бромсульфалеїну та зниженням вмісту глікогену в печінці через 1, 7 і 14 діб експерименту.

Отже, порушення жовчоутворювальної функції печінки наростали від групи, в якій моделювали лише ішемію-реперфузію кінцівки, до групи з гострою крововтратою, та з їх ускладненням переломом нижньої щелепи.

Відомо, що вміст сумарних жовчних кислот у жовчі пов'язаний з активністю ферментних систем мікросом гепатоцитів, в яких відбувається синтез жовчних кислот з холестреолу [173]. Крім цього, на вміст сумарних жовчних кислот у жовчі впливає інтенсивність їх ентерогепатичної циркуляції. Частина жовчних кислот, які всмокталися у тонкій кишці, далі захоплюється гепатоцитами і повторно потрапляє в жовч, що забезпечує процес солюбілізації холестеролу та травлення в кишках. Отже, вміст у жовчі сумарних жовчних кислот вказує на синтетичну функцію мікросом гепатоцитів, екскреторну функцію печінки, всмоктувальну функцію кишок та детоксикаційну функцію печінки.

Холестерол, який виводиться з жовчю, належить до катаболічного пулу холестеролу, що утворюється при розпаді ліпопротеїнів [173]. Він також метаболізується в мікросомальній монооксигеназній системі гепатоцитів до жовчних кислот. У зв'язку з цим, концентрація в жовчі холестеролу залежить від інтенсивності розпаду в лізосомах ліпопротеїнів, синтетичної здатності ендоплазматичного ретикулуму та механізмів внутрішньоклітинного переносу і виділення холестеролу в жовчний капіляр.

Важливе значення має співвідношення вмісту холатів і холестеролу, що забезпечує колоїдну стабільність жовчі й оцінюється за величиною холато-холестеролового коефіцієнта. Доведено, що зменшення концентрації холатів у жовчі зумовлює різке зростають її літогенні властивості [43].

Отримані результати свідчать про те, що моделювання лише ішемії-реперфузії кінцівки через 3 год супроводжується порушенням здатності гепатоцитів синтезувати жовчні кислоти з холестеролу в мікросомальній системі гепатоцитів. Це також веде й до зниження холато-холестеролового

індексу, що вказує на підвищення літогенних властивостей жовчі. В подальшому показник нормалізуються. Враховуючи, що синтез жовчних кислот є мембранозалежним процесом, можна припустити, що під впливом процесів ліпідної пероксидації в гепатоцитах у першу чергу зазнають пошкоджувального впливу саме ендоплазматичні мембрани й у першу чергу мікросомальної системи гепатоцитів, що було підтверджено роботами ряду авторів [51, 221, 267, 269].

Однак моделювання гострої крововтрати порівняно з контролем супроводжувалося більшим порушенням жовчоутворення. Більшість показників досягали мінімуму через 1 добу й до 7 доби були статистично вірогідно меншими, ніж у контролі. За цих обставин на гепатоцити впливає сукупність патогенних механізмів гострої крововтрати, зокрема гіпоксемія, яка здійснює нагативний вплив на внутрішні органи шлунково-кишкового тракту й, особливо, на печінку, враховуючи особливості її кровопостачання одночасно артеріальною та венозною кров'ю. Цей процес посилюється за рахунок централізації кровообігу, що веде до додаткового обмеження кровопостачання органів шлунково-кишкового тракту за умов гіповолемічного шоку [89].

У свою чергу патогенні чинники додаткового перелому нижньої щелепи поглиблюють виявлені порушення жовчоутворювальної функції печінки під впливом поєднання гострої крововтрати та ішемії-реперфузії кінцівки. Отриманий факт вказує на їх здатність впливати на стан ендоплазматичного ретикулуму гепатоцитів, очевидно завдяки посиленню ПОЛ, виснаженню антиоксидантного захисту, більшому стресовому впливу.

У жовчі також ми визначали вміст загального білірубіну і його фракцій. Важливе діагностичне значення має вміст у жовчі коньюгованого білірубіну. В мікросомальній ферментній системі гепатоцитів є складний комплекс ферментів трансглюкуронідаз, які беруть участь в утворенні глукуронідів в гепатоцитах, в т.ч. і білірубінглюкуроніду, який є водорозчинною нетоксичною формою білірубіну.

Наші дослідження показали, що за умов моделювання лише ішемії-реперфузії кінцівки порівняно з контролем через 3 год і 1 добу відмічали зниження вмісту в жовчі кон'югованого білірубну. Моделювання гострої крововтрати та її ускладнення ішемією-реперфузією кінцівки супроводжувалося статистично значущим порівняно з контролем зниженням вмісту кон'югованого білірубіну у всі терміни спостереження і ступеню кон'югації білірубіну до 7 доби експерименту. Показники досягали мінімуму через 1 добу експерименту. Аналогічно змінювалися й досліджувані показники під впливом додаткового перелому нижньої щелепи.

Отриманий результат додатково підтверджує ураження мікросомальних ферментних систем гепатоцитів, що через 3 год виникає за умов моделювання самої ішемії-реперфузії кінцівки і протягом усього терміну експерименту після гострої крововтрати та її ускладнення ішемією-реперфузією кінцівки, а також переломом нижньої щелепи.

Аналіз жовчовидільної функції печінки показав, що швидкість жовчовиділення та екскреції основних компонентів жовчі після моделювання лише ішемії-реперфузії кінцівки порівняно з контролем були істотно меншими до 7 доби експерименту з досягненням статистично значущого мінімуму через 3 год – 1 добу. До 14 доби показники зростали й досягали рівня контролю. За умов моделювання гострої крововтрати показники були у всі терміни спостереження істотно меншими, ніж у контролі, та, починаючи з 3 год експерименту, порівняно з групою, в якій моделювали лише ішемію-реперфузію кінцівки.

Поєднане моделювання гострої крововтрати та ішемії-реперфузії кінцівки супроводжувалося найбільшим зниженням досліджуваних показників. Швидкість жовчовиділення статистично вірогідно менша, порівняно з групою, в якій моделювали лише гостру крововтрату, через 1, 7 та 14 діб, швидкість екскреції сумарних жовчних кислот – через 3 год, 1 і 14 доби, швидкість екскреції холестеролу – через 3 год, 1, 7 і 14 доби, швидкість

екскреції загального білірубіну – через 7 і 14 діб, швидкість екскреції кон'югованого білірубіну – через 2 год, 7 і 14 доби експерименту.

За умов додаткового перелому нижньої щелепи досліджувані показники жовчовиділення, починаючи з 1 доби, ставали статистично вірогідно меншими, порівняно з дослідною групою, в якій моделювали тільки гостру крововтрату та ішемію-реперфузію кінцівки.

Таким чином патогенні чинники ішемії-реперфузії кінцівки, гострої кров трати, їх поєднання та, особливо, за умов додаткового перелому нижньої щелепи зумовлюють суттєвий вплив на жовчовидільну функцію печінки. Найбільші порушення виникають після гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки та переломом нижньої щелепи. Як свідчать дані літератури, в патогенезі виявлених порушень лежить порушення механізмів транспорту компонентів жовчі у жовчний капіляр, а також відтоку жовчі внаслідок розвитку набряку органа та дискінезії жовчовивідних шляхів [6, 54, 78]. Аналогічні порушення за умов травми різної локалізації та крововтрати отримано й іншими авторами [53, 54 та ін.].

Крім цього, для визначення функціонального стану печінки активно застосовують дослідження поглинально-видільної та глікогенсинтезувальної функцій [33, 34, 52, 56]. З метою оцінки поглинально-видільної функції ми виконували бромсульфалеїнову пробу [43], яка базувалася на тому, що печінка володіє здатністю повністю очищати кров від бромсульфалеїну та транспортувати його в жовч. Після довенного введення розчину бромсульфалеїну оцінюють час початку виділення речовини з жовчю та час повного його очищення. Аналогічно в печінці відбувається синтез переважної більшості глікогену. Ці функції є органоспецифічними для печінки, тому характеризуються високою інформативністю в експериментальній медицині.

Отримані нами результати показали, що моделювання двогодинної ішемії кінцівки через 3 год і 1 добу реперфузії викликає істотне зниження поглинально-видільної функції печінки, що супроводжується сповільненням

виділення бромсульфалеїну з жовчю та її нормалізацією, починаючи з 7 доби експерименту. За умов гострої крововтрати порушення поглиблюються у всі терміни спостереження і стають ще більшими після ускладнення гострої крововтрати ішемією-реперфузією кінцівки, що статистично значуще через 7 і 14 діб експерименту.

У свою чергу, додаткове нанесення перелому нижньої щелепи за умов гострої крововтрати та ішемії-реперфузії кінцівки зумовлює поглиблення порушень поглинально-видільної та глікогенсинтезувальної функцій печінки, порівняно з тваринами, в яких моделювали лише гостру крововтрату та ішемію-реперфузію кінцівки. Це супроводжується істотним зростанням тривалості виділення бромсульфалеїну та зниженням вмісту глікогену в печінці через 1, 7 і 14 діб експерименту.

Відомо, що купферівські клітини печінки повністю поглинають з крові бромсульфалеїн. В подальшому настає його глюкуронізація в ендоплазматичному ретикулумі печінки і виділення в жовчний капіляр на біліарному полюсі гепатоцитів. Тому бромсульфалеїнова проба характеризує функціональний стан ендотеліоцитів та ендоплазматичного ретикулуму печінки і належить до одного з найчутливіших тестів в оцінці функціонального стану печінки [43]. Отже, додатковий перелом нижньої щелепи на тлі гострої крововтрати та ішемії-реперфузії кінцівки зумовлює більші порушення функціонального стану печінки, ніж моделювання лише гострої крововтрати та ішемії-реперфузії кінцівки.

В основі виявлених порушень, ймовірно, лежить збільшення токсичного впливу на печінку завдяки надходженню з ураженої щелепи та ішемізованої кінцівки недоокиснених продуктів, активних форм кисню та їх токсичних метаболітів і свідчить про розвиток синдрому взаємного обтяження [149]. Внаслідок цього насамперед страждають ендоплазматичні мембрани, що виявляється порушенням мембранозалежних функцій паренхіматозних клітин печінкової часточки, відповідальних за захоплення та перенесення бромсульфалеїну в жовчний капіляр [33, 56].

Зниження рівня глікогену в печінці під впливом ішемії-реперфузії кінцівки, гострої крововтрати, їх поєднання та додаткового нанесення перелому нижньої щелепи свідчить про активацію симпато-адреналової системи та порушення механізмів ресинтезу глікогену [17]. Отримані нами результати вказують на те, що моделювання лише ішемії-реперфузії кінцівки через 3 год експерименту є вираженим стресогенним чинником для організму піддослідних тварин, який супроводжується зниженням вмісту глікогену в печінці. За умов гострої крововтрати показник нижчий від рівня контролю протягом семи діб експерименту. Його подальша нормалізація є ознакою розвитку адаптації – переважання вмісту глюкокортикоїдів над катехоламінами, які сприяють підтримці адекватного метаболізму при стресі і, зокрема, накопиченню глікогену в печінці. Разом з тим, додатковий перелом нижньої щелепи на тлі гострої крововтрати та ішемії-реперфузії кінцівки викликає більш виражене зниження вмісту глікогену в печінці через 1, 7 і 14 діб експерименту.

Отриманий результат вказує на те, що додатковий перелом нижньої щелепи поглиблює розвиток енергетичного дефіциту в тканинах і процесів клітинної інтоксикації та може зумовити вторинні функціональні і структурні зміни [46].

На основі отриманих результатів був сформульований четвертий висновок: за умов додаткового нанесення перелому нижньої щелепи на тлі гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки, відмічають суттєве порушення функціонального стану печінки, що проявляється зниженням показників жовчоутворювальної, жовчо-видільної та глікогенсинтезувальної функцій печінки і зростанням показників поглинально-видільної функції. Вміст сумарних жовчних кислот у жовчі, швидкість жовчовиділення та вміст глікогену в жовчі стають меншими, починаючи з 1 доби експерименту, тривалість виділення бромсульфалеїну більша, починаючи з 3 год експерименту. Максимальні порушення досліджуваних показників настають через 1 добу (вміст сумарних жовчних

кислот – на 24,0 %, швидкість жовчовиділення – на 22,5 %, тривалість виділення бромсульфалеїну – на 19,4 %, $p < 0,05$).

Для поглиблення об'єктивної оцінки виявлених функціональних і біохімічних порушень печінки перед нами виникло наступне завдання: вивчити особливості морфологічної перебудови печінки після моделювання перелому нижньої щелепи та гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки.

Дослідження показало, що при моделюванні ішемії-реперфузії кінцівки уже із 1 доби експерименту виникають дистрофічні зміни в гепатоцитах переважно перипортальних ділянок. Через 7 діб пошкодження посилювалися зі збільшенням макрофагальної реакції. До 14 діб виявлені пошкодження частково зменшувалися.

При гострій крововтраті у ранні періоди вже через 1 добу прогресували застійні явища у центральних венах із повнокров'ям синусоїдів, які поглиблювалися до 7 доби і проявлялися наростанням дистрофічних змін в гепатоцитах. Через 14 діб максимальні порушення візуалізувалися в гепатоцитах навколо центральних вен, проте в інших ділянках спостерігали посилення регенерації.

При моделюванні гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки, структурні зміни виникали вже з 1 доби експерименту і продовжували наростати протягом усього досліджуваного періоду. Основними з них були: порушення балкової організації гепатоцитів, зміна їх контуру, наявність у цитоплазмі гіаліноподібних та гідропічних включень. Важливо, що в гепатоцитах центролобулярних зон візуалізувалося пошкодження клітинних мембран та наявність ядер, що перебували на різних стадіях некрозу. Звертало на себе увагу зниження регенеративної активності гепатоцитів.

Додатковий перелом нижньої щелепи на тлі гострої крововтрати та ішемї-реперфузії кінцівки істотно поглиблював структурні порушення печінки порівняно з тваринами, яким моделювали лише гостру крововтрату

та ішемію-реперфузію кінцівки. Вже з 1 доби експерименту виникали виражені дистрофічні і частково некротичні зміни гепатоцитів, порушенням структурної організації. Через 7 діб візуалізували часткове відновлення структури печінки переважно в центролобулярних зонах, проте в інших ділянках виражені структурні зміни залишались і в подальшому – через 14 діб.

Таким чином, виявлені біохімічні і функціональні порушення гепатоцитів за умов ішемії-реперфузії кінцівки, гострої крововтрати, їх поєднання, а також додаткового перелому нижньої щелепи знайшли своє підтвердження й на гістологічних препаратах печінки. Враховуючи, що в патогенезі модельованих патологічних процесів провідна роль належить порушенню мембранозалежних функцій, у мікропрепаратах печінки ми чітко візуалізували їх ушкодження, а також розвиток дистрофічних процесів у гепатоцитах, що вказувало на порушення й ендоплазматичних мембран, з функцією яких пов’язані процеси обміну речовин, детоксикації та ін.

Об’єктивно було підтверджено, що ускладнення гострої крововтрати ішемією-реперфузією кінцівки та переломом нижньої щелепи, до того ж зумовлювало ураження ядер гепатоцитів, розташованих перипортально. Виявлені порушення в кінцевому результаті призводять до загибелі клітини шляхом некрозу або апоптозу, що позначається також і на втраті функціональної здатності печінки. Можна припустити, що в клінічних умовах у пацієнта з переломом нижньої щелепи, двогодинною ішемією кінцівки, навіть за умов гіповолемного шоку I ст. у реперфузійному періоді можна передбачити ознаки наростання печінкової дисфункції.

На основі отриманих результатів був сформульований п’ятий висновок: додатковий перелом нижньої щелепи на тлі гострої крововтрати та ішемії-реперфузії кінцівки істотно поглиблює структурні порушення печінки порівняно з тваринами, яким моделювали лише гостру крововтрату та ішемію-реперфузію кінцівки. Вже з 1 доби експерименту виникали виражені дистрофічні і частково некротичні зміни гепатоцитів, порушенням

структурної організації. Через 7 діб візуалізували часткове відновлення структури печінки переважно в центролобулярних зонах, проте в інших ділянках виражені структурні зміни залишались і в подальшому – через 14 діб.

Таким чином, ми вперше довели, що ускладнення гострої крововтрати двогодинною ішемією кінцівки та переломом нижньої щелепи в реперфузійному періоді супроводжується більшими порушеннями біохімічного, функціонального і морфологічного стану печінки, порівняно з групою, в якій моделювали гостру крововтрату, ускладнену ішемією-реперфузією кінцівки. В динаміці виявлені порушення досягають максимуму через 1 – 7 діб й до 14 доби не досягають рівня контрольної групи. В патогенензі ураження печінки провідна роль належить порушенням мембран гепатоцитів та втраті мембранозалежних функцій з пошкодженням ядер та розвитком дистрофічно-некротичних змін.

Виявлені порушення спонукали нас до пошуку засобів корекції виявлених порушень. У зв'язку з цим, нас зацікавив карбацетам, препарат, який за умов політравми володіє знижував інтенсивність ліпідної пероксидації, покращення антиоксидантного захисту, зменшення інтенсивності ендотоксикозу, проявів цитолізу, а також антигенного навантаження на організм, що проявлялося нижчим вмістом циркулюючих імунних комплексів, що, на думку авторів, свідчило про менші прояви вторинних механізмів пошкодження, які мають місце при травматичній хворобі [65, 66, 69, 72]. Це припущення було підтверджено й на структурному та ультраструктурному рівнях [76, 79, 80]. На основі отриманих результатів Козак Д.В. було сформульовані такі механізми дії карбацетаму за умов політравми:

- антиоксиданта;
- детоксикуюча;
- мембраностабілізуюча;

- імуномодулююча;

- тканинопротекторна.

Наведені результати вказали на доцільність застосування карбацетаму й за умов гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки, що вперше було випробувано у роботах Телев'яка А.Т. та Вересюка Т.О., що довели його протекторну дію щодо м'яких тканин кінцівки, які піддавали двогодинній ішемії та реперфузії [11, 16, 133]. У роботах Шацького В.В. вперше було випробувано карбацетам з метою системних порушень на прикладі протекції функціонального і морфологічного стану нирок [21, 42, 176, 177, 245].

Проте вплив карбацетаму на функціональний і морфологічний стан печінки за умов гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки та переломом нижньої щелепи, не досліджували, тому останнім завданням нашої роботи стало: визначити ефективність карбацетаму в корекції морфофункціональних порушень печінки за умов модельованої патології.

Дослідження показали, що у тварин з гострою крововтратою, ішемією-репефузією кінцівки та переломом нижньої щелепи препарат зумовлював суттєве зниження вмісту в печінці ТБК-активних продуктів, збільшення активності каталази та величини АПІ після 7-14 діб застосування. Також відмічали зниження активності АлАТ сироватки крові, збільшення вмісту в жовчі сумарних жовчних кислот, швидкості жовчовиділення та зменшення тривалості виділення бромсульфалеїну. Відмічали позитивні зміни й у морфологічній картині печінки. За цих умов зменшувалися прояви білкової і жирової дистрофії в гепатоцитах, посилювалося відновлення структури печінки як через 7, так і через 14 діб експерименту.

Отже карбацетам супроводжувався вираженим гепатопротекторним ефектом, що підтверджує результати досліджень інших авторів, які вивчали ефективність корегувальної дії карбацетаму [66, 76, 80]. Можна припустити, що отриманий ефект карбацетаму зумовлений рядом фармакофорних

угрупувань, які мають повну структурну схожість з відомими антиоксидантами, антигіпоксантами, антипротекторами.

Слід відмітити, що більшість досліджуваних показників під впливом карбацетаму до 14 доби не досягали рівня контролю, проте, незважаючи на це, можна стверджували, що препарат суттєво знижує гепатотропні прояви гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки та переломом нижньої щелепи.

Отримані результати дозволили сформулювати останній висновок: застосування карбацетаму за умов перелому нижньої щелепи, гострої крововтрати та ішемії-реперфузії кінцівки порівняно з тваринами без корекції сприяє покращенню біохімічного, функціонального та структурного стану печінки. Це виявляють істотним зниженням вмісту в печінці травмованих тварин реагентів до тіобарбітурової кислоти, зростанням в печінці активності супероксиддисмутази та каталази, зміщенням балансу про- та антиоксидантної системи в бік переважання прооксидантних механізмів через 7 і 14 діб застосування препарату. В ці терміни суттєво знижується у крові активність маркерних ферментів цитолізу, збільшується у жовчі концентрації сумарних жовчних кислот (відповідно на 64,1 і 10,1 %, $p<0,05$), через 14 діб – швидкості жовчовиділення (на 27,1 %, $p<0,05$) Через 7 і 14 діб істотно знижується тривалість виділення бромсульфалеїну та зростає вміст глікогену в печінці, до 14 доби зменшуються прояви білкової і жирової дистрофії в гепатоцитах, посилюється відновлення структури печінки.

Таким чином, карбацетам є перспективним засобом корекції біохімічних і функціональних порушень у печінці за умов гострої крововтрати, ішемії-реперфузії кінцівки, ускладненої переломом нижньої щелепи, що вимагає подальшого доклінічного вивчення.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення актуального наукового завдання, що полягає у встановленні ролі перелому нижньої щелепи у проявах дисфункції печінки поранених з вогнепальним ушкодженням м'яких тканин стегна, масивною крововтратою та ішемією-реперфузією кінцівки та у порушенні функціонального і морфологічного стану печінки в динаміці експериментальної моделі політравми та доведенні ефективності карбацетаму у зниженні проявів виявлених порушень.

1. У поранених з переломом нижньої щелепи, вогнепальним ураженням м'яких тканин стегна з масивною зовнішньою кровотечею виникають більші порушення функціонального стану печінки з максимумом проявів через 6-7 діб стаціонарного лікування у закладі III рівня, порівняно з пораненими без ураження лицевого черепа. Це виявляється істотно більшою активністю в сироватці крові аланін- і аспартатамінотрансфераз (відповідно на 24,3 і 2,0 %, $p<0,05$), більшим вмістом у сироватці крові прямого білірубіну (на 33,3 %, $p<0,05$) та нижчим вмістом загального білка (на 9,3 %, $p<0,05$).

2. На час виписки зі стаціонару в клінічних групах спостережень досліджувані показники повертаються до рівня загальноприйнятої норми, проте тривалість лікування поранених з додатковим переломом нижньої щелепи, які знаходилися на спеціальній щелепній дієті, у 2,6 раза більша, ніж у пацієнтів без перелому щелепи ($p<0,05$).

3. Додаткове моделювання перелому нижньої щелепи на тлі гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки, сприяє більшому зростанню інтенсивності процесів ліпідної пероксидації в печінці порівняно з групою, в якій моделювали лише крововтрату та ішемію-реперфузію кінцівки. Це виявляється статистично значущим підвищенням вмісту реагентів до тіобарбітурової кислоти починаючи з 3 год експерименту з максимумом через 1 добу (на 15,6 %, $p<0,05$), який не досягає рівня

контролю до 14 доби експерименту ($p<0,05$). Активація ліпопероксидації сприяє підвищенню проникності клітинних мембран, що викликає суттєво більше зростання в цій групі активності аланін- і аспартатамінотрансфераз сироватки крові, починаючи з 1 доби експерименту (відповідно на 25,6 і 28,4 %, $p<0,05$), які не знижуються до рівня контролю через 14 діб ($p<0,05$)

4. Після моделювання перелому нижньої щелепи на тлі гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки, в реперфузійному періоді відмічають виснаження ферментативної ланки антиоксидантного захисту печінки, що проявляється істотно більшим зниженням порівняно з групою, в якій моделювали лише ішемію-реперфузію кінцівки та гостру крововтрату, активності супероксиддисмутази через 1 добу експерименту (на 28,6 %, $p<0,05$), каталази через 1 і 7 діб (відповідно на 22,0 і 19,7 %, $p<0,05$) та антиоксидантно-прооксидантного індексу починаючи з 3 год експерименту. Загальною закономірністю було максимальне зниження досліджуваних показників до 1 доби з наступним зростанням до 14 доби, яке не досягало рівня контрою ($p<0,05$). В цей термін величина антиоксидантно-прооксидантного індексу була меншою на 31,3 %, $p<0,05$.

5. За умов додаткового нанесення перелому нижньої щелепи на тлі гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки, відмічають суттєве порушення функціонального стану печінки, що проявляється зниженням показників жовчоутворювальної, жовчо-видільної та глікогенсинтезувальної функцій печінки і зростанням показників поглинально-видільної функції. Вміст сумарних жовчних кислот у жовчі, швидкість жовчовиділення та вміст глікогену в жовчі стають меншими, починаючи з 1 доби експерименту, тривалість виділення бромсульфалеїну більша, починаючи з 3 год експерименту. Максимальні порушення досліджуваних показників настають через 1 добу (вміст сумарних жовчних кислот – на 24,0 %, швидкість жовчовиділення – на 22,5 %, тривалість виділення бромсульфалеїну – на 19,4 %, $p <0,05$).

6. Додатковий перелом нижньої щелепи на тлі гострої крововтрати та

ішемї-реперфузії кінцівки істотно поглиблює структурні порушення печінки порівняно з тваринами, яким моделювали лише гостру крововтрату та ішемію-реперфузію кінцівки. Вже з 1 доби експерименту виникали виражені дистрофічні і частково некротичні зміни гепатоцитів, порушенням структурної організації. Через 7 діб візуалізували часткове відновлення структури печінки переважно в центролобулярних зонах, проте в інших ділянках виражені структурні зміни залишались і в подальшому – через 14 діб.

7. Застосування карбацетаму за умов перелому нижньої щелепи, гострої крововтрати та ішемії-реперфузії кінцівки порівняно з тваринами без корекції сприяє покращенню біохімічного, функціонального та структурного стану печінки. Це виявляють істотним зниженням вмісту в печінці травмованих тварин реагентів до тіобарбітурової кислоти, зростанням в печінці активності супероксиддисмутази та каталази, зміщенням балансу про- та антиоксидантної системи в бік переважання прооксидантних механізмів через 7 і 14 діб застосування препарату. В ці терміни суттєво знижується у крові активність маркерних ферментів цитолізу, збільшується у жовчі концентрації сумарних жовчних кислот (відповідно на 64,1 і 10,1 %, $p<0,05$), через 14 діб – швидкості жовчовиділення (на 27,1 %, $p<0,05$) Через 7 і 14 діб істотно знижується тривалість виділення бромсульфалеїну та зростає вміст глікогену в печінці, до 14 доби зменшуються прояви білкової і жирової дистрофії в гепатоцитах, посилюється відновлення структури печінки, що слід враховувати при менеджменті пацієнтів з полі травмою, обумовленою вогнепальним пораненням.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Абдомінальні пошкодження при дорожньо-транспортній травмі / М. Г. Кононенко, С. П. Коробова, Л. Г. Кащенко та ін. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2010. № 14 (2). С. 351–353.

2. Аналіз змін структури м'язової тканини та біохімічних показників сироватки крові при розвитку ішемічно-реперфузійного синдрому (експериментальне дослідження) / А. Т. Телев'як, П. Р. Сельський, Т. О. Вересюк, А. Ф. Слива. *Перспективи розвитку сучасної патології :* зб. матеріалів X Конгресу патологів України, 27–28 вересня 2018 р. Івано-Франківськ – Яремче, 2018. С. 176–177.

3. Анализ причин развития осложнений переломов нижней челюсти / А. В. Лепилин,Н. Л. Ерокина, С. Б. Фищев и др. *Пародонтология*. 2017. № 3 (84). С. 60–63.

4. Андреева Л. И., Кожемякин Л. А., Кишкун А. А. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой. *Лабораторное дело*. 1988. № 11. С. 41–43.

5. Антиоксидантно-прооксидантний індекс сироватки крові щурів з експериментальним стоматитом і його корекція зубними еліксирами / А. П. Левицький, В. М. Почтар, О. А. Макаренко, Л. І. Гридіна. *Одеський медичний журнал.* 2006. № 1. С. 22–25.

6. Бадінов О. В., Лук'янчук В. Д., Савченкова Л. В. Сучасні уявлення про патогенез ендотоксикозу посттравматичного ґенезу. *Сучасні проблеми токсикології.* 2003. № 4. URL: http://medved.kiev.ua/arhiv_mg/st_2003/03_4_2.htm (Дата звернення 29.09.2020).

7. Баранник Н. Г., Рябоконь Е. Н., Мосейко А. А. Лечение больных с переломами нижней челюсти в пределах зубного ряда с помощью назубного компрессионно- дистракционного аппарата и остеотропных препаратов. *Запорожский медицинский журнал*. 2010. Т. 12, № 3. С. 5–8.

8. Барило О. С., Кравчук П. О., Фурман Р. Л. Фотоплетизмографічний метод аналізу мікроциркуляторних порушень у лікувально-діагностичному комплексі при переломах нижньої щелепи. *Современная стоматология*. 2016. № 5. С. 31–35.

9. Безруков С. Г., Роганов Г. Г. Профілактика травматичного остеомієліту нижньої щелепи. *Вісник стоматології*. 2012. № 4. С. 67–71.

10. Биленко, М. В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов: (молекулярные механизмы, пути предупреждения и лечения) Москва: Медицина, 1989. 368 с.

11. Біохімічні зміни у сироватці крові щурів при ішемічно-реперфузійному синдромі (експериментальне дослідження) / А. Т. Телев'як, Т. О. Вересюк, П. Р. Сельський, І. І. Боймиструк. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2018. № 2 (34). С. 122–128.

12. Боголюбов В. М., Зубкова С. М. Пути оптимизации параметров физиотерапевтических воздействий. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечеб. физ. культуры*. 1998. № 2. С. 3–6.

13. Брофман И. Д., Тарчокова Э. М. Влияние ортопедических конструкций на состоянме тканей пародонта у больных с переломами нижней челюсти. *Успехи современной науки*. 2017. Т. 2, № 2. С. 198-200.

14. Вітковський О. О. Лікування переломів нижньої щелепи, ускладнених гнійно-запальними процесами. *Клінічна стоматологія*. 2015. № 3–4. С. 124.

15. Величина та структура санітарних втрат від бойових ушкоджень щелепно-лицевої ділянки під час проведення АТО на сході України / І. В. Федірко, А. М. Лихота, В. В. Коваленко, М. З. Лищишин. *Проблеми військової охорони здоров'я*. 2017. Вип. 42. С. 163–172.

16. Вересюк Т. О. Телев'як А. Т., Сельський П. Р. Структурні зміни м'язів задніх кінцівок щурів при гострій ішемії. *Вісник наукових досліджень*. 2018. № 1 (90). С. 123–127.

17. Влияние мексидола и его структурных компонентов на содержание углеводов и перекисное окисление липидов при остром стрессе / Т. А. Девяткина, Р. В. Луценко, Е. М. Важничая, Л. Д. Смирнов. *Вопросы медицинской химии*. 1999. № 3. URL: http://medi.ru/pbmc/8890309.htm. (Дата обращения 29.09.2020).

18. Влияние локальной иммунокоррекции на показатели иммуноцитокинов крови пациентов с переломами нижней челюсти / М. Ш. Мустафаев, З. Ф. Хараева, Э. М. Тарчокова, М. Х. Тлакодугова, Л. Р. Асанова. *Успехи современной науки и образования*. 2016. Т. 2. № 5. С. 120–123

19. Влияние остеосинтеза на иммунный статус больных с переломами нижней челюсти / З. И. Савченко, В. А. Агасян, Ю. И. Чергештов и др. *Dental forum*. 2010. № 4. С. 43-45.

20. Волотовська Н. В., Гудима А. А. Роль гемічної гіпоксії в патогенезі порушень жовчоутворювальної і жовчовидільної функції печінки а тлі скелетної травми в ранньому посттравматичному періоді. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2011. № 2 (15). С. 31–33.

21. Вплив карбацетаму на функціональні і біохімічні порушення внутрішніх органів за умов крововтрати та ішемії-реперфузії кінцівки / Р. В. Максимів, І. В. Стрельбицька, І. І. Горбань та ін. *Актуальні питання фармакології та фармакотерапії :* матеріали Всеукр. наук.-практ. конф., 26-27 вересня 2019 р. Тернопіль : ТНМУ, 2019. С. 46–48.

22. Гаврилов І. І. Біохемілюмінісцентний аналіз стану прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу при краш-синдромі та фармакокорекції корвітином. *Український журнал екстремальної медицини ім. Г. О. Можаєва*. 2011. Т. 12, № 3. С. 50–54.

23. Гайда І. М., Бадюк М. І., Сушко Ю. І. Особливості структури та перебігу сучасної бойової травми у військовослужбовців Збройних Сил України. *Pathologia*. 2018. 15, №. 1. С. 73–76.

24. Гоженко А. И., Андрейцова Н. И., Квасницкая О. Б. Биотрансформаця экзогенных окислителей в организме человека и животных. *Актуальные проблемы транспортной медицины*. 2009. № 4 (18). С. 8–18.

25. Горбань І. І. Вплив гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки, на антиоксидантно-прооксидантний баланс печінки та його корекція карбацетамом. *Здобутки клінічної і експериментальної* медицини. 2020. № 2. С. 93–100.

26. Горбань І. Динаміка цитолітичного синдрому за умов гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки та його корекція // *Матеріали XXIV міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених,* 13–15 квітня 2020 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2020. С. 180.

27. Горбань І. І., Гудима А. А. Поглинально-видільна функція печінки за умов ішемії-реперфузії кінцівки, гострої крововтрати та їх корекції. *Сучасні уявлення щодо патогенезу запалення: місцеві та системні механізми :* матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Галицькі читання», 19–20 вересня 2019 р. Івано-Франківськ, 2019. С. 6–7.

28. Горбань І. І., Гудима А. А., Максимів Р. В. Динаміка показників цитолізу за умов гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки, та їх корекція карбацетамом. *Медична та клінічна хімія.* 2020. № 2. С. 23–30.

29. Горбань І., Максимів Р., Гудима А. Вплив гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки на функціональний стан мікросом гепатоцитів та його корекція. *Матеріали XXIV міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених,* 13–15 квітня 2020 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2020. С. 180-181.

30. Горбань І. І., Максимів Р. В., Стрельбицька І. В. Морфофункціональна перебудова печінки в умовах ішемії-реперфузії кінцівки, гострої крововтрати та їх корекції. *Екстрена медична допомога в*

надзвичайних умовах : матеріали всеукр. наук.-практ. конф., 20–24 лютого 2019 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2019. С. 32–33.

31. Горобець О. В. Особливості хірургічного методу лікування хворих з переломами нижньої щелепи : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.22. К., 2000. 232 с.

32. Гринёв М. В., Бромберг Б. Б.. Ишемия-реперфузия – универсальный механизм патогенеза критических состояний в неотложной хирургии. *Вестник хирургии имени И. И. Грекова*. 2012. Т. 171, № 4. С. 94–100.

33. Гудима А. А., Заєць Т. А. Ефективність впливу клітинної терапії на поглинально-видільну та глікогенсинтезувальну функції печінки в ранній період краніоскелетної травми, ускладненої крововтратою. *Актуальні проблеми транспортної медицини*. 2014. Т. 1, № 2. С. 142–145.

34. Гудима А. А., Заєць Т. А. Особливості поглинально-видільної та глікогенсинтезувальної функцій печінки в ранній період краніоскелетної травми та їх корекція клітинною терапією. *Вісник наукових досліджень*. 2014. № 2. С. 97–99.

35. Гудима А. А., Зачепа О. А., Сушко Ю. І. Вплив поєднаної травми живота і грудної клітки на поглинально-видільну та глікогенсинтезувальну функції печінки в період ранніх проявів травматичної хвороби та їх корекція тіотриазоліном. *Військова медицина України*. 2019. Т. 19, № 3. С. 66–72.

36. Гулюк А. Г., Тащян А. Э., Гулюк Л. Н. Профилактика осложнений консолидации при переломах нижней челюсти у больных со структурно-метаболическими изменениями костной ткани. *Вісник стоматології*. 2012. № 2. С. 65-71.

37. Гур’єв С. О., Сацик С. П. Проблеми надання медичної допомоги постраждалим внаслідок дорожньо-транспортних пригод. *Травма*. 2012. Т. 13, № 2. С. 27–29.

38. Гур’єв С. О., Філь А. Ю., Танасієнко О. М. Аналіз безпосередіх причин смерті у постраждалих із політравмою та пошкодженням скелета. *Травма*. 2015. Т. 16, № 4. С. 7–10.

39. Динаміка активності каталази та вмісту реагентів до тіобарбітурової кислоти у внутрішніх органах під впливом артеріального джгута і реперфузії кінцівки / І. В. Стрельбицька, Р. В. Максимів, А. А. Гудима, І. І. Горбань. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : матеріали підсумкової LXI наук.-практ. конф., 7 червня 2018 р. Тернопіль : ТДМУ. Укрмедкнига, 2018. С. 269–270.

40. Динаміка ензимної ланки антиоксидантного захисту під впливом ішемії-реперфузії кінцівки, гострої крововтрати та перелому нижньої щелепи / І. І. Горбань, А. А. Гудима, О. Г. Нецюк, М. А. Пасічник. *Медична та клінічна хімія*. 2021. Т. 23, № 1. С. 84–92

41. Динамика показателей функции внешнего дыхания у больных при переломах нижней челюсти с применением озонирования воздуха в процессе лечения / И. О. Авдышоев, С. Н. Федотов, А. Б. Гудков, И. И. Дынин. *Северный государственный медицинский университет*. 2006. № 4 S2. С. 24–26.

42. Динаміка функціонального стану нирок за умов ішемії-реперфузії кінцівки, гострої крововтрати та їх корекції / В. В. Шацький, О. В. Стахів, Р. В. Максимів, І. В. Стрельбицька *Екстрена медична допомога в надзвичайних умовах :* матеріали всеукр. наук.-практ. конф., 20–24 лют. 2019 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2019. С. 40–41.

43. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рекоменд. / за ред. О. В. Стефанова. Київ : Авіценна, 2001. 528 с.

44. Долгих В. Т., Ларин А. И., Пилипчук И. А. Метаболические нарушения при критических состояниях. *Политравма*. 2007. № 3. С. 73–86.

45. Досвід лікування переломів нижньої щелепи з використанням назубних дротяних шин / Ю. М. Принда, Е. З. Красівський, З. М. Солонинко, Ю. З. Солонинко. *Медицина транспорту України*. 2009. № 3. С. 23–26.

46. Ельский В. Н., Зяблицев С. В. Моделирование черепно-мозговой травмы. Донецк : Новый мир, 2008. 140 с.

47. Жукова А. А. Использование ингибиторов протеиназ и антиоксидантов для патогенетической коррекции реперфузионного синдрома, осложнённого кровопотерей. *Таврический медико-биологический вестник*. 2012. Т. 15, № 4 (60). С. 140–143.

48. Жукова А. А., Кубышкин А. В., Харченко В. З. Динамика изменений протеиназ-ингибиторной и окислительно-антиоксидантной систем при реперфузионном синдроме, осложненном кровопотерей. *Таврический медико-биологический вестник.* 2012. Т. 15, № 3. Ч. 1. С. 127-130.

49. Жукова Г. О. Реакція показників перекисного окиснення ліпідів і антиоксидантів при розвитку експериментального реперфузійного синдрому, ускладненого крововтратою. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2012. № 1. С. 179–180.

50. Закишева С. М., Токбергенова А. Т. Регионарное введение препаратов в комплексном лечении переломов нижней челюсти. *Современные проблемы науки и образования*. 2013. № 6. С. 5.

51. Заєць Т. А. Вплив крововтрати на динаміку показників жовчоутворювальної функції печінки у відповідь на краніоскелетну травму. *Буковинський медичний вісник*. 2014. Т. 18, № 2 (70). С. 32–35.

52. Заєць Т. А. Динаміка поглинально-видільної та глікогенсинтезувальної функцій печінки в умовах експериментальної краніоскелетної травми. *XIII-е чтения В. В. Подвысоцкого :* бюллетень материалов науч. конф., 19–20 июня 2014 г. Одесса : УкрНИИ медицины транспорта, 2014. С. 111–112.

53. Заєць Т. А., Гудима А. А. Стан жовчовидільної функції печінки за умов краніоскелетної травми, ускладненої крововтратою. *Медична хімія*. 2014. Т. 16, № 1 (58). С. 69–72.

54. Заєць Т. Особливості функціонального стану печінки в умовах краніоскелетної травми, ускладненої кровотечею, та ефективність застосування фетальних нервових клітин. *Матеріали XVIII Міжнародного*

медичногой конгресу студентів та молодих вчених, 28–30 квітня 2014 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2014. С. 193.

55. Засимович В. Н., Иоскевич Н. Н. Реперфузионно-реоксигенационный синдром как проблема реконструктивной хирургии артерий при хронической ишемии нижних конечностей атеросклеротического генеза. *Новости хирургии*. 2017. Т. 25, № 6. С. 632–642.

56. Зачепа О., Сушко Ю., Близнюк Р. Вплив поєднаної абдомінальної і торакальної травми на порушення глікогенсинтезувальної функції печінки в експерименті. *Матеріали XXIII Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених*, 15–17 квіт. 2019 р. Тернопіль : ТДМУ, 2019. С. 354.

57. Іванова М. О. Характер мікрофлори порожнини рота у хворих з неускладненими переломами нижньої щелепи. *Biomedical and biosocial anthropology*. 2016. № 26. С. 79-82.].

58. Ідішкіна Н. Г. Клінічні та патологічні аспекти сповільненої консолідації кісткових відламкв у хворих з переломами нижньої щелепи. *Современная стоматологія*. 2016. № 2. С. 58–63.

59. Избранные аспекты патогенеза и лечения травматической болезни / В. Н. Ельский, В. Г. Климовицкий, С. Е. Золотухин и др. Донецк : ООО «Лебедь», 2002. 360 с.

60. Изменения в мышечной ткани задней конечности крыс в разные сроки формирования синдрома ишемии-реперфузии / О. А. Мальченко, А. В. Кубышкин, Л. В. Анисимова и др. *Таврический медико-биологический вестник*. 2012. Т. 15, № 3, ч.1 (59). С. 207–210.

61. Изумрудов М. Р. Влияние внутривенной фотогемотерапии на состояние микроцикруляции тканей у больных хроническим посттравматическим остеомиелитом. *Вестник травматологии и ортопедии имени Н. Н. Приорова*. 2010. № 3. С. 60–63.

62. Иммунноориентированная терапия при переломах нижней челюсти у пациентов с высоким риском развития воспалительных осложнений /

А. Г. Уварова, Т. В. Гайворонская, В. В. Оноприев и др. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2015. № 1 (150). С. 119–124.

63. Калинкин О. Г. Травматическая болезнь. *Травма*. 2013. Т. 14, № 3. URL: http://www.mif-ua.com/archive/article/36559.

64. Коваленко В. В. Особливості лікувіанняґ сучасних бойовимх ушкоджень щелепно-лицевої ділянки. *Лікарська справа.* 2017. № 1. С. 168–174.

65. Козак Д, В. Вплив карбоцетаму на антиоксидантний-прооксидантний баланс тканини серця, легень і печінки в динаміці політравми. *Шпитальна хірургія.* 2014. № 1 (65). С. 40–42. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/shpkhir_2014_1_12 (Дата звернення 30.09.2020).

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

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

68. Козак Д. В. Динаміка показників перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту в умовах політравми. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини*. 2011. № 2 (15). С. 50–52.

69. Козак Д. В. Динаміка синдрому ендогенної інтоксикації в умовах політравми та його корекція карбацетамом. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2015. № 2, 3. С. 58 – 60.

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

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

72. Козак Д. В. Особливості порушень імунологічного захисту у відповідь на політравму та корегувальний вплив карбацетаму в експерименті. *Медична хімія*. 2015. № 3. С. 38–41.

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

74. Козак Д. В. Порушення процесів ліпідної пероксидації та антиоксидантного захисту у тканині легень в пізній період травматичної хвороби та їх корекція. *Вісник наукових досліджень*. 2015. № 3. С. 101 – 103.

75. Козак Д. В. Системні порушення в патогенезі раннього і пізнього періодів травматичної хвороби та їх корекція : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.03.04. Тернопіль, 2015. 36 с.

76. Козак Д. В., Волков К. С. Структурні зміни деяких внутрішніх органів тварин із модельованою політравмою за умов корекції карбацетамом. *Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина».* 2014. Вип. 2 (50). С. 3–6.

77. Козак Д. В., Волотовська Н. В., Креховська О. М. Особливості раннього апоптозу нейтрофілів, лімфоцитів і макрофагів тканини печінки та його взаємозв’язок з інтенсивністю процесів вільнорадикального окиснення та антиоксидантного захисту у здорових білих щурів. *Галицькі анестезіологічні читання «Актуальні питання анестезіології та інтенсивної терапії» :* матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 19–20 травня 2011 р. Тернопіль : ТДМУ, 2011. С. 63–64.

78. Козак Д. В., Дацко Т. В. Динаміка структурних змін тканини печінки у періоди ранніх і пізніх проявів експериментальної травматичної хвороби. *Український журнал екстремальної медицини імені Г.О.Можаєва*. 2013. Т. 14, № 3. С. 85–90.

79. Козак Д. В., Дацко Т. В. Структурні зміни легень у тварин із модельованою політравмою та корекцією карбацетамом у ранні та віддалені періоди травматичної хвороби. *Здобутки клінічної та*

експериментальної медицини : зб. матеріалів підсумкової наук.-практ. конф., 21 травня 2014 р. Тернопіль, 2014. С. 114–115.

80. Козак Д. В., Дацко Т. В. Структурні зміни печінки у тварин із модельованою політравмою та корекцією карбацетамом у ранні та віддалені періоди травматичної хвороби. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини : :* зб. матеріалів підсумкової наук.-практ. конф., 21 травня 2014 р. Тернопіль, 2014. С. 115.

81. Козак Д. В., Волотовська Н. В., Креховська О. М. Регуляторний вплив продуктів перекисного окислення ліпідів на ранній апоптоз макрофагів печінки у здорових щурів. *Бюлетень X читань ім. В. В. Підвисоцького,* 26–27 травня 2011 р. Одеса, 2011. С. 57–58.

82. Комок О. А., Ідашкіна Н. Г., Терешков Д. Ю. Використання нових дротяних шин при лікуванні двобічних переломів нижньої щелепи у комбінації з остеосинтезом. *Медичні перспективи*. 2012. Т. XVII/1. С. 122–127.

83. Коновчук В. М. Геморагічний гіповолемічний шок та розвиток поліорганного ушкодження. *Буковинський медичний вісник*. 2009. Т. 13, № 1. С. 12–17.

84. Копчак А. В. Безпосередні та віддаленні результати хірургічного лікування хворих з приводу травматичного перелому нижньої щелепи. *Клінічна хірургія*. 2014. № 1. С. 56–60.

85. Копчак А. В., Рибак В. А., Марухно Ю. І. Патогенез і принципи лікування вогнепальних поранень щелепно-лицевої ділянки умовах багатопрофільного медичного закладу. *Медицина неотложных состояний.* 2015. № 7 (70). С. 94–105.

86. Копчак А. В. Хирургическая тактика лечения больных с травматическими переломами нижней челюсти. *Хирургия Украины.* 2014. № 2 (50). С. 31-37.

87. Коррекция стрессорного иммунодефицита после осиеосинтеза у больных с переломами нижней челюсти / З. И. Савченко, В. А. Агасян,

О. В. Евстифеева, Т. М. Сидельникова. *Стоматолог*. 2011. № 6. С. 43-46.

88. Котельников Г. П., Труханова И. Г. Некоторые философские и методологические положения концепции «травматическая болезнь». *Политравма*. 2007. № 1. С. 15–20.

89. Крилюк В. О., Цимбалюк Г. Ю. Розвиток синдрому ендогенної інтоксикації за умов поєднаної травми органів черевної порожнини на фоні гіповолемічного шоку та реперфузійного синдрому кінцівки. *Вісник наукових досліджень.* 2018. № 2 (91). С. 145–149.

90. Краснов В. В., Кононович Н. А. Особенности гемодинамики тканей нижней челюсти при лечении ее множественной травмы методом чрескостного остеосинтеза. *Стоматология*. 2013. Т. 92, № 4. С. 14-16.

91. Кубишкін А. В., Мальченко О. А., Мандрик Ю. В. Зміна активності неспецифічних протеїназ та їх інгібіторів у гомогенатах м'язів щурів при реперфузійному синдромі нижньої кінцівки за умов комбінованої дії кверцетину, апротиніну та альпростану. *Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія*. 2013. № 4. С. 12–19.

92. Кузнецов М. Р., Кошкин В. М., Комов К. В. Современные аспекты диагностики, профилактики и лечения реперфузионного синдрома. *Ангиология и и сосудистая хирургия*. .2006. № 1 (12). С. 133–144.

93. Кузьмінський І. В. Активність глутатіонпероксидазної системи в тканині печінки в моделі поєднаної травми органів черевної порожнини на фоні гіповолемічного шоку та реперфузії кінцівки. *Екстрена медицина: від науки до практики.* 2018. № 3 (29). С. 4–14.

94. Кузьмінський І. В. Вплив ішемічно-реперфузійного синдрому кінцівок на відхилення показників цитолітичного синдрому. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини.* 2018. № 3 (35). С. 176–181.

95. Кузьмінський І. В. Вплив ішемічно-реперфузійного синдрому на активацію системи перекисного окиснення ліпідів у тканині печінки. *Клінічна та експериментальна патологія.* 2018. № 4 (66). С. 53–59.

96. Кузьмінський І. В. Зміни у глутатіоновій антиоксидантній системі тканин печінки в умовах поєднаної травми органів черевної порожнини та синдромі ішемії-реперфузії. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини :* матеріали LXI наук.-практ. конф., 7 червня 2018 р. Тернопіль, 2018. С. 236–238.

97. Кузьмінський І. В. Особливості жовчовидільної функції печінки в умовах ішемічно-реперфузійного синдрому кінцівок, закритої травми органів черевної порожнини, ускладненої масивною крововтратою. *Актуальні проблеми транспортної медицини.* 2018. № 4 (54). С. 148–158.

98. Кузьмінський І. В. Порушення функціонального стану печінки в моделі поєднаної травми, гіповолемічного шоку та ішемічно-реперфузійного синдрому кінцівки. *Гострі та невідкладні стани у практиці лікаря:* матеріали десятого британо-українського симпозіуму з анестезіології та інтенсивної терапії, 18–21 квітня 2018 р. Київ, 2018. С. 47–48.

99. Куцевляк В. И., Панченко В. Н. Анатомическая классификация повреждений костей лицевого скелета. *Вісник стоматології*. 2010. № 4. С. 95–98.

100. Лихота А. М. Коваленко В. В. Сучасні принципи надання медичної допомоги та спеціалізованого лікування поранених у щелепно-лицеву ділянку. *Наука і практика.* 2015. № 1 / 2. С. 44–49.

101. Леоненко П. В. Особливості фізико-механічних властивостей кісткової тканини в ділянках імплантації у пацієнтів з генералізованим пародонтитом та метаболічними остеопатіями. Зб. наук. праць співробіт. НМАПО імені П. Л. Шупика. 2015. № 24 (2). С. 70–76.

102. Максимів Р., Горбань І., Стрельбицька І. Динаміка ліпідної пероксидації в печінці під впливом артеріального джгута і реперфузії кінцівки. *Матеріали XXII Міжнародного медичногго конгресу студентів та молодих вчених*, 23–25 квітня 2018 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2018. С. 266.

103. Максимів Р. В., Гудима А. А., Сидоренко В. М. Динаміка балансу антиоксидантно-прооксидантних механізмів у внутрішніх органах під

впливом артеріального джгута і реперфузії кінцівки. *Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука*. 2017. № 1. С. 37–44.

104. Мальченко О. А., Анисимова Л. В., Кубышкин А. В. Изменение активности неспецифических протеиназ и их ингибиторов в мышечной ткани крыс при экспериментальном реперфузионном синдроме. *Вісник морфології*. 2014. Т. 20, № 2. С. 388–391.

105. Медведев Ю. А., Куценко Р. В. Роль металлоостеосинтеза в лечении переломов нижней челюсти. *Фундаментальные исследования*. 2012. № 4. С. 84–87.

106. Медведев Ю. А., Милюкова Д. Ю. Тактика лечения пациентов с переломами нижній челюсти в пределах зубного ряда. *Стоматология*. 2012. № 6. С. 48–51.

107. Метод определения активности каталазы / М. А. Королюк, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова, В. Е. Токарев. *Лабораторное дело*. 1988. № 1. С. 16–19.

108. Методические рекомендации по экспериментальному изучению желчегонной, холеспазмолитической, холелитиазной и гепатопротекторной активности новых лекарственных веществ / С. М. Дроговоз, С. И. Сальникова, Н. П. Скакун, В. В. Слышков. Киев : ФКМЗ Украины, 1994. 46 с.

109. Механизмы формирования глюкокортикоидной иммуносупрессии при хирургическом лечении переломов нижней челюсти / З. И. Савченко, В. А. Агасян, Ю. И. Чергештов, О. В. Евстифеева. *Dental Forum*. 2010. № 3. С. 14–18.

110. Модифікація методу визначення вмісту глікогену в печінці / О. Сван, О. Максимова, Ю. Підгірний, О. Гудима. *Матеріали XXII Міжнародного медичногго конгресу студентів та молодих вчених*. Тернопіль : Укрмедкнига, 2006. С. 196–197.

111. Модель організації стоматологічної допомоги військовослужбовцям, які беруть участь в бойових діях на сході України / А. М. Лихота, В. В. Коваленко, М. З. Лищишин, І. В. Федірко. *Сучасна*

стоматологія та щелепно-лицева хірургія : матеріали міжнар. наук.-практ. конф., 5 грудня 2018 р. Київ, 2018. С. 71–75.

112. Молекулярные механизмы развития и адресная терапия синдрома ишемии-реперфузии / О. А. Гребенчиков, В. В. Лихванцев, Е. Ю. Плошников и др. *Анестезиология и реаниматология*. 2014. № 3. С.59–67.

113. Молекулярные механизмы развития экстремальных состояний и их коррекция / В. З. Харченко, А. В. Кубышкин, И. И. Фомочкина и др. Симферополь : Доля, 2011. 155 с.

114. Морфологічні зміни м'язової тканини і мікроциркуляторного русла при гострій ішемії задніх кінцівок щурів / П. Р. Сельський, А. Т. Телев'як, Т. О. Вересюк, І. І. Боймиструк. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини :* матеріали підсумкової LXI наук.-практ. конф., 07 червня 2018 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2018. С. 262–263.

115. Морфологічні зміни м'язової тканини і мікроциркуляторного русла при гострій ішемії задніх кінцівок щурів / П. Р. Сельський, А. Т. Телев'як, Т. О. Вересюк, І. І. Боймиструк. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини :* матеріали підсумкової LXI наук.-практ. конф., 07 червня 2018 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2018. С. 262–263.

116. Нагірний Я. П. Аналіз частоти і структури травматичних переломів нижньої щелепи у Тернопільській області. *Вісник наукових досліджень*. 2010. № 4. С. 99–101.

117. Нагірний Я. П., Ступницький Р. М._Вплив початкового рівня мінеральної щільності кісткової тканини на особливості репаративного остеогенезу у хворих із травматичними переломами нижньої щелепи. *Вісник наукових досліджень.* 2010. № 3. С. 55–56.

118. Патофизиология травмы (обзор экспериментального коллективного исследования проблемы за 40 лет) / В. Н. Ельский, С. В. Зяблицев и др. *Вісник морфології*. 2015. Т. 21, № 1. С. 242–251

119. Переломи нижньої щелепи: аналіз частоти виникнення, локалізації та ускладнень / Д. С. Аветіков, К. П. Локес, С. О. Ставицький та ін. *Вісник*

проблем біології і медицини. 2014. Вип. 3, т. 3 (112). С. 62–64.

120. Погранична Х. Р. Принципи лікування переломів нижньої щелепи. *Медицина транспорту України*. 2013. № 3. С. 86–90.

121. Порівняльний вплив ішемії-реперфузії кінцівки на стан внутрішніх органів в експерименті / Р. В. Максимів, І. І Горбань, О. В. Стахів, В. В. Шацький І. В. Стрельбицька. *Екстрена медична допомога в надзвичайних умовах :* матеріали всеукр. наук.-практ. конф., 20–24 лютого 2019 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2019. С. 49–50.

122. Порушення біохімічного складу жовчі за умов поєднаної травми живота і грудної клітки в період ранніх проявів травматичної хвороби та його корекція тіотриазоліном / О. А. Зачепа, А. А. Гудима, Ю. І. Сушко, Т. Я. Ярошенко. *Медична та клінічна хімія*. 2019. Т. 21. № 4 (82). С. 74–82.

123. Постернак Г. И., Лесной В. В. Место кровоостанавливающего жгута в современном алгоритме временной остановки кровотечения на догоспитальном этапе. *Медицина неотложных состояний*. 2017. Т. 4, № 83. С. 57–60.

124. Принда Ю. М., Красівський Е. З., Солонинко З. М. Досвід лікування переломів нижньої щелепи з використанням назубних дротяних шин. *Медицина транспорту України*. 2009. № 3. С. 23–26.

125. Прокофьева О. В. Обоснование коррекции изменений вегетативной нервной системы у больных с переломами нижней челюсти : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук : 14.01.14. Волгоград, 2013. 24 с.

126. Прооксидантний вплив артеріального джгута і реперфузії кінцівки / Р. В. Максимів, І. І. Горбань, І. В. Стрельбицька, Анастасія А. Гудима, В. В. Шацький, О. В. Стахів. *Матеріали XVII міжнародного наукового конґресу Світової федерації українських лікарських товариств*, 20–22 вересня. 2018 р. Тернопіль : ТДМУ, 2018. С. 205.

127. Прохорова М. И., Тупикова З. Н. Большой практикум по углеводному обмену и липидному обмену. Ленинград : Изд-во

Ленинградского ун-та, 1995. С. 53–65.

128. Проявления травматической болезни при переломах челюстных костей / С. Н. Федотов, В. А. Лызганов, Т. Е. Райхер, И. О. Авдышоев. *Северный государственный медицинский университет*. 2006. № 4 S2. С. 250–252.

129. Пузина Е. И. Вегетативные нарушения у пациентов с переломами нижней челюсти. *Бюллетень медицинских интернет-конференций*. 2014. Т. 4, № 5. С. 629.

130. Рузин Г. П., Демяник Д. С. «Травматическая болезнь» как следствие механических повреждений костей лицевого скелета. 2005. URL: http://ns1.knmu.edu.ua/bitstream/123456789/2211/1/%D0%A0%D1%83%D0%B7%D0%B8%D0%BD%2C%20%D0%94%D0%B5%D0%BC%D1%8F%D0%BD%D0%B8%D0%BA.pdf

131. Сапожников А. Г. Доросевич А. Е. Гистологическая и микроскопическая техника : руководство. Смоленск : САУ, 2000. 476 с.

132. Сван О., Смільська І., Швалюк М. Вплив подразнень з різних відділів жовчовивідних шляхів на стан вегетативних реакцій в експерименті. *Тези доп. III Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених.* Тернопіль : Укрмедкнига, 1999. С. 331–332.

133. Сельський П. Р., Вересюк Т. О., Телев'як А. Т. Порівняльний аналіз показників перекисного окислення ліпідів і антиоксидантного захисту м'язової тканини та сироватки крові щурів при гострій експериментальній ішемії. *Актуальні питання морфогенезу та ремоделювання тканин і органів у нормі та патології :* зб. матеріалів наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 04–05 жовтня 2018 р. Тернопіль, 2018. С. 32.

134. Сельський П. Р., Вересюк Т. О., Телев'як А. Т. Порівняльний аналіз морфологічних змін скелетних м'язів задніх кінцівок та біохімічних показників сироватки крові щурів при гострій ішемії (експериментальне дослідження). *Здобутки клінічної та експериментальної медицини,:* матеріали підсумкової

LXII наук.-практ. конф., присв. 165-річчю від дня народження Івана Яковича Горбачевського. Тернопіль, 2019. С. 20.

135. Сельський П. Р., Телев'як А. Т., Вересюк Т. О. Зміни морфологічної структури та антиоксидантного захисту м'язової тканини при гострій експериментальній ішемії. *Перспективи науки і освіти* : матеріали 4-ї міжнар. молодіжної конф., 23 серпня 2018 р. Нью-Йорк, 2018. С. 517–525.

136. Сигуа Б. В., Земляной В. П., Дюков А. К. Сочетанная и изолированная травма живота с повреждением печени. *Вестник хирургии*. 2015. Т. 174, № 1. С. 9–15.

137. Системна запальна відповідь при атеросклеротичній оклюзії стегнопідколінного сегмента у стадії хронічної критичної ішемії / Л. Я. Ковальчук, С. Н. Вадзюк, О. М. Зарудний та ін. *Шпитальна хірургія.* 2012. № 1. С. 5–10.

138. Сірко А. Г. Результати хірургічного лікування бойових вогнепальних черепно-мозкових поранень. *Медицина неотложных состояний*. 2017. № 8 (87). С. 80—86.

139. Состояние неспецифических протеиназ и их ингибиторов в сыворотке крови и мышечной ткани крыс при экспериментальном реперфузионном синдроме / О. А. Мальченко, Л. В. Анисимова, А. В. Кубышкин, В. З. Харченко. *Актуальные проблемы транспортной медицины*. 2014. Т. 2, № 2. С. 30–36.

140. Состояние окислительно-антиоксидантного гомеостаза в экстрактах мышечной ткани при моделировании реперфузионного синдрома и его коррекция / А. Б. Ганиева, О. А. Мальченко, П. А. Шалин и др. *Теоретические и практические аспекты современной медицины :* материалы 84-й междунар. науч..-практ. конф. студентов и молодых ученых, 21-23 марта 2012. Симферополь, 2012. С. 122.

141. Состояние прооксидантно-антиоксидантной системы крови и мышечной ткани крыс при экспериментальном реперфузионном синдроме /

О. А. Мальченко, Л. В. Анисимова, М. И. Федосов, А. В. Кубышкин. *Таврический медико-биологический вестник*. 2014. № 2. С. 90–93.

142. Состояние процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантов в скелетных мышцах крыс при фармакологической коррекции эксперементального реперфузионного синдрома / О. А. Мальченко, А. В. Кубышкин, В. З. Харченко, Ю. В. Мандрык. *Вестник КазНМУ*. 2013. Т. 5, № 1. С. 158–162.

143. Сочетанное применение аналогов естественного простагландина Е1, ингибиторов протеолиза и антиоксидантов для медикаментозной коррекции експериментального реперфузионного синдрома / М. И. Федосов, О. А. Мальченко, А. В. Кубышкин и др. *Актуальные проблемы транспортной медицины*. 2013. Т.2. № 2. С. 84–89.

144. Стан перекисного окиснення ліпідів й антиоксидантної активності тканин ротової порожнини в осіб молодого віку при лікуванні переломів нижньої щелепи / С. М. Григоров, Г. П. Рузін, О. І. Чирик, С. В. Калініченко. *Вісник проблем біології і медицини*. 2014. Вип. 4, т. 2 (114) С. 308–311.

145. Ступницький М. А. Порівняння прогностичної цінності об’єктивних шкал оцінки тяжкості політравми для тяжкої поєднаної торакальної травми. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2015. № 1. С. 91–95

146. Структурні зміни в артеріях задніх кінцівок щурів у ранньому реперфузійному періоді при гострій ішемії, викликаній накладанням артеріального турнікету / А. Т. Телев’як, П. Р. Сельський, Т. О. Вересюк та ін. *Вісник наукових досліджень*. 2019. № 1 (94). С. 120–126.

147. Структурно-просторова реорганізація артерій задніх кінцівок щурів при гострій ішемії-реперфузії. / А. Т. Телев’як, Т. О. Вересюк, П. Р. Сельський та ін. *Прикладні аспекти морфології експериментальних і клінічних досліджень* : матеріали наук.-практ. конф., 10–11 жовтня 2019 р. Тернопіль, 2019. С. 20.

148. Тактика коррекции стрессорного иммунодефицита после остеосинтеза у больных с переломами нижней челюсти / З. И. Савченко, В. А. Агасян, Ю. И. Чергештов, О. В. Евстифеева. *Dental Forum*. 2011. № 4. С. 2-6.

149. Телев'як А. Т. Динаміка показників перекисного окислення ліпідів та антиоксидантного захисту в м'язовій тканині задніх кінцівок щурів при розвитку ішемічно-реперфузійного синдрому (експериментальне дослідження). *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2018. № 3 (35). С. 132–139.

150. Телев'як А. Т. Морфологічні зміни судин гемомікроциркуляторного русла м'язів кінцівок щурів при розвитку ішемічно-реперфузійного синдрому (експериментальне дослідження). *Актуальні питання морфогенезу та ремоделювання тканин і органів у нормі та патології :* зб. матеріалів наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 20–21 вересня 2018 р. Тернопіль, 2018. С. 138–140.

151. Телев'як А. Т., Вересюк Т. О., Сельський П. Р. Порівняльний аналіз структурних порушень м'язів задніх кінцівок та біохімічних показників сироватки крові щурів при гострій ішемії. *Вісник наукових досліджень*. 2018. № 3. С. 114–120.

152. Терентьева З. В., Ширко О. И., Егорова Л. И. Проблемы совершенствования комплексного лечения переломов нижней челюсти на современном этапе. *Якутский медицинский журнал*. 2015. № 1 (49). С. 66–70.

153. Тимофеев А. А. Гичка С. Г., Мухин С. А. Патоморфологические изменения в слизистой оболочке ротовой полости при одонтогенных воспалительных заболеваниях челюстей у больных с гальванической патологией. *Современная стоматология.* 2015. № 5. С. 68–74.

154. Тимофеев А. А., Максимча С. В. Обоснование необходимости проведения санации полости рта у больных с переломом нижней челюсти. *Современная стоматология*. 2005. № 2. С. 112–116.

155. Тимофеев А. А. Основы челюстно-лицевой хирургии. М. : Медицинское информ. агентство, 2007. 696 с.

156. Тимофеев А. А., Фесенко Е. И. Профилактика гнойно-воспалительных осложнений у больных с переломами нижней челюсти. *Научный взгляд в будуще.* 2016. Т. 7, № 1 (1). С. 72–77.

157. Тулупов А. Н., Бесаев Г. Н., Синенченко Г. И. Особенности оказания медицинской помощи постраждавшим с политравмой при дорожно-транспортных происшествиях. *Экология человека*. 2015. № 6. С. 11–19.

158. Тяжка О. В., Загородня Я. М. Стан перекисного окислення ліпідів та антиоксидантної системи у дітей різного віку. *Перинатология и педиатрия.* 2016. № 2 (66). С. 101–105.

159. Федірко Г. В., Борис Р. М. Динаміка активності лужної та кислої фосфатаз та вмісту кальцію, фосфору в кістковій тканині в умовах гіпокінетичного остеопорозу та політравми. *Вісник наукових досліджень.* 2013. № 1 (70). С. 104–107.

160. Федірко Г. В., Гудима А. А., Підгірний В. В. Особливості патоморфогенезу пошкодженої стегнової кістки в динаміці посттравматичного періоду у тварин з політравмою і гіпокінетичним остеопорозом. *Український журнал екстремальної медицини імені Г.О.Можаєва.* 2013. Т. 14, № 2. С. 38–42.

161. Федірко Г. В. Динаміка показників пероксидного окиснення ліпідів і антиоксидантного захисту кісткової тканини у тварин з гіпокінетичним остеопорозом та полі травмою. *Вісник проблем біології та медицини.* 2013. Т. 1 (98). С. 156–159.

162. Федірко Г. В. Сучасне уявлення про механізм регенерації нижньої щелепи в умовах полі травми. *Клінічна стоматологія*. 2015. № 1. С. 89–94.

163. Філь А. Ю. Хірургічна концепція лікування постраждалих із політравмою у гострому періоді. *Травма.* 2014. Т. 15, № 5. С. 20–23.

164. Цимбалюк Г. Ю. Динаміка змін в антиоксидантно-прооксидантній системі в тканинах нирок при поєднаній травмі органів черевної порожнини

на фоні гіповолемічного шоку та синдромі ішемії-реперфузії. *Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука*. 2018. Вип. 3 (38). С. 63–69.

165. Цимбалюк Г. Ю. Зміни функціонального стану нирок у моделі поєднаної травми, гіповолемічного шоку та ішемічно-реперфузійного синдрому кінцівки. *Гострі та невідкладні стани у практиці лікаря :* матеріали десятого британо-українського симпозіуму з анестезіології та інтенсивної терапії, 18–21 квітня 2018 р. Київ, 2018. С. 101–102.

166. Цимбалюк Г. Ю. Особливості транспорту іонів натрію в умовах ішемії-реперфузії нижніх кінцівок, травами органів черевної порожнини та гіповолемічного шоку. *Актуальні проблеми транспортної медицини*. 2018. № 4 (54). С. 156–167.

167. Цимбалюк Г. Ю. Роль ішемії-реперфузії кінцівки в патогенезі функціональних порушень нирок за умов масивної крововтрати при поєднаній травмі органів черевної порожнини : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : 14.03.04. Чернівці, 2019. 21 с.

168. Цимбалюк Г. Ю. Стан глютатіонової системи в тканині нирки щурів при поєднаній травмі в умовах масивної крововтрати та ішемічно-реперфузійному синдромі кінцівки. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини :* матеріали LXI наук.-практ. конф., 7 червня 2018 р. Тернопіль, 2018. С. 287–289.

169. Цимбалюк Г. Ю. Стан добового діурезу нирок в умовах ішемічно-реперфузійного синдрому кінцівок, травми органів черевної порожнини, ускладненої гіповолемічним шоком, та їх поєднання у ранньому періоді травматичної хвороби. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини*. 2018. № 3 (35). С. 163–169.

170. Цимбалюк Г. Ю. Стан системи пероксидного окиснення ліпідів у тканині нирки на фоні травми органів черевної порожнини та реперфузії кінцівок. *Екстрена медицина: від науки до практики*. 2018. № 3 (29). С. 23–32.

171. Цимбалюк Г. Ю., Кузьмінський І. В., Федосєєва О. В. Вплив ішемічно-реперфузійного синдрому на ферментативну ланку антиоксидантного захисту нирок при поєднаній травмі органів черевної порожнини в експерименті. *Актуальні проблеми екстреної медичної допомоги та медицини катастроф* : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 22–25 лютого 2018 р. Тернопіль, 2018. С. 30–33.

172. Чевари С., Чаба И., Сокей Й. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологических материалах. *Лаболаторное дело*. 1985. № 11. С. 678–681.

173. Чекман И. С., Посохова К. А., Береговая Е. Г. Микросомальная ферментная система оранизма. Киев, 1996. 80 с.

174. Шацький В. В. Особливості проксимального і дистального транспорту натрію за умов гострої крововтрати, ускладненої ішемією-репефузією кінцівки, та їх корекція в експерименті. *Медична та клінічна хімія.* 2019. Т. 21, № 4. С. 127–133.

175. Шацький В. В., Гудима А. А., Близнюк Р. В. Вплив експериментальної гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки, на діурез і швидкість клубочкової фільтрації. *Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука.* 2019. № 4. С. 50–58.

176. Шацький В. В., Гудима А. А., Федонюк Л. Я. Динаміка антиоксидантно-прооксидантного балансу кіркового і мозкового шарів нирки після гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки, та його корекція карбацетамом. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини.* 2019. № 4. С. 144–153.

177. Шацький В. В., Гудима А. А., Шепітько К. В. Концентраційна здатність нирок за умов експериментальної гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки, та її корекція. *Вісник проблем біології і медицини.* 2019. Вип. 4 (154). С. 251–254.

178. Шацький В. Вплив артеріального джгута і реперфузії кінцівки на динаміку активності супероксиддисмутази і каталази у нирці. *Матеріали*

XXII міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених, 23–25 квіт. 2018 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2018. С. 277–278.

179. Шацький В. В. Функціональні і морфологічні порушення нирок за умов гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки, та їх корекція : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : 14.03.04. Тернопіль, 2020. 20 с.

180. Швец Н. И., Бенца Т. М., Фогель Е. А. Гиповолемический шок: клиника, діагностика, неотложные мероприятия. *Медицина неотложных состояний*. 2006. № 6 (7). С. 88–92.

181. Щуцька Г. В. Динаміка показників ферментативної ланки антиоксидантного захисту та репаративного остеогенезу тканини нижньої щелепи в умовах гіпокінетичного остеопорозу та політравми. *Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм :* матеріали V наук.-практ. конф. Тернопіль, 2012. С. 227

182. Щуцька Г. В. Патогенетичні особливості антиоксидантно-прооксидантного балансу в умовах політравми і гіпокінетичного остеопорозу. *Актуальні проблеми транспортної медицини*. 2012. № 3 (29). С. 100–103.

183. Щуцька Г. В. Рівень вільнорадикального окиснення ліпідів та показників цитолізу у щурів з політравмою в умовах гіпокінетичного остеопорозу в динаміці посттравматичного періоду. *Практична медицина*. 2012. Т. 18, № 5. С. 48–52.

184. Щуцька Г. В. Роль політравми у патогенезі відхилень функціонального стану організму на тлі перелому нижньої щелепи і гіпокінетичного остеопорозу в ранній період посттравматичного періоду. *Сучасні технології в стоматології :* зб. матеріалів наук.-практ. конф. Тернопіль, 2011. С. 14.

185. A cute remote ischemic preconditioning II : the role of nitric oxide / M. V. Küntscher, T. Kastell, J. Altmann et al. *Microsurgery*. 2002. Vol. 22, № 6. P. 227–231.

186. ADAMTS13 deficiency exacerbates VWF-dependent acute myocardial ischemia/reperfusion injury in mice / C. Gandhi, D. G. Motto, M. Jensen et al. *Blood*. 2012. Vol. 120, № 26. P. 5224–5230.

187. Aggressive early crystalloid resuscitation adversely affects outcomes in adult blunt trauma patients: an analysis of the Glue Grant database / G. Kasotakis, A. Sideris, Y. Yang et al. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2013. Vol. 74, № 5. P. 1215–1222.

188. Altered Endothelin-1 Levels in Acute Lower Limb Ischemia and Reperfusion / J. C. Tsui, D. M. Baker, E. Biecker et al. *Angiology*. 2004. Vol. 55, № 5. P. 533–539.

189. Antioxidant-prooxidant balance in abdominal injury, hypovolemic shock and reperfusion syndrome of the limbs in experiment / V. O. Krylyuk, G. Yu. Tsimbalyuk, I. V. Kuzminskyi et al. *The Unity of Science: international scientific periodical journal*. 2019. № 1. P. 149–153.

190. Battle casualty survival with emergency tourniquet use to stop limb bleeding / J. F. Jr. Kragh, M. L. Littrel, J. A. Jones et al. *The Journal of Emergency Medicine*. 2011. Vol. 41, № 6. P. 590–597.

191. Blaisdell F. W. The pathophysiology of skeletal muscle ischemia and the reperfusion syndrome: a review. *Cardiovascular Surgery*. 2002. Vol. 10, № 6. P. 620–630.

192. Cell biology of ischemia/reperfusion injury / T. Kalogeris, C. P. Baines, M. Krenz, R. J. Korthuis et al. *International Review of Cell and Molecular Biology*. 2012. Vol. 298. P. 229–317.

193. Clasper J. C., Brown K. V., Hill P. Limb complications following pre-hospital tourniquet use. *Journal of the Royal Army Medical Corps*. 2009. Vol. 155, № 3. P. 200–202.

194. Comparison of changes in markers of muscle damage induced by eccentric exercise and ischemia/reperfusion / Q. S. Su, J. G. Zhang, R. Dong et al. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*. 2010. Vol. 20, № 5. P. 748–756.

195. Concentration decrease of nitric oxide in the postischemic muscle is not only caused by the generation of O2- / F. Stoffels, F. Lohöfener, M. Beisenhirtz et al. *Microsurgery*. 2007. Vol. 27. № 6. P. 565–568.

196. Dayan L, Zinmann C, Stahl S, Doron N. Complications associated with prolonged tourniquet application on the battlefield. *Military Medicine*. 2008. Vol. 173, № 1. P. 63–66.

197. Development of Personalized Tourniquet Systems Using a New Technique for Measuring Limb Occlusion Pressure / J. A. McEwen, B. A. Masri, B. Day et al. World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering, June 7–12, 2015. Toronto : Springer International Publishing, 2015. P. 1325–1328.

198. Differences in the location and multiplicity of mandibular fractures in Kuwait, Canada and Finland during the 1990s. / K. Oikarinen, L. Thalib, G.K.Sandor et al. *Medical Principles and Practice*. 2005. Vol.14, № 1. P. 10–15.

199. Direct relationship between levels of TNFα expression and endothelial dysfunction in reperfusion injury / C. Zhang, J. Wu, X. Xu et al. *Basic Research in Cardiology*. 2010. Vol. 105, № 4. P. 453–464.

200. Dynamic of indices of lipid peroxidation and antioxidant protection in muscular tissue and blood serum of rats with acute ischemia-reperfusion / A. T. Televiak, T. O. Veresiuk, P. R. Selskyy et al. *Journal of Eduction, Health and Sport*. 2018. Vol. 8, № 10. P. 245–255.

8. Influence of mandibular fracture on the dynamics of cytolytic and hepatodepressive syndromes among wounded people with massive external bleeding and usage of a tourniquet / I. I. Horban, M. I. Badiuk, A. A. Hudyma, I. V. Antonyshyn, M. A. Pasichnyk. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021. Vol. 11, № 1. P. 313–325.

202. Effect of ageing on healing of bilateral mandibular condyle fractures in a rat model / H. Tatsumi, K. Hideshima, T. Kanno et al. *International Jornal Oral and Maxillofac. Surg*. 2014. Vol. 43, № 2. P. 185–193.

203. Effects of ischemic preconditioning protocols on skeletal muscle ischemia-reperfusion injury / E. A. Kocman, O. Ozatik, A. Sahin et al. *Journal of*

Surgical Research. 2015. Vol. 193, № 2. P. 942–52.

204. El-Anwar M. W., Sweed A. H., Abdulmonaem G. Mental Foramen Relation to Mandibular Fracture. *J. Craniofac. Surg.* 2016. Vol. 27, № 8. P. e743–e745.

205. En-route care capability from point of injury mortality after severe wartime injury / J. Morrison, J. Oh, J. Dubose et al. *Annals of Surgery*. 2013. № 2. P. 330–334.

206. Evaluation of iNOS-dependent and independent mechanisms of the microvascular permeability change induced by lipopolysaccharide / E. Fujii, T. Yoshioka, H. Ishida et al. *British Journal of Pharmacology*. 2000. Vol. 130, № 1. P. 90–94.

207. Fedirko H. V., Gudyma A. A. Changes in bone mineral density and index of mineralization during combined injuries of mandibule and femur on the background of hypokinetic osteoporosis. *Journal of Health Sciences*. 2013. Vol. 3, № 1. P. 115–120.

208. Granger D., Homer-Vanniasinkam N. S. Physiology of reperfusion injury. *Vascular Surgery: Basic Science and Clinical Correlations* ; ed.: R. A. White, L. H. Hollier. 2nd ed. Oxford : Blackwell Publishing; 2005. P. 245–250.

209. Granger D. N., Kvietys P. R. Reperfusion injury and reactive oxygen species: The evolution of a concept. *Redox Biology*. 2015. Vol. 6. P. 524–551.

210. Hemodynamic and oxidative mechanisms of tourniquet-induced muscle injury: Near-infrared spectroscopy for the orthopedics setting / B. Shadgan, W. D. Reid, R. L. Harris et al. *Journal of Biomedical Optics*. 2012. Vol. 17, № 8 P. 081408–1.

211. Hemodynamic consequences of extremity injuries following a terrorist bombing attack retrospective cohort study / I. Ashkenazi, R. Sevi, F. Turégano-Fuentes et al. *European Journal of Trauma and Emergency Surgery*. 2018. Vol. 45, № 5. P. 865–870.

212. Hoddeson E., Berg E., Moore C. Management of mandibular fractures from penetrating trauma. *The Open Otorhinolaryngology Journal*. 2013. № 7. P. 1–4.

213. Honda H. M., Korge P., Weiss J. N. Mitochondria and ischemia/reperfusion injury. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2005. № 1047. P. 248–258.

214. Horban I. I., Hudyma A. A. The dynamics of abnormalities of the biochemical composition of bile under the influence of two-hour tourniquet limb ischemia and acute blood loss in the experiment. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020 Vol. 10, № 2. P. 231–240.

215. Huribal M., McMillen M. A. Role of Endothelin in Ischemia-Reperfusion Injury. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1994. Vol. 723. P. 484–485.

216. Kumaran P. S., Thambiah L. Versatility of a single upper border miniplate to treat mandibular angle fractures: A clinical study. *Annals of Maxillofacial Surgery*. 2011. Vol. 1, № 2. P. 160–165.

217. Implementation and Evaluation of a Firs-Responder Bleeding–Control Training Program in a Rural Police Department / J. R. Reed, M. J. F. J. Carman, Titch, R. S. Kotwal. *Journal of Special Operatoins Medicin*e. 2018. Vol. 18, № 3. P. 57–61.

218. Influence of two-hour tourniquets ischemia of limb and acute blood loss on systemic disorders of the body in the reperfusion period (experimental study) / I. I. Horban, A. A. Hudyma, R. V. Maksymiv, I. V. Antonyshyn. *Wiadomości Lekarskie.* 2020. Vol. LXXIII, № 7. P. 1330–1333.

219. iNOS Induces Vascular Endothelial Cell Migration and Apoptosis Via Autophagy in Ischemia/Reperfusion Injury / T. Zhu, Q. Yao, W. Wang et al. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2016. Vol. 38, № 4. P. 1575–1588.

220. Jeremy W. Hemorrhagic Shock. *The New England Journal of Medicine*. 2018. Vol. 378, № 4. P. 370–379.

221. Kashchak T. V., Dzetsiukh T. I., Uhlyar U. V. The peculiarities of the functional state of the liver under conditions of skeletal trauma, thermal burns of the skin and their combinations in the period of later manifestations of traumatic disease in the experiment. *Journal of Education, Health and Sp*ort. 2019. Vol. 9, № 8. P. 644–654.

222. King D. R., Larentzakis A., Ramly E. P.Tourniquet use at the Boston Marathon bombing: Lost in translation. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2015. Vol. 78, № 3. P. 594–599.

223. Kuzminskyi I. V., Krylyuk V. O., Maksymenko M. A. Bile production features in case of ischemic-reperfusion syndrome of limbs, abdominal trauma complicated with massive blood loss. *Journal of Education, Health and Sport, formerly Journal of Health Sciences.* 2018. Vol 8, № 10. P. 209–218.

224. Lakstein D., Blumenfeld A. Israeli Army casualties in the second *Palestinian uprising. Mil. Med.* 2005. Vol. 170. P. 427–430.

225. Lee C., Porter K. M., Hodgetts T. J. Tourniquet Use in the Civilian Prehospital Setting. *Emergency Medicine Journal*. 2007. Vol. 24 № 8. P. 584–587.

226. Lindsberg, P. J., Mattila O. S., Strbian D. Mast Cell as an Early Responder in Ischemic Brain Injury. *Non-Neuronal Mechanisms of Brain Damage and Repair After Stroke* ; ed.: J. Chen, J. Zhang, X. Hu. Switzerland: Springer, 2016. P. 255–272.

227. Lockey D. J. Practical. translation of hemorrhage control techniques to the civilian trauma scene / D. J. Lockey, A. E. Weaver, G. E. Davies et al. *Transfusion*. 2013. Vol. 1. P. 17–22.

228. Mandibular fractures in Jordanians : a comparative study between young and adult patients / M. A. Qudah, T. Al. Khateeb, A. B. Bataineh, M. A. Rawashdeh. *Journal Craniomaxillofacial Surgery*. 2005. Vol. 33, № 2. P. 103–106.

229. Mohan Rao L. V., Esmon C. T., Pendurthi U. R. Endothelial cell protein C receptor: a multiliganded and multifunctional receptor. *Blood*. 2014. Vol. 124, № 10. P. 1553–1562.

230. Molecular mechanisms of endothelial hyperpermeability: implications in inflammation / P. Kumar, Q. Shen, C. D. Pivetti et al. *Expert Reviews in Molecular Medicine*. 2009. Vol. 11. P. e19.

231. Molecular mechanisms of endothelial NO synthase uncoupling / S. Luo, H. Lei, H Qin et al. *Current Pharmaceutical Design*. 2014. Vol. 20, № 22. P. 3548–3553.

232. Moody, B. F., Calvert J. W. Emergent role of gasotransmitters in ischemiareperfusion injury. *Medical Gas Research*. 2011. Vol. 1, № 1. P. 3.

233. Morsey H., Aslam M., Standfield N. Patients with critical ischemia of the lower limb are at risk of developing kidney dysfunction. *American Journal of Surgery*. 2003. Vol. 185. P. 360–363.

234. New tourniquet device concepts for battlefield hemorrhage control / J. F. Jr. Kragh, C. Murphy, M. A. Dubick et al. *U.S. Army Medical Department Journal*. 2011. P. 38–48.

235. Oxidative and nitrosative stress during pulmonary ischemiareperfusion injury: from the lab to the OR / J. F. Gielis, P. A. J. Beckers, J. J. Briedé et al. *Annals of Translational Medicine*. 2017. Vol. 5, № 6. P. 131.

236. Pattar P., Shetty S., Degala S. Prospective Study on Management of Mandibular Angle Fracture. *J Maxillofac Oral Surg*. 2014. Vol. 13, № 4. P. 592–598.

237. Park Su-Seong, Keun-Cheol Lee, Seok-Kwun Kim. Overview of mandibular condyle fracture. *Arch. Plast. Surg*. 2012. Vol. 39, № 4. P. 281–283.

238. Peculiarities of impairments of absorptive-excretory and glycogen synthesis functions of the liver in the presence of acute blood loss complicated by limb ischemia-reperfusion and their correction by carbacetam / I. I. Horban, A. A. Hudyma, R. V. Maksymiv, N. A. Dzhavadova. *Journal of Education, Health and Sport.* 2020. Vol. 10 № 5. P. 301–314.

239. Peripheral perfusion index as an early predictor for central hypovolemia in awake healthy volunteers / M . E. Van Genderen, S. A. Bartels, A. Lima et al. *Anesthesia & Analgesia*. 2013. Vol. 116, № 2. P. 351–356.

240. Point of injury tourniquet application during Operation Protective Edge – What do we learn? / A. Shlaifer, A. Yitzhak, E. N. Baruch et al. *The Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2017. Vol. 83, № 2. P. 278–283.

241. Postischemic conditioning does not reduced muscle injury after tourniquet–induced ischemia-reperfusion injury in rats / V. J. Jr. Mase, J. L. Roe, R. J. Christy et al. *American Journal of Emergency Medicine*. 2016. Vol. 34, № 11. P. 2065–2069.

242. Practical use of emergency tourniquets to stop bleeding in major limb trauma / J. F. Jr. Kragh, T. J. Walters, D. G. Baer et al. *Trauma*. 2008. Vol. 64, № 2. P. 38–49.

243. Removal of reconstruction plates after treatment of mandibular fractures / A. R. Melo, T. C. de Abreu, T. de Santana Santos et al. *J Craniofac Surg*. 2013. Vol. 24, № 5. P. 1864–1865.

244. Safety and Appropriateness of Tourniquets in 105 Civilians / M. H. Scerbo, J. P. Mumm, K. Gates et al. *Prehospital Emergency Care*. 2016. Vol. 20, № 6. P. 712–722.

245. Shatskyi V. V., Hudyma A. A. Significance of lipid peroxidation processes in renal excretory dysfunction in cases of acute blood loss complicated by limb ischemia-reperfusion and its correction. *Journal of Education, Health and Sport.* 2019. Vol. 9, № 11. P. 293–306.

246. Sieve I., Munster-Kuhnel A. K., Hilfiker-Kleiner D. Regulation and function of endothelial glycocalyx layer in vascular diseases. *Vascular Pharmacology*. 2018. Vol. 100. P. 26–33.

247. Snyder D., Tsou A., Schoelles K. Efficacy of Prehospital Application of Tourniquets and Hemostatic Dressings To Control Traumatic External Hemorrhage. Washington, 2014. 147 p. URL: https://www.ems.gov/pdf/research/Studies-and-Reports/Prehospital_Applications_of_Tourniquest_and_Hemostatic_Dressings.pdf (Date of access 30.09.2020).

248. Stop the Bleed Training empowers learners to act to prevent unnecessary hemorrhagic death / R. Lei, M. D. Swartz, J. A. Harvin et al.

American Journal of Surgery. 2019. Vol. 217, № 2. P. 368–372.

249. Survival with emergency tourniquet use to stop bleeding in major limb trauma / J. F. Jr. Kragh, T. J. Walters, D. G. Baer et al. *Annals of surgery*. 2009. Vol. 249, № 1. P. 1–7.

250. Szydlowska, K., Tymianski M. Calcium ischemia and excitotoxicity. *Cell Calcium*. 2010. Vol. 47, № 2. P. 122–129.

251. The role of mandible injury in the pathogenesis of biochemical and functional liver disorders caused by acute blood loss and two-hour ischemia of limbs, and the efficiency of their correction by carbacetam / I. I. Horban, A. A. Hudyma, M. A. Pasichnyk, I. V. Antonyshyn. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020. Vol. 10, № 8. P. 570–588.

252. The trauma center is too late: Major limb trauma without a pre–hospital tourniquet has increased death from hemorrhagic shock / M. H. Scerbo, J. B. Holcomb, E. Taub et al. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2017. Vol. 83, № 6. P. 1165–1172.

253. Thromboinflammatory Functions of Platelets in Ischemia Reperfusion Injury and Its Dysregulation in Diabetes / S. Maiocchi, I. Alwis, M. C. L. Wu et al. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2018. Vol. 44, № 2. P. 102–113.

254. Toll-like receptors: new players in myocardial ischemia/reperfusion injury / T. Ha, L. Liu, J. Kelley et al. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2011. Vol. 15, № 7. P. 1875–1893.

255. Tourniquet use for civilian extremity trauma / K. Inaba, S. Siboni, S. Resnick et al. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2015. Vol. 79, № 2. P. 232–237.

256. Tourniquet use for peripheral vascular injuries in the civilian setting / E. Passos, B. Dingley, A. Smith et al. *Injury*. 2014. Vol. 45, № 3. P. 573–577.

257. Tourniquet Use in a Civilian Emergency Medical Services Setting: A Descriptive Analysis of the Boston EMS Experience / R. C. Kue, E. S. Temin, S. G Weiner et al. *Prehospital Emergency Care*. 2015. Vol. 19, № 3. P. 399–404.

258. Tourniquet-induced acute ischemia-reperfusion injury in experimental polytrauma model / S. Guryev, V. Krylyuk, I. Kuzminsky et al. Abstract book 39 th SICOT Orthopaedic World Congress. 10–13 October 2018, Montreal, Canada. Abstract № 51070. URL: http://www.sicot.org/montreal (Date of access 30.09.2020).

259. Tourniquet-related iatrogenic femoral nerve palsy after knee surgery: Case report and review of the literature / J. Mingo-Robinet, C. Castañeda-Cabrero, V. Alvarez et al. *Case Reports in Orthopedics*. 2013. Vol. 2013. P. 368290.

260. Tourniquets and occlusion: the pressure of design / P. L. Wall, D. C. Duevel, M. B. Hassan et al. *Military Medicine*. 2013. Vol. 178, № 5. P. 578–587.

261. Treatment for peripheral arterial obstructive disease: A n appraisal of the economic outcome of complications / H. Flu, J. H. van der Hage, B. Knippenberg et al. *Journal of Vascular Surgery*. 2008. Vol. 48, № 2. P. 368–376.

262. Tsimbalyuk G. Y., Krylyuk V. O. Features of transport of potassium ions in ischemia-reperfusion syndrome of lower extremities, abdominal trauma and hypovolemic shock. *Journal of Education, Health and Sport*. 2018. Vol. 8, № 9. P. 1785–1795.

263. Van der Spuy L. A. Complications of the arterial tourniquet. *Southern African Journal of Anaesthesia and Analgesia*. 2012. Vol. 18. № 1. P. 14–18.

264. Volotovska N. V., Nhokwara T. C., Zhulkevych I. V. Changes in the glutathione system's activity of internal organs in the first hours of experimental limb ischemia-reperfusion syndrome, combined with blood loss and mechanical injury. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2019. № 1. С. 23–27.

265. Walters T. J., Garg K. Corona B. T. Activity attenuates skeletal muscle fiber damage after ischemia and reperfusion. *Muscle & Nerve.* 2015. Vol. 52, № 4. P. 640–648.

266. Wright G., Mcdonald V. S., Smith V. G. Would civilian pre-hospital emergency care provision include tourniquets for the management of uncontrolled

traumatic haemorrhage? *Australasian Journal of Paramedicine*. 2015. Vol. 12, № 4. P. 1–5.

267. Zachepa O. A., Hudyma A. A., Sushko Y. I. The influence of combined abdominal and thoracic trauma on the bile excretory function of the liver in the period of early manifestations of traumatic disease and their correction with thiotriazoline. *Journal of Education, Health and Sport*. 2019. Vol. 9, № 12. P. 136–147.

268. Zhang B. J., Wang W. H., Xu B. Treatment of mandibular angle fracture through intraoral and extraoral approach: a comparative study. *Shanghai Kou Qiang Yi Xue*. 2016. Vol. 25, № 4. P. 500–503.

269. Zayets T. A., Gudyma A. A. Peculiarities of liver functional state in the early period of cranioskeletal injury combined with bleeding, and its correction by cell therapy. *Journal of Health Sciences*. 2014. Vol. 4, № 1. P. 383–390.

270. Zhou H.-H., Ongodia D., Liu Q et al. Dental trauma in patients with single mandibular fractures. *Dent Traumatol*. 2013. Vol. 29, № 4. P. 291–296.

ДОДАТОК А.1

ЗАТВЕРДЖУЮ
Проректор з наукової роботи
Тернопільського національного
медичного університету
імені І.Я. Горбачевського
МОЗ України
проф. І. М. Кліщ
керівник закладу, в якому проведено впровадження
«25» 11 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Вплив гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки, на функціональний стан печінки та його корекція карбацетамом.

2. Заклад, що розробив, його поштова адреса, ПІБ авторів: Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ Укоаїни, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1, 46001, Україна.

Розроблювачі: Горбань Іванна Ігорівна, Гудима Арсен Арсенович , Максимів Роман Володимирович, Джавадова Наргіз.

3. Джерела інформації: Peculiarities of impairments of absorptive-excretory and glycogen synthesis functions of the liver in the presence of acute blood loss complicated by limb ischemia-reperfusion and their correction by carbacetam / I. I. Horban, A. A. Hudyma, R. V. Maksymiv, N. A. Dzhavadova. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020. Vol. 10 (5). P. 301-314.

4. Впроваджено: Центральна науково-дослідна лабораторія
назва кафедри і навчального закладу

5. Термін впровадження: 2020 н.р.

6. Загальна кількість спостережень _____

7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації: *У наукову роботу при дослідженні функції печінки за умов гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки та їх корекції карбацетамом.*

Показники ефективності: Дослідження функції нирок за умов масивної кровотечі, ускладненої двогодинною ішемією кінцівки, в постреперфузійному періоді дозволяє встановити основні закономірності розвитку дисфункції печінки, що проявляється зниженням діурезу та швидкості клубочкової фільтрації, які не досягають рівня контролю до 14 доби. Після застосування з першої доби реперфузії карбацетаму в дозі 5 мг/кг істотно зменшує порушення діурезу та швидкості клубочкової фільтрації, починаючи з 7 доби експерименту.

8. Зауваження, пропозиції: _____

Відповідальний за впровадження _____
канд. мед. наук, доц. Лісничук Н. Є.
посада, прізвище, ім'я, по батькові

ДОДАТОК А.2

ЗАТВЕРДЖУЮ
Проректор з науково-педагогічної
роботи Тернопільського національного
медичного університету
імені І.Я. Горбачевського
МОЗ України
_____ проф. А. Г. Шульгай
керівник закладу, в якому проведено впровадження
«25» 01 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Вплив перелому нижньої щелепи, гострої крововтрати, ішемії-реперфузії кінцівки на функціональний стан печінки та його корекція карбацетамом.

2. Заклад, що розробив, його поштова адреса, ПІБ авторів: Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ Укоаїни, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1, 46001, Україна.

Розроблювачі: Горбань Іванна Ігорівна, Гудима Арсен Арсенович, Пасічник Мар'яна Андріївна, Антонишин Ірина Володимирівна.

3. Джерела інформації: The role of mandible injury in the pathogenesis of biochemical and functional liver disorders caused by acute blood loss and two-hour ischemia of limbs, and the efficiency of their correction by carbacetam / I. I. Horban, A. A. Hudyma, M. A. Pasichnyk, I. V. Antonyshyn. Journal of Education, Health and Sport. 2020. Vol. 10, № 8. P. 570-588. DOI http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.08.069

4. Впроваджено: кафедра хірургічної стоматології ТНМУ
назва кафедри і навчального закладу

5. Термін впровадження: 2021 н.р.

6. Загальна кількість спостережень _____

7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації: У матеріали лекцій та практичних занять з «Травматології щелепно-лицевої ділянки».

Показники ефективності: Ускладнення масивної кровотечі та двогодинної ішемії кінцівки переломом нижньої щелепи в реперфузійному періоді супроводжується більшими системними порушеннями, що виявляється розвитком печінкової дисфункції, в основі якої лежить посиленням прооксидантних механізмів, виснаження антиоксидантного захисту та розвиток явищ цитолізу з максимумом порушень через 1 добу, які не досягають рівня контролю до 14 доби. Застосування з першої доби реперфузії карбацетаму в дозі 5 мг/кг істотно зменшує прояви системних порушень, починаючи з 7 доби експерименту.

8. Зауваження, пропозиції: _____

Відповідальний за впровадження _____

д-р. мед. наук, проф. Нагірний Я.П.
посада, прізвище, ім'я, по батькові

посада,

прізвище, ім'я, по батькові

ДОДАТОК А.3

ЗАТВЕРДЖУЮ
Проректор з науково-педагогічної
роботи Тернопільського національного
медичного університету
імені І.Я. Горбачевського
МОЗ України
_____ проф. А. Г. Шульгай
керівник закладу, в якому проведено впровадження
«25» 01 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Вплив перелому нижньої щелепи гострої крововтрати, ішемії-реперфузії кінцівки на функціональний стан печінки та його корекція карбацетамом.

2. Заклад, що розробив, його поштова адреса, ПІБ авторів: Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ Укоаїни, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1, 46001, Україна.

Розроблювачі: Горбань Іванна Ігорівна, Гудима Арсен Арсенович, Пасічник Мар'яна Андріївна, Антонишин Ірина Володимирівна.

3. Джерела інформації: The role of mandible injury in the pathogenesis of biochemical and functional liver disorders caused by acute blood loss and two-hour ischemia of limbs, and the efficiency of their correction by carbacetam / I. I. Horban, A. A. Hudyma, M. A. Pasichnyk, I. V. Antonyshyn. Journal of Education, Health and Sport. 2020. Vol. 10, № 8. P. 570-588. DOI http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.08.069

4. Впроваджено: кафедра дитячої стоматології ТНМУ
назва кафедри і навчального закладу

5. Термін впровадження: 2021 н.р.

6. Загальна кількість спостережень _____

7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації: У матеріали лекцій та практичних занять з «Травматології щелепно-лицевої ділянки у дітей».

Показники ефективності: Ускладнення масивної кровотечі та двогодинної ішемії кінцівки переломом нижньої щелепи в реперфузійному періоді супроводжується більшими системними порушеннями, що виявляється розвитком печінкової дисфункції, в основі якої лежить посиленням прооксидантних механізмів, виснаження антиоксидантного захисту та розвиток явищ цитолізу з максимумом порушень через 1 добу, які не досягають рівня контролю до 14 доби. Застосування з першої доби реперфузії карбацетаму в дозі 5 мг/кг істотно зменшує прояви системних порушень, починаючи з 7 доби експерименту.

8. Зауваження, пропозиції: _____

Відповідальний за впровадження _____
д-р. мед. наук, проф. Авдєєв О.В.
посада, прізвище, ім'я, по батькові

ДОДАТОК А.4

ЗАТВЕРДЖУЮ
Проректор з науково-педагогічної роботи Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України
_____проф. А. Г. Шульгай
керівник закладу, в якому проведено впровадження
«25» 11 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Вплив гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки, на функціональний стан печінки та його корекція карбацетамом.

2. Заклад, що розробив, його поштова адреса, ПІБ авторів: Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ Укоаїни, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1, 46001, Україна.

Розроблювачі: Горбань Іванна Ігорівна, Гудима Арсен Арсенович, Максимів Роман Володимирович, Джавадова Наргіз.

3. Джерела інформації: Peculiarities of impairments of absorptive-excretory and glycogen synthesis functions of the liver in the presence of acute blood loss complicated by limb ischemia-reperfusion and their correction by carbacetam / I. I. Horban, A. A. Hudyma, R. V. Maksymiv, N. A. Dzhavadova. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020. Vol. 10 (5). P. 301-314.

4. Впроваджено: кафедра патологічної фізіології ТНМУ
назва кафедри і навчального закладу

5. Термін впровадження: 2020 н.р.

6. Загальна кількість спостережень _____

7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації: *У матеріали лекції та практичного заняття з курсу патологічної фізіології на тему «Патофізіологія печінки»*

Показники ефективності: Ускладнення масивної кровотечі двогодинною ішемією кінцівки в постреперфузійному періоді супроводжується більшими порушеннями функціонального стану печінки, що виявлялося зниженням вмісту в жовчі сумарних жовчних кислот, кон'югованого білірубіну, швидкості жовчовиділення та екскреції основних компонентів жовчі з максимумом порушень через 1 добу, які не досягають рівня контролю до 14 доби. Застосування з першої доби реперфузії карбацетаму в дозі 5 мг/кг істотно зменшує порушення показників функціонального стану печінки, починаючи з 7 доби експерименту.

8. Зауваження, пропозиції: _____

Відповідальний за впровадження _____
д-р мед. наук, професор Денефіль О.В.
посада, прізвище, ім'я, по батькові

ДОДАТОК А.5

ЗАТВЕРДЖУЮ
Проректор з науково-педагогічної
роботи Тернопільського національного
медичного університету
імені І.Я. Горбачевського
МОЗ України
_____ проф. А. Г. Шульгай
керівник закладу, в якому проведено впровадження
«25» 01 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Вплив перелому нижньої щелепи, гострої крововтрати, ішемії-реперфузії кінцівки на функціональний стан печінки та його корекція карбацетамом.

2. Заклад, що розробив, його поштова адреса, ПІБ авторів: Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ Укоаїни, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1, 46001, Україна.

Розроблювачі: Горбань Іванна Ігорівна, Гудима Арсен Арсенович, Пасічник Мар'яна Андріївна, Антонишин Ірина Володимирівна.

3. Джерела інформації: The role of mandible injury in the pathogenesis of biochemical and functional liver disorders caused by acute blood loss and two-hour ischemia of limbs, and the efficiency of their correction by carbacetam / I. I. Horban, A. A. Hudyma, M. A. Pasichnyk, I. V. Antonyshyn. Journal of Education, Health and Sport. 2020. Vol. 10, № 8. P. 570-588. DOI http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.08.069

4. Впроваджено: кафедра медицини катастроф та військової медицини ТНМУ
назва кафедри і навчального закладу

5. Термін впровадження: 2021 н.р.

6. Загальна кількість спостережень _____

7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації: У матеріали лекції та практичного заняття з дисципліни «Медична допомога пораненим на догоспітальному етапі».

Показники ефективності: Ускладнення масивної кровотечі та двогодинної ішемії кінцівки переломом нижньої щелепи в реперфузійному періоді супроводжується більшими системними порушеннями, що виявляється розвитком печінкової дисфункції, в основі якої лежить посиленням прооксидантних механізмів, виснаження антиоксидантного захисту та розвиток явищ цитолізу з максимумом порушень через 1 добу, які не досягають рівня контролю до 14 доби. Застосування з першої доби реперфузії карбацетаму в дозі 5 мг/кг істотно зменшує прояви системних порушень, починаючи з 7 доби експерименту.

8. Зауваження, пропозиції: _____

Відповідальний за впровадження _____
канд. мед. наук, доц. Гарасимів І. М.
посада, прізвище, ім'я, по батькові

ДОДАТОК А.6

ЗАТВЕРДЖУЮ
Проректор з навчальної роботи ВНМУ
імені М. Пирогова
_____ проф. Ю. Й. Гуміньский
керівник закладу, в якому проведено впровадження
«24» 12 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Вплив гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки, на функціональний стан печінки та його корекція карбацетамом.

2. Заклад, що розробив, його поштова адреса, ПІБ авторів: Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ Укоаїни, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1, 46001, Україна.

Розроблювачі: Горбань Іванна Ігорівна, Гудима Арсен Арсенович , Максимів Роман Володимирович, Джавадова Наргіз.

3. Джерела інформації: Peculiarities of impairments of absorptive-excretory and glycogen synthesis functions of the liver in the presence of acute blood loss complicated by limb ischemia-reperfusion and their correction by carbacetam / I. I. Horban, A. A. Hudyma, R. V. Maksymiv, N. A. Dzhavadova. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020. Vol. 10 (5). P. 301-314.

4. Впроваджено: кафедра патофізіології ВНМУ
назва кафедри і навчального закладу

5. Термін впровадження: 2020 н.р.

6. Загальна кількість спостережень _____

7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації: *У матеріали лекції та практичного заняття з курсу патологічної фізіології на тему «Патофізіологія печінки»*

Показники ефективності: Ускладнення масивної кровотечі двогодинною ішемією кінцівки в постреперфузійному періоді супроводжується більшими порушеннями функціонального стану печінки, що виявлялося зниженням вмісту в жовчі сумарних жовчних кислот, кон'югованого білірубіну, швидкості жовчовиділення та екскреції основних компонентів жовчі з максимумом порушень через 1 добу, які не досягають рівня контролю до 14 доби. Застосування з першої доби реперфузії карбацетаму в дозі 5 мг/кг істотно зменшує порушення показників функціонального стану печінки, починаючи з 7 доби експерименту.

8. Зауваження, пропозиції: _____

Відповідальний за впровадження _____
д-р. мед. наук, проф. Рикало Н. А.
посада, прізвище, ім'я, по батькові

ДОДАТОК А.7

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Перша проректорка
Івано-Франківського національного
медичного університету
_____ д.біол.н., проф. Ерстенюк Г.М.
«28» 10 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Вплив гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки, на функціональний стан печінки та його корекція карбацетамом.

2. Заклад, що розробив, його поштова адреса, ПІБ авторів: Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ Укоаїни, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1, 46001, Україна.

Розроблювачі: Горбань Іванна Ігорівна, Гудима Арсен Арсенович , Максимів Роман Володимирович, Джавадова Наргіз.

3. Джерела інформації: Peculiarities of impairments of absorptive-excretory and glycogen synthesis functions of the liver in the presence of acute blood loss complicated by limb ischemia-reperfusion and their correction by carbacetam / I. I. Horban, A. A. Hudyma, R. V. Maksymiv, N. A. Dzhavadova. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020. Vol. 10 (5). P. 301-314.

4. Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра патологічної фізіології Івано-Франківського національного медичного університету

5. Термін впровадження: 2019-2020 навч.рік

6. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації: У матеріали лекції та практичного заняття з курсу патологічної фізіології на тему «Патофізіологія печінки».

Показники ефективності: Ускладнення масивної кровотечі двогодинною ішемією кінцівки в постреперфузійному періоді супроводжується більшими порушеннями функціонального стану печінки, що виявлялося зниженням вмісту в жовчі сумарних жовчних кислот, кон'югованого білірубіну, швидкості жовчовиділення та екскреції основних компонентів жовчі з максимумом порушень через 1 добу, які не досягають рівня контролю до 14 доби. Застосування з першої доби реперфузії карбацетаму в дозі 5 мг/кг істотно зменшує порушення показників функціонального стану печінки, починаючи з 7 доби експерименту.

7. Зауваження, пропозиції: немає.

Відповідальний за впровадження
Завідувач кафедри патологічної фізіології
Івано-Франківського національного
медичного університету
заслужений діяч науки і техніки України,
д.мед.н., професор Л.М. Заяць

ДОДАТОК А.8

ЗАТВЕРДЖУЮ
Директор ДЗ «Український науково-практичний центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф МОЗ України

_____ С.Д. Мороз
керівник закладу, в якому проведено впровадження

«__»_____2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Вплив гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки, на функціональний стан печінки та його корекція карбацетамом.

2. Заклад, що розробив, його поштова адреса, ПІБ авторів: Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1, 46001, Україна.

Розроблювачі: Горбань Іванна Ігорівна, Гудима Арсен Арсенович , Максимів Роман Володимирович, Джавадова Наргіз.

3. Джерела інформації: Peculiarities of impairments of absorptive-excretory and glycogen synthesis functions of the liver in the presence of acute blood loss complicated by limb ischemia-reperfusion and their correction by carbacetam / I. I. Horban, A. A. Hudyma, R. V. Maksymiv, N. A. Dzhavadova. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020. Vol. 10 (5). P. 301-314.

4. Впроваджено: ДЗ «УНПЦ ЕМД та МК» відділ підготовки інструкторів
назва кафедри і навчального закладу

5. Термін впровадження: 2020 н.р.

6. Загальна кількість спостережень _____

7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації: *У матеріали лекції та практичного заняття «Методи зупинки масивної зовнішньої кровотечі та її ускладнень»*

Показники ефективності: Ускладнення масивної кровотечі двогодинною ішемією кінцівки в постреперфузійному періоді супроводжується більшими порушеннями функціонального стану печінки, що виявлялося зниженням вмісту в жовчі сумарних жовчних кислот, кон'югованого білірубіну, швидкості жовчовиділення та екскреції основних компонентів жовчі з максимумом порушень через 1 добу, які не досягають рівня контролю до 14 доби. Застосування з першої доби реперфузії карбацетаму в дозі 5 мг/кг істотно зменшує порушення показників функціонального стану печінки, починаючи з 7 доби експерименту.

8. Зауваження, пропозиції: _____

Відповідальний за впровадження _____
д-р мед. наук Крилюк Віталій Омелянович
посада, прізвище, ім'я, по батькові

ДОДАТОК Б

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Горбань І. І. Вплив гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки, на антиоксидантно-прооксидантний баланс печінки та його корекція карбацетамом. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2020. № 2. С. 93–100.

2. Горбань І. І., Гудима А. А., Максимів Р. В. Динаміка показників цитолізу за умов гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки, та їх корекція карбацетамом. *Медична та клінічна хімія.* 2020. № 2. С. 23–30.

3. Horban I. I., Hudyma A. A. The dynamics of abnormalities of the biochemical composition of bile under the influence of two-hour tourniquet limb ischemia and acute blood loss in the experiment. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020. Vol. 10, № 2. P. 231–240.

4. Influence of two-hour tourniquets ischemia of limb and acute blood loss on systemic disorders of the body in the reperfusion period (experimental study) / I. I. Horban, A. A. Hudyma, R. V. Maksymiv, I. V. Antonyshyn. *Wiadomości Lekarskie*. 2020. Vol. LXXIII, Is. 7. P. 1330–1333.

5. Peculiarities of impairments of absorptive-excretory and glycogen synthesis functions of the liver in the presence of acute blood loss complicated by limb ischemia-reperfusion and their correction by carbacetam / I. I. Horban, A. A. Hudyma, R. V. Maksymiv, N. A. Dzhavadova. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020. Vol. 10, № 5. P. 301–314.

6. The role of mandible injury in the pathogenesis of biochemical and functional liver disorders caused by acute blood loss and two-hour ischemia of limbs, and the efficiency of their correction by carbacetam / I. I. Horban, A. A. Hudyma, M. A. Pasichnyk, I. V. Antonyshyn. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020. Vol. 10, № 8. P. 570–588.

7. Динаміка ензимної ланки антиоксидантного захисту під впливом ішемії-реперфузії кінцівки, гострої крововтрати та перелому нижньої щелепи / І. І. Горбань, А. А. Гудима, О. Г. Нецюк, М. А. Пасічник. *Медична та клінічна хімія*. 2021. Т. 23, № 1. С. 84–92.

8. Influence of mandibular fracture on the dynamics of cytolytic and hepatodepressive syndromes among wounded people with massive external bleeding and usage of a tourniquet / I. I. Horban, M. I. Badiuk, A. A. Hudyma, I. V. Antonyshyn, M. A. Pasichnyk. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021. Vol. 11. № 1. P. 313-325.

9. Динаміка активності каталази та вмісту реагентів до тіобарбітурової кислоти у внутрішніх органах під впливом артеріального джгута і реперфузії кінцівки / І. В. Стрельбицька, Р. В. Максимів, А. А. Гудима, І. І. Горбань. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини :* матеріали підсумкової LXI наук.-практ. конф., 7 червня 2018 р. Тернопіль : ТДМУ. Укрмедкнига, 2018. С. 269–270.

10. Прооксидантний вплив артеріального джгута і реперфузії кінцівки / Р. В. Максимів, І. І. Горбань, І. В. Стрельбицька, Анастасія А. Гудима, В. В. Шацький, О. В. Стахів. *Матеріали XVII міжнародного наукового конгресу Світової федерації українських лікарських товариств,* 20–22 вересня. 2018 р. Тернопіль : ТДМУ, 2018. С. 205.

11. Максимів Р., Горбань І., Стрельбицька І. Динаміка ліпідної пероксидації в печінці під впливом артеріального джгута і реперфузії кінцівки. *Матеріали XXII Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених*, 23–25 квітня 2018 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2018. С. 266.

12. Горбань І. І., Максимів Р. В., Стрельбицька І. В. Морфофункціональна перебудова печінки в умовах ішемії-реперфузії кінцівки, гострої крововтрати та їх корекції. *Екстрена медична допомога в надзвичайних умовах :* матеріали сеукр. наук.-практ. конф., 20–24 лютого 2019 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2019. С. 32–33.

13. Порівняльний вплив ішемії-реперфузії кінцівки на стан внутрішніх органів в експерименті / Р. В. Максимів, І. І Горбань, О. В. Стахів, В. В. Шацький І. В. Стрельбицька. *Екстрена медична допомога в надзвичайних умовах :* матеріали всеукр. наук.-практ. конф., 20–24 лютого 2019 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2019. С. 49–50.

14. Вплив карбацетаму на функціональні і біохімічні порушення внутрішніх органів за умов крововтрати та ішемії-реперфузії кінцівки Р. В. Максимів, І. В. Стрельбицька, І. І. Горбань та ін. *Актуальні питання фармакології та фармакотерапії :* матеріали Всеукр. наук.-практ. конф., 26-27 вересня 2019 р. Тернопіль : ТНМУ, 2019. С. 46–48.

15. Горбань І. І., Гудима А. А. Поглинально-видільна функція печінки за умов ішемії-реперфузії кінцівки, гострої крововтрати та їх корекції. *Сучасні уявлення щодо патогенезу запалення: місцеві та системні механізми :* матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Галицькі читання», 19–20 вересня 2019 р. Івано-Франківськ, 2019. С. 6–7.

16. Горбань І. Динаміка цитолітичного синдрому за умов гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки та його корекція. *Матеріали XXIV міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених*, 13–15 квітня 2020 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2020. С. 180.

17. Горбань І., Максимів Р., Гудима А. Вплив гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки на функціональний стан мікросом гепатоцитів та його корекція. *Матеріали XXIV міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених,* 13–15 квітня 2020 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2020. С. 180-181.

ДОДАТОК В

Відомості про апробацію матеріалів дисертації:

– XXII Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених (Тернопіль, 23–25 квітня 2018 р.) *(стендова доповідь і публікація)*.

– Підсумкова LXI науково-практична конференція «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (Тернопіль, 7 червня 2018 року) *(стендова доповідь і публікація)*;

– XVII конґрес Світової Федерації Українських Лікарських Товариств (Тернопіль, 20-22 вересня 2018 р.) *(стендова доповідь і публікація)*;

– всеукраїнська науково-практична конференція «Екстрена медична допомога в надзвичайних умовах» (Тернопіль, 20-24 лютого 2019 р.) *(стендова доповідь і публікація);*

– науково-практична конференція з міжнародною участю «Галицькі читання» «Сучасні уявлення щодо патогенезу запалення: місцеві та системні механізми» (Івано-Франківськ, 19–20 вересня 2019 р.) *(усна доповідь і публікація)*;

– Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання фармакології та фармакотерапії» (Тернопіль, 26–27 вересня 2019 р.) *(усна доповідь і публікація)*;

– XXIV міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених (Тернопіль, 13–15 квітня 2020 р.) *(усна доповідь і публікація)*.