

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ І.Я.ГОРБАЧЕВСЬКОГО

На правах рукопису

ВАЙДА ОЛЕНА ВАЛЕНТИНІВНА

УДК: 616.233-002.286 – 002 – 02:616.24 – 089] - 092.9

Вплив типу запальної реакції на загоєння кукси
бронха у тварин після пульмонектомії

14.03.04 – патологічна фізіологія

ДИСЕРТАЦІЯ
НА ЗДОБУТТЯ НАУКОВОГО СТУПЕНЯ
КАНДИДАТА МЕДИЧНИХ НАУК

Науковий керівник
доктор медичних наук,
професор І.Р.Мисула

Тернопіль 2005

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ.....	4
ВСТУП.....	5
РОЗДІЛ 1	11
СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ НЕДОСТАТНОСТІ КУКСИ БРОНХА ПІСЛЯ ПУЛЬМОНЕКТОМІЇ (огляд літератури)	11
1.1. Вплив запальної реакції на процеси загоєння	11
1.2. Фактори ризику у розвитку недостатності кукси бронха.....	21
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	33
2.1 Розподіл тварин по групах та методика операції.....	33
2.2. Методи дослідження протеолітичної та фібринолітичної активності у тканинах кукси бронха.	36
2.3. Методи визначення кількості лейкоцитів та дослідження біохімічних показників крові	37
2.4. Морфологічні методи дослідження.....	39
2.5. Методи математичного аналізу	39
РОЗДІЛ 3 ЗМІНИ В КРОВІ У ТВАРИН З РІЗНИМИ ТИПАМИ ЗАПАЛЬНОЇ РЕАКЦІЇ ПІСЛЯ ПУЛЬМОНЕКТОМІЇ.....	40
РОЗДІЛ 4 ПОКАЗНИКИ ПРОТЕОЛІЗУ ТА ФІБРИНОЛІЗУ ТКАНІН КУКСИ БРОНХА ПІСЛЯ ПУЛЬМОНЕКТОМІЇ У ТВАРИН З РІЗНИМ ТИПОМ ЗАПАЛЬНОЇ РЕАКЦІЇ	59
4.1. Динаміка змін тканинного фібринолізу.	59
4.2. Динаміка змін тканинного протеолізу.	66

РОЗДІЛ 5 МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ЗАГОЄННЯ КУКСИ БРОНХА ПІСЛЯ ПУЛЬМОНЕКТОМІЇ У ТВАРИН З РІЗНИМ ТИПОМ ЗАПАЛЬНОЇ РЕАКЦІЇ	73
РОЗДІЛ 6 ОСОБЛИВОСТІ КРОВОПОСТАЧАННЯ КУКСИ БРОНХА ПІСЛЯ ПУЛЬМОНЕКТОМІЇ У ТВАРИН З РІЗНИМ ТИПОМ ЗАПАЛЬНОЇ РЕАКЦІЇ .	84
РОЗДІЛ 7 АНАЛІЗ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ	91
ВИСНОВКИ.....	
РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО НАУКОВОГО І ПРАКТИЧНОГО ВИКОРИСТАННЯ ЗДОБУТИХ РЕЗУЛЬТАТІВ.....	
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	110

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ

- АЛТ – аланінамінотрансфераза
АОС – антиоксидантна система
АСТ – аспартатамінотрансфераза
ГГТФ – гама-глутамілтрансфераза
ДК – дієнові кон'югати
МДА – малоновий диальдегід
МПД – мінімальна пірогенна доза
МСМ – молекули середньої маси
НФА – неферментативний фібриноліз
ПМЯЛ – поліморфноядерні лейкоцити
ПОЛ – перекисне окислення ліпідів
СМП – середньо молекулярні пептиди
СФА – сумарна фібринолітична активність
ФФА – ферментативний фібриноліз
ЦП – церулоплазмін

ВСТУП

В останній час з'явилися дослідження присвячені вивченню механізмів запальної реакції з урахуванням його типу. У літературі є дані про вплив різних типів запалення на перебіг інфаркту міокарда [58; 89], колагенозів [90], патології гортані [24]. Однак в доступній нам літературі недостатньо даних про вплив різних типів запалення в залежності від реактивності організму, на перебіг хірургічної патології, а особливо пов'язаної із пульмонектомією.

Проблема хірургічного лікування патології легенів і на сьогодні залишається актуальною, про що свідчать публікації, присвячені удосконаленню техніки втручань, профілактиці і лікуванню ускладнень після операцій на легенях [3; 83; 56]. Проте після зазначених операцій залишається високим ризик ускладнень, серед яких найбільш грізним є бронхіальні норичі і емпієма плеври, частота яких складає за літературними даними від 2,8 до 24,3 % і не має тенденції до зниження [84, 116; 252]. Летальність при цих ускладненнях сягає 50-70 %, посідаючи перше місце в структурі причин післяопераційної смертності після пульмонектомії [119, 260].

Актуальність теми. Відомо, що в основі перебігу раневого процесу лежить запальна реакція, яка може перебігати за нормо-, гіпер- або гіпоергічним типом [90; 259; 238]. В останні роки особливо важливого значення набули питання, пов'язані із загоєнням кукси бронха після пульмонектомії. Ряд авторів показали, що основну роль у виникненні недостатності кукси бронха відіграє не метод її пластики, а зміна запальної реакції, яка порушується на фоні ракової інтоксикації, передопераційної гама-терапії, хіміотерапії та супутнього діабету [105; 149; 121; 187]. Зокрема, частота цього ускладнення при раку легенів коливається від 3,5 до 30 %, при нагнійних захворюваннях – від 3,1 до 32 %, а при туберкульозі легенів від 5 до 35 % [48; 32 ; 119; 181; 159; 219].

На даний час в літературі описано більше 35 способів ушивання та пластики кукси бронха при виконанні пульмонектомії. Проте безпосередні

результати показали, що застосування цих методик не зменшило частоту виникнення недостатності кукси бронха після оперативних втручань на легенях. В зв'язку з цим сьогодні ряд хірургів вважає, що пошуки надійного способу закриття бронха є безперспективними, а проблема кукси бронха є не стільки хірургічною, скільки біологічною [119; 260; 121].

Обов'язковою ланкою будь-якого патологічного процесу, що супроводжується альтерацією на тканинному рівні є активація протеолітичних регуляторних систем, оскільки пошкодження тканин супроводжується надходженням у кров активних внутрішньоклітинних протеаз, виходом тромбoplastичних субстанцій, які містяться у всіх тканинах, активацією контактних факторів [22]. Активність тканинного протеолізу тісно співпадає із вираженістю запальної реакції організму, що виникає у відповідь на пошкодження безпосередньо через систему комплементу та опосередковано через лізосомальні ферменти, які беруть участь у реакціях клітинного імунітету [47; 147; 211]. Спільність пускових механізмів і тісні біохімічні зв'язки обумовлюють необхідність вивчити та провести паралель між активністю запальної реакції та протеолізом у куксі бронха після пульмонектомії, що дасть можливість прогнозувати виникнення ускладнень в процесі її загоєння.

Однією з головних причин порушення регенерації тканин при резекції легенів, яка призводить до розвитку недостатності швів, бронхіальних норниць і емпієми плеври є недостатнє кровопостачання ушитого кінцевого відділу кукси бронха. Останнє сприяє виникненню ішемії і некрозу тканин стінки кукси бронха. Проте за іншими даними [26], основною причиною розвитку ускладнень є гіперваскуляризація дистального відділу кукси бронха, обумовлена дезорганізацією лімфовідтоку і кровобігом по бронхіальним венам. Декомпенсація відтоку призводить до ще більшого загострення запалення і вторинної активізації інфекції, замикаючи таким чином "хибне коло".

Враховуючи крайню обмеженість та суперечливість літературних даних щодо факторів, що впливають на загоєння кукси бронха після пульмонектомії,

актуальним вбачається вивчити вплив типу запальної реакції на перебіг зазначеної вище патології.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Виконані дослідження є частиною комплексної роботи кафедри факультетської терапії Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського "Клініко-патогенетичні та морфо-функціональні особливості ішемічної хвороби серця при супутньому хронічному бронхіті, цукровому діабеті, експериментальному гіпертиреозі, гастродуоденальних виразках та їх диференційована терапія", № держреєстрації 0103U001017. У її виконанні автором проведені дослідження стосовно впливу різних типів запальної реакції на зміни протеолітичної активності кукси бронха після пульмонектомії. Тема дисертаційної роботи затверджена Проблемною комісією "Патологічна фізіологія та імунологія" (протокол № 29 від 23.10.2003 року).

Мета дослідження. З'ясувати особливості загоєння кукси бронха після пульмонектомії у тварин з різним типом запальної реакції.

Завдання дослідження:

1. Простежити особливості динаміки деструктивних, репаративних процесів, перекисного окислення ліпідів, антиоксидантного захисту та ендогенної інтоксикації в процесі загоєння кукси бронха у тварин після пульмонектомії в залежності від типу запальної реакції.

2. Дослідити залежність між інтенсивністю запальної реакції та активністю протеолізу в куксі бронха.

3. Вивчити зв'язок між динамікою ендогенної інтоксикації, ушкоджуючих, репаративних процесів, активністю протеолізу та гістологічними змінами в куксі бронха.

4. З'ясувати особливості бронхіального кровоплину кукси бронха після пульмонектомії при різних формах запальної реакції і вивчити його роль при ускладнених формах загоєння.

Об'єкт дослідження Запальна реакція.

Предмет дослідження Особливості загоєння кукси бронха після пульмонектомії в залежності від типу запальної реакції.

Методи дослідження: - біохімічні (активність аспаратамінотрансферази (АСТ) та аланінамінотрансферази (АЛТ), як показники активності некробіотичних процесів, гама-глутамілтрансферази (ГГТФ), як показник репаративних процесів, вміст малонового діальдегіду (МДА) для оцінки стану перекисного окислення ліпідів, концентрацію церулоплазміну як показник активності антиоксидантної системи, лізис низько-, високомолекулярних білків, колагену та азофібрину, як показник фібринолітичної та протеолітичної активності, вміст молекул середньої маси як маркер ендогенної інтоксикації); - морфологічні (гістологічне дослідження біоптатів культури бронха для вивчення оцінки стану розвитку грануляційної тканини та рубцевих змін), планіскопічні (посмертна контрастна рентген ангіографія бронхіальних артерій); - статистичний аналіз використаний з метою оцінки достовірності даних.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше комплексно досліджено вплив типу запальної реакції на особливості загоєння кукси бронха у тварин після пульмонектомії. Встановлено залежність між інтенсивністю запальної реакції та активністю протеолізу в тканинах кукси бронха. Вперше досліджено активність фібринолізу в куксі бронха і встановлено, що в тварин з нормоергічною запальною реакцією сумарна фібринолітична активність зростає за рахунок ензиматичної фракції. В той же час при гіпо- та гіперергічній запальній реакції має місце зниження фібринолітичної активності, що призводить до дистрофічних змін в тканинах кукси бронха та неповноцінного та затяжного загоєння. Вивчено зв'язок між динамікою ендогенної інтоксикації, активністю трансаміназ, гама-глутамілтрансферази та гістологічними змінами в куксі бронха.

Вперше показано особливості бронхіального кровоплину і виявлена його роль в розвитку ускладненого загоєння кукси бронха за різних типів запальної реакції.

Практичне значення результатів дослідження. Отримані експериментальні дані розширюють існуючі уявлення про причинно-наслідкові зв'язки між типом запальної реакції та особливостями загоєння кукси бронха після пульмонектомії. Результати роботи є підґрунтям для пояснення можливих ускладнень з боку кукси бронха після пульмонектомії і створюють можливості для розробки нових експериментальних моделей попередження розвитку недостатності кукси бронха.

Результати досліджень впроваджені у навчальний процес на кафедрах патологічної фізіології, патологічної анатомії, шпитальної хірургії Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського, кафедр патологічної фізіології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, Запорізького, Одеського Івано-Франківського та Буковинського державних медичних університетів.

Особистий внесок здобувача. Автору належить розробка основних теоретичних та практичних напрямків роботи, проведений аналіз літератури, сформульовані мета та завдання дослідження. Представлені у роботі наукові матеріали та практичні дані є самостійним внеском у розроблену тему. Самостійно проведені експериментальні дослідження, їх аналіз, статистична обробка, сформульовані основні положення та висновки, підготовлені матеріали до опублікування. Біохімічні дослідження автором виконано особисто на базі центральної науково-дослідної лабораторії Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського. Лабораторія сертифікована (сертифікат акредитації серія ЦНДЛ № 001488 від 3.10. 2003р.). Посмертну ангіографію судин кукси бронха та гістологічні дослідження проводили за технічної підтримки співробітників лабораторії і кафедри оперативної хірургії та топографічної анатомії університету. Дослідження протеолітичної та фібринолітичної активності тканин кукси бронха проведені на базі Центральної науково-дослідної лабораторії Буковинського державного медичного університету за безпосередньою участю здобувача. Основний

творчий доробок і фактичний матеріал в опублікованих наукових працях у співавторстві, а також актах впровадження, що стосується науково-практичної новизни належить здобувачу.

Апробація матеріалів дисертації. Основні положення дисертації оприлюднені на VII міжнародному медичному конгресі студентів і молодих вчених (Тернопіль, 2003), медичному конгресі студентів і молодих вчених (Чернівці, 2004), XVLI, XVI підсумкових (міжрегіональних) науково - практичних конференціях "Здобутки клінічної та експериментальної медицини" (Тернопіль, 2002, 2003), IV конгресі патофізіологів України (Чернівці, 2004).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 9 наукових праць, з яких 5 - у фахових журналах рекомендованих ВАК України і 4 - у матеріалах і тезах конференцій.

РОЗДІЛ 1
СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ НЕДОСТАТНОСТІ
КУКСИ БРОНХА ПІСЛЯ ПУЛЬМОНЕКТОМІЇ
(огляд літератури)

1.1. Вплив запальної реакції на процеси загоєння

На сьогоднішній день доведено, що існує значна група ускладнень запального характеру, виникнення і перебіг яких залежить від типу запальної реакції, а не від оперативної техніки. Такий погляд розділяють багато авторів. Зокрема, [193; 130; 168; 209; 238] експериментально довели, що швидкість загоєння післяопераційної рани залежить, головним чином, від типу запальної реакції. На основі численного досвіду [119; 163; 149; 121; 105; 190] показали, що основну роль у виникненні недостатності кукси бронха відіграє не метод її пластики, а зміна запальної реакції, яка порушується на фоні ракової інтоксикації, передопераційної гама-терапії, хіміотерапії та супутнього діабету.

Вивчення патофізіології запального процесу в куксі бронха дозволило встановити, що орієнтація фібробластів, волокон сполучної тканини, кінетика клітинних реакцій в процесі загоєння обумовлені хемотактичним впливом в травмованій ділянці, а не механічними факторами або попередньою структурою пошкодженої тканини [130]. За даними [216; 162; 249; 202] важливу роль при цьому відіграє кількість рецепторів до медіаторів запалення на бронхіальному епітелії, його здатність продукувати фактори росту, величина антикоагулянтної та фібринолітичної властивості слизової бронха та трахеї.

Запалення і загоєння являють собою нерозривний зв'язок [58; 168]. Сучасні дослідження не залишають сумніву в тому, що інтенсифікація компенсаторно-приспосувальних реакцій на всіх рівнях, починаючи з внутрішньоклітинного, відбувається з самого початку дії патологічного

подразника. Тому репаративну регенерацію слід розглядати не в якості завершального етапу, а такою реакцією організму, яка включається в ході патологічного процесу негайно, практично одночасно з початком дії патогенного фактора і існує з дистрофічними і некротичними змінами в якості противаги їм протягом всього перебігу хвороби [93; 223]

Встановлено також, що регенерація – це імунологічний процес, який перебігає за активною участю лімфоцитів, які з током крові доставляються до місця регенерації [6; 70; 122]. Проте надмірний розпад нейтрофільних лейкоцитів, продиктований підвищеною біологічною реакцією при лізисі некротизованих тканин, знищенні бактерій, особливо при їх надмірній кількості має негативну сторону, яка проявляється в гальмуванні регенерації і прогресуванні патологічного процесу, формуванні рубцевих стриктур [70; 144; 239; 121]. Цьому сприяють інтерстиціальний набряк, деструкція бронхіального епітелію, місцеве порушення мікроциркуляції і гіпоксія [218].

Спостереження над хворими, проведені у відповідності із запитамі клініки, експериментальні дослідження дозволили встановити, що в основі ускладнених форм загоєння рани лежить десинхронізація некротичних і відновних процесів, обумовлених неадекватними реакціями організму на розвиток захворювання [123]. Порушення гомеостатичних авторегуляторних механізмів організму як на клітинному так і тканинному рівнях призводить до порушення стандартних реакцій, дезінтеграції запалення та регенерації, хронізації запальних реакцій, спотвореної регенерації, прогресуючого склерозу, неповноцінного формування грануляційної і фіброзної тканин, вторинних деструкцій [107; 196; 239]. Проте подібні роботи щодо вивчення процесу загоєння в куксі бронха до цього часу відсутні.

В клінічній практиці розрізняють нормоергічну, гіперергічну та гіпоергічну запальні реакції [259; 196; 90]. Нормоергічною вважається адекватна патологічному подразнику відповідь організму. Гіперергічним називають запалення із швидким та інтенсивним перебігом, вираженими

змінами в навколишніх тканинах. Під гіпоергічним типом запалення розуміють запалення із в'ялим перебігом і стертими симптомами.

Реактивність організму при патологічному впливі формують нервова, гуморальна та імунна системи, які складають так званий “трикутник гомеостазу”, вони ж і визначають наслідок загоєння [90]. Вивчення реактивності і її механізмів мають важливе значення для розуміння патогенезу запалення і його цілеспрямованої терапії. У відповідності до форми реактивності, загоєння кукси бронха закладається в перші хвилини після її формування і в подальшому визначається ступенем узгодженості змін системоутворюючих (нейрогуморальних) і місцевих факторів.

Зовнішній вплив на запальну реакцію відіграє важливу роль у загоєнні кукси бронха. [165; 133] в експерименті спостерігав пролонгацію запальної реакції, що призводило до ускладненого загоєння бронхіального анастомозу після передопераційного опромінення, а [224] на основі численного досвіду показав, що високі дози передопераційної променевої терапії (більше 60 Гр.) пригнічують репаративні процеси і збільшують ризик виникнення недостатності кукси бронха до 50 %. Негативний вплив променевої терапії посилюється при поєднаному застосуванні протипухлинної хіміотерапії [205; 255]. Поряд з цим, застосування препаратів, які пригнічують запальну реакцію знижують ризик виникнення бронхіальної норичі. Зокрема [217] відмічав поліпшення загоєння бронхіального анастомозу після застосування глюкокортикоїдів, вказуючи на нормалізацію запальної реакції. Подібні результати отримали [114] при застосуванні фактору росту фібробластів, антиоксидантів [7; 255; 1], лазеротерапії [108; 218].

Хірургічне пошкодження тканин запускає цілий каскад змін, що закінчується загибеллю клітин. При цьому відбувається ряд хімічних реакцій, продуктами яких є перекисні сполуки, порушується проникність, а згодом і цілісність клітинних мембран [130, 47]. Динаміку некротичних процесів відображає кінетика АСТ і АЛТ. Їх активність після пошкодження тканин

підвищується і згодом до певного терміну нормалізується. Враховуючи важливість швидкості перебігу некротичних змін, велике значення має час досягнення їх пікових значень, тому що ферменти швидко виходять в кров і швидко елімінуються.

Важливу роль в запальному процесі відіграють поліморфноядерні лейкоцити крові (ПМЯЛ) [193; 167]. Останні надходять у вогнище запалення шляхом хемотаксису, де вивільняють свої катепсину, генерують вільні кисневі радикали, синтезують біологічно активні речовини і цитотоксичні продукти [71]. Взаємодія між лейкоцитами і фібробластами визначає інтенсивність регенерації та утворення повноцінного рубця [107; 259].

[193; 197] спостерігали збільшення вдвічі кількості ПМЯЛ вже в перші години після утворення рани з піковими значеннями на 2-3-тю добу і поступовим зниженням до нормальних величин на 13-14-ту добу. Разом з тим [46] в експериментальних дослідженнях спостерігав максимальні величини ПМЯЛ в крові на 3-7-му добу. Ступінь лейкоцитарної інфільтрації зони пошкодження визначається інтенсивністю запальної реакції організму і може бути індикатором перебігу загоєння рани [150; 46; 257]. При зниженій реактивності організму спостерігається сповільнення міграції лейкоцитів крові в зону пошкодження, що призводить до сповільнення і послаблення процесів деструкції, відмежування запалення і регенерації [110; 209]. Висока реактивність організму обумовлює виражені лейкоцитарні реакції крові [70, 144]. При цьому в крові відбувається різке зрушення формули вліво, вона представлена переважно одними гранулоцитами. Пошкоджена тканина інтенсивно і в короткі строки інфільтрується запальними клітинами, переважно нейтрофільними гранулоцитами, характеризується швидким перебігом деструктивних процесів. При цьому відновні процеси запізняються по відношенню до деструктивних, що обумовлено накопиченням продуктів розпаду, надмірна кількість яких є фактором негативного хемотаксису для клітин, які забезпечують репаративні процеси [123; 105].

Невідповідність динаміки некротичних і відновних процесів при неадекватному перебігу запальної реакції призводить до зниження міцності рубця, що створює умови до виникнення ускладнень, зокрема бронхіальної нориці [196; 239].

Можливо, наслідок ускладненого загоєння визначається сукупністю факторів, в тому числі і ступенем десинхронізації некротичних і відновних процесів. При нормоергічному запаленні спостерігається синхронізація некротичних і відновних процесів і загоєння перебігає з утворенням повноцінного в структурному відношенні рубця. Цей процес супроводжується розвитком молоді грануляційної тканини на місці некрозу з її наступним дозріванням. Загоєння відбувається через клітинні реакції. Їм належить роль як в елімінації некротичних структур, так і в формуванні грануляційної тканини. Інтенсивність репаративних процесів по мірі загоєння кукси бронха зростає [168; 107; 259]. Помірна десинхронізація може зумовити розвиток рубця більшої величини; при більш високих ступенях десинхронізації виникає недостатність рубцевої тканини з утворенням нориці.

Активация ПМЯЛ у вогнищі запалення призводить до нагромадження ініціаторів і продуктів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), які в свою чергу можуть впливати на рівень функціональної активності ПМЯЛ та на динаміку запальної реакції [46; 52; 104; 111; 180; 138]. [253] в експерименті довів пряму кореляцію між активністю ПОЛ та концентрацією метаболітів арахідонової кислоти, простагландинів, гістаміну і лейкотрієнів. Вільні радикали є продуктами клітинного метаболізму і їх концентрація регулюється захисними механізмами, основним з яких є антиоксидантна система (АОС) [248; 126; 203].

Маркерами антиоксидантного захисту в плазмі крові є церулоплазмін і трансферин [39]. Церулоплазмін володіє властивостями супероксиддисмутази і підвищення його спостерігається при оксидативному стресі, пошкодженнях, хірургічних ранах, запальних реакціях.

Крім системних факторів АОС, епітелій бронхів та трахеї характеризується наявністю власних антиоксидантних ферментів, які відіграють важливу роль в його захисті [177; 262].

Незважаючи на добре вивчену роль ПОЛ в розвитку деструкції клітин, його значення в відновних процесах з'ясовано не достатньо. З цього приводу є лише поодинокі повідомлення. Зокрема, за даними [58; 229] ПОЛ є одним із ключових процесів в організмі, якому належить регуляторна роль біохімічних реакцій і його зміни пов'язані не тільки з деструктивними, але і з конструктивними явищами.

[259] в експерименті встановив пряму залежність між інтенсивністю ПОЛ та кровопостачанням хірургічної рани. Також автор показав значну роль продуктів ПОЛ в утворенні грануляційної тканини, колагену, та росту нових капілярів при утворенні рубця. Подібні результати були отримані в клініці, причому доведено, що утворення колагену не залежить від гематокриту, крововтрати, тривалості операції, віку, ваги і статі [170].

Застосування передопераційної променевої терапії у хворих на рак легенів призводить до посилення ПОЛ [133]. Подібні результати отримав [53; 39] у хворих-ліквідаторів аварії на Чорнобильській АЕС.

Для контролю за станом ПОЛ використовують метод визначення вмісту в крові дієнових кон'югат (ДК), який на сьогодні вважають найбільш специфічним. Порівняння результатів ПОЛ з даними морфологічних досліджень показало, що у всіх випадках підвищення ДК носили фазний характер, який тісно корелював із інфільтрацією зони пошкодження поліморфонуклеарами і проліферацією клітин запального інфільтрату, як попередника грануляційної тканини. Таким чином, ПОЛ є надійним маркером ступені синхронізації некротичних і репаративних процесів [86; 80; 52]. З цією метою виникає необхідність дослідження динаміки ПОЛ при різноманітних формах загоєння кукси бронха.

При гіперергічному запаленні організму, яке супроводжується переходом запальної реакції у нагнійний процес відбувається пригнічення антиоксидантної системи, тоді як інтенсивність ПОЛ залишається високою, що призводить до пролонгації всіх фаз раневого процесу і загоєння рани [80]. Поряд з цим, автор вказує, що визначення концентрації церулоплазмину в перші 24 години можна застосовувати, як діагностичний тест у прогнозуванні гнійних ускладнень. До таких же висновків приходять [1; 4; 53; 86], які встановили, що співвідношення ПОЛ/АОС є найбільш інформативним біохімічним критерієм тяжкості пошкодження.

[253; 248; 46; 199; 237] показали, що застосування нестероїдних протизапальних препаратів, ензиматичних та неензиматичних антиоксидантів знижує інтенсивність ПОЛ, посилює антиоксидантну активність організму та пришвидшує загоєння хірургічної рани, а згідно даних [235] застосування антиоксидантів алопуринолу та супероксиддисмутази посилює розривну силу рубця на 7-му добу на 52 % і на 109 % на 14-ту добу. Ефективність медикаментозних антиоксидантів при лікуванні туберкульозу легенів показав [5]. Застосування антиоксидантів в клініці при лікуванні хворих на рак легенів знижує ризик післяопераційних ускладнень [7], а також є надійним захистом при застосуванні цитостатиків [255; 195] та променевої терапії.

Одним із біохімічних показників в контролі за напруженістю регенерації є гама-глутамілтрансфераза (ГГТФ) [208; 24]. Цей фермент знаходиться, в основному, в ендотеліюцитах кровоносних судин і зміни його активності повинні відображати собою розвиток мікроциркуляторного русла в зоні пошкодження бронха. При оцінці інтенсивності запалення після пульмон- та лобектомії важливим є визначення вмісту середньомолекулярних пептидів (МСМ) в крові. МСМ справляють найрізноманітніший вплив на регуляторні системи через гуморальні і клітинні структури і відіграють важливу роль у відновних процесах [103; 44], а основною причиною збільшення їх вмісту, за даними [104] є посилення протеолітичної активності в тканинах.

В основі загоєння операційної рани лежить відрегульована взаємодія між клітинними та ензиматичними реакціями [225; 250; 251; 191]. Деструктивні процеси в організмі здійснюються в основному протеїназами поліморфноядерних лейкоцитів, які регулюються інгібіторами [226; 110; 145; 201]. Дисбаланс між протеїназами та їх інгібіторами призводить до неконтрольованих патофізіологічних процесів, які часто асоціюють з запальною реакцією. В роботах [226; 123; 137; 148] показано кореляцію між ступенем запальної реакції та інтенсивністю протеолізу. Це проявляється активацією калікреїн-кінінової системи, що призводить до підвищення проникності судин, та посиленням фібринолізом внаслідок виділення плазміну [162; 213]. Такі явища при неконтрольованому процесі часто призводять до деструкції тканин, перетворюючи рану на вогнище едотоксикозу [47; 147; 200]. Тільки після відновлення балансу між протеїназами та їх інгібіторами, запалення регресує [211].

Оскільки протеїнази виділяються в основному лізосомами ПМЯЛ, то очевидно, що протеоліз прямо залежить від активності ПОЛ та стану АОС. В експерименті [134; 230] показали, що пригнічення активності каталази супроводжується посиленням розпадом білків у вогнищі запалення. Поряд з цим, посилення протеолізу супроводжується зниженням концентрації церулоплазміну [176].

В деяких роботах відображено пряму кореляцію між активністю ПОЛ та протеолізом при ішемічній хворобі серця, пневмонії, кістковому туберкульозі та нормалізацію цих процесів під впливом застосування антиоксидантів [41; 244; 97]. Такі ж паралелі проводить [53] у хворих-ліквідаторів аварії на Чорнобильській АЕС та [68] у хворих на туберкульоз легенів в стадії деструкції. Проте подібні роботи, присвячені загоєнню кукси бронха, відсутні.

За даними [110; 45] на активність протеолітичної системи впливають фібринолітики, імуностимулятори та епсилон-амінокапронова кислота.

Будь-яка запальна реакція при пошкодженні тканини супроводжується екстравазкулярним накопиченням фібрину, в результаті чого утворюється повноцінний рубець [129; 232]. Цей процес регулюється факторами систем коагуляції та розпаду фібрину, які дістали назву фібриноліз. Зміни системи фібринолізу є невід'ємною частиною реакції клітинних елементів, підвищеної проникливості судин і регенеративних механізмів, які супроводжують запальний процес. В цьому плані фібриноліз виходить далеко за рамки традиційного гемостазу і має безпосередній вплив на запальну реакцію та її розрешення [160; 204; 118; 139; 227].

Фібриноліз здійснюється шляхом активації плазміногену різними активаторами, серед яких основне місце посідають тканинний та урокіназо-подібний активатори плазміногену і блокується інгібіторами-антиплазмінами [23; 143; 234; 189; 221]. В процесі загоєння рани їх активність тісно пов'язана з моноцитами, макрофагами та фібробластами [232; 192].

Зміна фібринолітичної активності завжди супроводжує запальну реакцію. Вплив запальних цитокінів на фібринолітичну активність епітелію трахеї та великих бронхів вивчали [160; 202]. Автори показали посилення прокоагулянтної та фібринолітичної активності епітелію під впливом фактору некрозу пухлин. Фібриноліз був плазміноген-залежний, за рахунок активації як тканинного, так і урокіназо-подібного активатора плазміногену. В той же час, трансформуючий фактор росту пригнічував фібринолітичну активність внаслідок вивільнення епітеліальними клітинами інгібіторів плазміногену. Така різнонаправлена реакція фібринолітичної системи епітелію трахеї та крупних бронхів, на думку авторів, забезпечує нормальну регуляцію утворення та розщеплення фібрину. Поряд з цим, за даними [247] у секреті бронхів є специфічний трипсиноподібний фермент, який дістав назву триптаза дихальних шляхів. Він виділяється підслизовими серозними залозами і розщепляє фібрин.

Одним із пускових механізмів посилення фібринолітичної активності є ішемія тканин [9; 140; 188; 206; 228; 233]. В той же час в роботах [245]

показано, що активізація фібринолізу є одним із факторів стимуляції ангиогенезу в процесі загоєння рани.

Активність фібринолітичної системи залежить від впливу як зовнішніх, так і внутрішніх факторів. [204] вивчаючи активність фібринолізу бронхіального епітелію у хворих на різну патологію легенів, прийшов до висновку, що рак легенів, пневмонія та СНІД супроводжуються активізацією антифібринолітичної системи та депресією активаторів плазміногену на 25-33 % в порівнянні із контрольною групою. На низьку активність системного фібринолізу, гіперфібриногенемію у хворих на гнійно-деструктивні процеси легенів, туберкульоз та рак легенів вказує [43].

Є дані, що продукти фібринолізу мають безпосередній вплив на легеневий кровообіг та газовий обмін [207]. Фібринопептиди, мономери фібрину та продукти їх розпаду спричиняють вазоконстрикцію малого кола кровообігу, оскільки тромбоксан, який потенціює цю реакцію, утворюється в легеневій тканині і активується мономерами фібрину тільки в малому колі кровообігу, і не активується у великому. Таким чином між пульмонектомією та системою фібринолізу є тісний взаємозв'язок, який ще, практично, не вивчений.

На загоєння кукси бронха впливає фібринолітична активність оточуючої плеври. [212], вивчаючи фібринолітичну активність плеври у хворих на рак легенів відзначав її зниження в порівнянні з контрольною групою пацієнтів, причому фібринолітична активність була обернено пропорційною ступеню диференціації пухлини. Найнижчі значення плеврального фібринолізу [156] спостерігав при туберкульозі легенів. В результаті низька фібринолітична активність плеври призводила до відкладення фібрину на її листках, що призводило в подальшому до її потовщення.

Сьогодні не має єдиної думки щодо впливу операційної травми на фібринолітичну систему. За даними одних авторів [184; 153; 155] в післяопераційному періоді спостерігається пригнічення фібринолітичної

активності та активізація інгібіторів фібринолізу, що розцінюється як захисна реакція, направлена на відкладення фібрину та утворення грануляційної тканини. Особливо ця реакція спостерігається в перші три доби після операції. В той же час [57; 88] вказують на посилення фібринолізу в операційній рані в перші дні після операції. За даними [242] у хворих з пошкодженням легенів активація плазміногену мала двофазний характер з піками на 1-3-тю та 7-му добу.

Порушення регуляції фібринолізу в результаті оперативного втручання та операційної рани призводить до ускладненого загоєння. Зокрема, зниження фібринолізу в ранніх стадіях раневого процесу є причиною утворення післяопераційних злук в очеревині [14; 140; 154; 127; 183] та в плевральній порожнині [175; 246]. Для їх попередження автори рекомендують застосовувати активатор тканинного плазміногену.

Цікавим є дослідження [166], який показав, що однією з основних причин недостатності кишкового анастомозу є пригнічення фібринолітичної активності до такого ступеня, що призводить до мікротромбування судин навколо анастомозу. Як наслідок настає ішемія та некроз тканин анастомозу з розвитком його недостатності.

Отже, як свідчать дані літератури, швидкість загоєння ран та поява ускладнень після оперативних втручань значною мірою залежить від особливостей перебігу запалення. Наведені дані не завжди узгоджуються, а деколи і суперечливі, тому є необхідність у проведенні досліджень з метою з'ясування впливу типу запальної реакції та загоєння післяопераційних ран взагалі і кукси бронха після пульмонектомії зокрема.

1.2. Фактори ризику у розвитку недостатності кукси бронха

Успіхи досягнуті в легеневій хірургії, дозволили поліпшити результати оперативного лікування хворих з легеневою патологією, проте кількість

ускладнень після внутрішньогрудних оперативних втручань на сьогоднішній день залишається високою [16; 35; 101; 169; 236; 149; 75; 238; 82; 83].

Найбільш грізним ускладненням після видалення легені продовжують залишатись бронхіальні нориці і емпієма плеври, частота яких за даними [69; 55; 151; 152; 121; 116] складає від 2,8 до 24,3 % і не має тенденції до зниження. Летальність при цих ускладненнях сягає 50-70 %, посідаючи перше місце в структурі причин післяопераційної летальності після пульмонектомії [15; 98; 73; 51; 75; 84; 119; 260; 252]. Це пояснюється тим, що до важкості стану хворого, який обумовлений основним захворюванням і самою пульмонектомією, приєднується дихальна недостатність, в основному за рахунок шунтування повітря через норицю кукси бронха, розвивається емпієма плеври, наростає інтоксикація, виникає загроза аспірації плеврального вмісту в єдину легеню. Якщо хворий не помирає в найближчий час після виникнення неспроможності кукси бронха, то формується стійка бронхоплевральна нориця, яка вистелена епітелієм слизової бронха і не має тенденції до загоєння. Як правило, розвивається хронічна емпієма плеври, яка приводить хворого до гнійно-резорбтивного виснаження, сепсису і амілоїдозу [83; 84; 17; 252].

Особливо гостро проблема недостатності кукси бронха стоїть сьогодні при виконанні розширених і комбінованих пульмонектомії у хворих на рак легень III стадії, а також при обширних гнійно-деструктивних ураженнях легенів [55; 69; 99]. Зокрема, за даними [37; 81; 42; 100; 48; 32; 119; 159; 219; 181] її частота при раку легенів коливається від 3,5 до 30 %, при нагнійних захворюваннях – від 3,1 до 32 %, а при туберкульозі легенів від 5 до 35 %.

На процеси загоєння кукси бронха після операції впливають наявність хронічного трахеобронхіту і його вираженість. Це захворювання часто виявляється як при нагнійних процесах в легенях, так і у хворих на рак легенів, особливо з вторинними запальними змінами легеневої тканини. У 73,1 % пацієнтів з недостатністю швів бронха перед операцією ендоскопічно були

зафіксовані запальні зміни трахеї і бронхів, що доводить важливість усунення запалення в передопераційному періоді [35; 135].

Розвитку недостатності кукси бронха після пульмонектомії сприяють ослаблений стан хворого, зміна реактивності організму, яка супроводжується низьким рівнем репаративних процесів в куксі, передуючий ендобронхіт, пневмоніт і нагноєння ателектазованої легені [100; 2; 186; 215; 181]. Серед місцевих причин виділяють ригідність хрящової стінки бронху, внаслідок чого на накладені шви постійно діє додаткове навантаження; перибронхіальний початок загоєння кукси бронха, що вимагає для організації достатньо міцного рубця певного терміну часу; раннє прорізування ламкої мембранозної частини бронха тонкими і міцними металічними скріпками [96]. Крім цього автори зазначають, що при використанні механічного шва, причиною недостатності кукси бронха може стати технічний недолік в роботі зшиваючого апарату (недостатній загин скріпок, розчавлення браншею апарату мембранозної частини бронха та ін.).

Відомо декілька десятків різноманітних способів оклюзії просвіту кукси бронха. Вони поділяються на чотири основні групи:

- за допомогою механічного танталового шва,
- за допомогою ручних швів, які проникають через слизову оболонку,
- ручні шви, які не проникають через слизову оболонку,
- стиснення бронхіальної стінки ззовні, способи тампонади просвіту бронха різноманітними тканинами [11; 12; 77; 174; 101; 186; 264].

На сучасному етапі використовують в основному шовні методи: механічний шов; механічний танталовий шов з різноманітними прокладками і укріплюючими швами; ручні шви в модифікація Суїта, Метра-Богуша, Оверхольта [163; 231].

В процесі виникнення гнійно-бронхіальних ускладнень важливу роль відіграє шовний матеріал, оскільки бронхіальні нориці переважно виникають навколо накладених швів [59]. За даними [50; 194; 173] виражена, тривала

запальна реакція на м'яку лігатуру (шовк, капрон) нерідко з гнійним компонентом (мікроабсцеси навколо лігатур), яка супроводжується перихондритом, некрозом хрящової тканини з її розплавленням, негативно впливає на розвиток і перебіг репаративних процесів і закінчується розходженням швів. Сьогодні використовують переважно атравматичні голки з капроною ниткою або хромованим кетгуттом, або куксу бронха ушивають неабсорбуючими матеріалами (нержавіюча сталь, тантал, срібло, супрамід) [69; 72]. Проте аналіз безпосередніх результатів показав, що застосування цих методів і матеріалів сприяв зменшенню частоти розвитку бронхіальної норичі, але зберігається високий ризик цього ускладнення (8,8 %) після розширених і комбінованих пульмонектомій з тотальною лімфаденектомією середостіння, резекцією сусідніх органів, тобто при значному поширенні пухлинного процесу і зниженні в цілому репаративних процесів в тканинах. Це узгоджується з точкою зору Ю.А.Муромського, який вважає, що "проблема кукси бронха - не стільки хірургічна, скільки біологічна" [98; 99; 119; 260; 121]. Слід підкреслити, що часто характер перебігу біологічних реакцій узгоджується із ступенем операційної травми тканин при хірургічному втручанні, адекватністю і своєчасністю корекції порушених гомеостатичних функцій організму.

Частота виникнення недостатності кукси бронха після право- і лівобічних пульмонектомій неоднакова. Так за даними [55; 198], вона складала 24,2 і 7,2 % відповідно. Приблизно таке ж співвідношення відмічали й інші автори [33; 220]. На думку [210] це пояснюється різницею у відстані від лінії бронхіального шва до плевральної порожнини, яка виникає при герметичному ушиванні медіастинальної плеври після пульмонектомії справа і зліва. Проте, цей фактор, очевидно, стає менш значним в умовах розширеної пульмонектомії, коли проводиться обширне видалення клітковини середостіння і кукса лівого головного бронха заглиблюється в середостіння, залишаючись такою ж незахищеною, як і при правосторонній пульмонектомії. Незалежно від сторони операції залишаються однаковими характер репаративних процесів і інші

"біологічні фактори". Дані літератури, які могли б пояснити різну частоту недостатності кукси бронха зліва і справа, або неповні, або суперечливі [54; 106; 78; 149; 220; 254].

При проведенні досліджень у хворих з недостатністю кукси бронха виявилось, що у всіх випадках дефект локалізувався в мембранозній частині, тобто на задній стінці кукси. Це погоджується із результатами порогу герметичності при створенні контрольованої пневмопресії в трахеобронхіальному комплексі з куксами, прошитими апаратом УКБ. При підвищенні тиску в препараті вище межі міцності неспроможність виникала в мембранозній частині бронха внаслідок прорізування танталових скріпок. В зв'язку з цим зрозумілим є намагання багатьох авторів [55; 76; 109; 240; 124; 141] зміцнювати задню стінку кукси бронха різними матеріалами. На жаль, достатнього обґрунтування раціональності таких пропозицій до цього часу немає, хоча ідея зміцнення задньої стінки кукси бронха втілюється вже тривалий час. Підкріплення перерозтягнутої мембранозної частини кукси бронха м'якою підкладкою із синтетичного матеріалу не ліквідує нещільного прилягання задньої її стінки до підлеглих тканин, зважаючи на те, що кука завжди має півмісяцеву форму. До того ж реакція на чужорідний пластичний матеріал не може сприяти стимуляції регенеративно-репаративних процесів в області кукси бронха. В зв'язку з цим сьогодні ряд хірургів вважає, що пошуки надійного способу закриття бронха є безперспективними [99; 79].

Однією із причин виникнення бронхіальної нориці є локальна інфекція. Всяке пересічення легеневої тканини і бронха викликає інфікування плевральної порожнини на початку операції у 51,8 % хворих, яке до кінця операції сягає 87,2-100 % [59; 34; 182; 135]. Крім цього, незважаючи на пересічення бронха і ушивання його в самій основі, завжди залишається заглиблення зі сторони просвіту бронха, де накопичується інфікований вміст, а сама стінка бронха в цій ділянці деформується [61; 131].

Особлива небезпека виникає при оперативних втручаннях з приводу нагнійних захворювань легень, де частота гнійних бронхо-плевральних ускладнень сягає 23,4 %. При резекції не завжди вдається пересікти бронх в межах здорових тканин, відійти на достатню відстань від патологічно змінених ділянок легенів, немає чіткої границі між запальною, інфікованою і здоровою тканиною навколо гнійного вогнища, тому оперативні втручання як правило супроводжуються поширенням інфекції на навколишні тканини. Навіть при найвищій техніці операції кукса бронха залишається джерелом інфекції [59; 29; 131; 178; 181; 185].

Основними факторами, які сприяють виникненню післяопераційних гнійно-запальних ускладнень є вірулентність мікрофлори, її антибіотикорезистентність, порушення імунобіологічної реактивності організму, наявність некротичних тканин і тканин з порушеннями кровообігу у вогнищі інфекції [95; 146; 181].

У хворих, які перенесли резекції легень з приводу злоякісних пухлин частота гнійних бронхо-плевральних ускладнень менша. Вона посідає третє місце, поступаючись дихальній недостатності та тромбемболії легеневої артерії і становить 1,8-16 % [59; 98]. На думку цих авторів, порівняно нижчий процент бронхіальних норниць пов'язаний з меншою інфікованістю трахеобронхіального дерева, а також меншою перифокальною запальною інфільтрацією трахеобронхіального дерева і тканин навколо пухлини.

Не менш важливе значення в загоєнні кукси бронха відіграють операційна травма і виникнення некрозу стінки бронха. Спеціальні дослідження довели, що найменша травма бронха негативно позначається на його репаративних і регенеративних процесах. Травма і ушивання різко порушують васкуляризацію і іннервацію стінки бронха. Порушення живлення і іннервації спостерігаються при всіх методах закриття кукси бронхіальним швом [117; 241].

Поєднання інфекції і омертвіння краю стінки пересіченого бронха було причиною розвитку гострого гнійного запалення в куксі і навколишніх тканинах. Так, за даними [30; 222; 115; 141] при всіх методах закриття кукси ушиванням у тварин на 5-6-ту добу відмічалось різке погіршення загального стану, з'являлась висока температура, кашель і випіт в плевральній порожнині. В подальшому, як правило, розвивалась емпієма плеври, що часто призводило до загибелі тварин.

На думку [36; 60; 179; 133] формування рубця на місці перерізу бронха відбувається за рахунок запальної реакції в якій беруть участь переважно стромальні елементи. Запальна проліферація епітелію, як невід'ємний компонент будь-якої запальної реакції, завжди має місце в ході загоєння кукси бронха. Практично неможливо визначити кінець запальної проліферації і початок регенерації. Часто при такому деформуванні рубця запальний процес має тенденцію до прогресування, особливо при накладанні шовкових лігатур. Так при накладанні швів було відмічено інтенсивне нагноєння навколо ниток з наступним розвитком грануляційної тканини навколо них.

За даними [115; 136] реакція тканин на нерозсмоктуючий матеріал незалежно від характеру проявляється у вигляді запальної реакції. Навколо ниток виявляються ділянки некрозу, лейкоцитарної інфільтрації, а через 2-3 тижні лігатури ізолюються по типу сторонніх тіл. Такий процес відбувається завжди, якщо він розвивається в асептичних умовах. Але в присутності лігатури в умовах асептичного запалення вірулентність флори посилюється в 1000 раз. Тому шовний матеріал не тільки підтримує запальний процес, але і є однією з причин гнійно-запальних ускладнень [182].

Дані, отримані [36; 31; 2; 179; 133] відмічають картину загоєння бронха. В куксі на першу добу після операції відмічається загибель слизової оболонки на місці перетиснення бронха. Перші ознаки запалення з'являються на другу добу. Лейкоцитарна інфільтрація розвивається на третю добу. Запалення має ексудативний характер з переважанням проліферативних процесів. Некрозу

стінки бронха не спостерігається. На 5-ту добу після операції на місці стику відзначається відновлення зруйнованої слизової, утворення судин і нових тканинних структур, завдяки чому відбувається зростання стінок бронха. Ексудативне запалення сягає свого максимального розвитку на 6-7-му добу, після чого спостерігається його зворотній розвиток. До кінця другого тижня відбувається зростання стінок бронха з розвитком повноцінного рубця. Через 1-2 місяці після операції кукса повністю сформована і не являє собою небезпеки в можливості розвитку її недостатності.

Гістологічне вивчення [13; 30; 179; 157] показало, що формування кукси в умовах ускладненого загоєння відбувається при наявності запального процесу, в якому можна виділити чотири періоди. Кожен з них характеризується своїми особливостями.

I. Період розвитку гострого гнійного запалення. В цьому періоді виникають ексудативні і альтеративні процеси з розвитком некрозу всіх шарів ушитого краю бронха. Запальні явища виникають вже на першу добу і сягають свого найвищого розвитку до восьмого дня після операції. До цього часу запалення набуває гнійного характеру і процеси деструкції тканин настільки сильно виражені, що якраз в цей період з'являються всі умови для розвитку бронхіальної норичі. Запальний процес поширюється на клітковину середостіння, пристінкову плевру і виходить далеко за межі кукси бронха. Проліферація протягом першого періоду запалення виражена слабо.

II. Період розпалу гострого гнійного запалення. Цей період триває 2-3 тижні і характеризується гнійним розплавленням некротичних ділянок, фібрину, крововиливами і прорізування швів. Грануляції в цей період розвинуті ще недостатньо. Деструкція кукси гнійним розплавленням, прорізування швів, недостатній розвиток грануляцій різко знижують міцність кукси. За даними [222] кукса в цей час пропускає повітря навіть при тиску 20 мм. Зниження герметичності кукси ще більше сприяє поширенню запального процесу. А враховуючи, що у хворих бар'єрні і репаративні властивості тканин кукси,

пристінкової плеври і цілого організму різко знижуються, то як наслідок виникають всі умови для інфікування плевральної порожнини.

III. Період затухання гострого гнійного запалення і перехід в хронічне. Цей період співпадає за часом з 4-6-м тижнем післяопераційного періоду. В цей період в запаленні переважають проліферативні процеси, завдяки чому утворюється фіброзна капсула кукси. Остання відмежовує куксу від плевральної порожнини, виконуючи функцію бар'єру. Тим не менше через 2 місяці і пізніше в куксі залишається вогнище гнійного запалення з наявністю абсцесів, навколелігатурних норицевих ходів, обмежених некрозів і т.д. Дно кукси являє собою відкриту гранулюючу рану, що може при загостренні призвести до розвитку пізньої недостатності кукси бронха.

IV. Період хронічного запалення. Цей період триває близько року. Запальний процес підтримується невідторгнутими лігатурами, абсцесами, норицевими ходами і гранулюючою раною кукси. Тривалий запальний процес в куксі бронха, який підтримується проникненням інфекції за ходом лігатур і супроводжується прорізуванням як лігатур так і скріпок в просвіт бронха, призводить до розвитку вираженого шару спочатку рихлої молоді, а потім рубцевої сполучної тканини навколо кукси бронха у вигляді муфти [2]. Крім того, при відповідних умовах така кукса також може викликати ускладнення. Пізні ускладнення, які мають місце через рік після операції описують [60, 36] та ін.

Вплив передопераційного опромінення на загоєння кукси бронха у тварин вивчали [102; 164; 133; 261]. В ході гістологічного дослідження було відмічено ряд відмінностей. Безпосередньо після операції на перший план виступає судинний компонент, набряк, стаз, дифузні крововиливи. У всі строки спостереження механічний шов викликав незначну клітинну реакцію, а наявність епітеліальної вистилки в області дна кукси було відмічено тільки через 5-6 місяців. На думку автора, це пов'язано з в'ялим перебігом репаративних процесів опромінених тканин. Проте, згідно з даними [224],

тільки високі дози опромінення (більше 60 Гр) збільшують ризик виникнення недостатності кукси бронха.

Відомо, що успіх регенерації будь-якого органу і, зокрема, кукси бронха, залежить від васкуляризації її тканин [158; 259; 56]. За даними [87; 165; 113; 56] однією з головних причин порушення регенерації тканин при резекції легенів, яка призводить до розвитку недостатності швів, бронхіальних норниць і емпієми плеври є недостатне кровопостачання ушитого кінцевого відділу кукси бронха. Останнє сприяє виникненню ішемії і некрозу тканин стінки кукси бронха.

Експериментально була доведена важлива роль бронхіальних артерій в регенерації кукси [217; 263; 149; 261]. Бронх, з видаленою навколишньою жировою клітковиною, в якій проходять судини, що кровопостачають його, підлягає некрозу. Цей факт в певній мірі пояснює причину розвитку недостатності кукси бронха в клініці. Так, у хворих на рак легенів, яким проводиться ретельне видалення всієї прикореневої клітковини разом з лімфатичними вузлами, кровопостачання кукси бронха різко порушується, в результаті чого недостатність кукси виникала в 10 разів частіше, ніж у хворих, у яких прикореневу клітковину не видаляли [113].

Кровопостачання кукси бронха залежить від інтенсивності запальної реакції [128; 263; 142], а також впливу зовнішніх факторів. Зокрема [164; 261] в експерименті на тваринах отримав зниження бронхіального кровоплину нижче 60 % після передопераційного опромінення 16-24 Гр. В той же час [205] вказує на локальне посилення кровоплину по бронхіальним артеріям у пацієнтів після опромінення 58-72 Гр. Автор вважає це наслідком реактивної запальної реакції, радіаційного пошкодження тканин, компенсаторною реакцією на зниження кровоплину по легневим артеріям.

В кровопостачанні і регенерації кукси бронха важливу роль відіграє і спосіб її ушивання. Було встановлено [85; 10; 31; 40; 149], що кукса бронха найбільше пошкоджується при її механічному ушиванні. Автори відмічали

повну деваскуляризацію кукси дистальніше танталових швів. Дещо краща васкуляризація кукси відмічалась при її ушиванні за методом Суїта та В.І.Стручкова, при якому кровопостачання порушується на глибину накладання крайових швів за рахунок деформації артеріальних гілок II-IV порядків [94].

Оригінальну методику ушивання кукси бронха розробив [11]. Автор запропонував для збереження бронхіальних артерій виділення легеневих судин з їх фасціальних футлярів, що дозволяє залишити на бронху всю клітковину кореня легень з бронхіальними артеріями. Після 121 резекції легенів (переважно лобектомій) первинної недостатності кукси бронха не спостерігалось, бронхіальні нориці виявили тільки в 1,6 % спостережень внаслідок розвитку емпієми. Проте ця методика застосовується за суворими показами, неможлива при резекції з приводу раку і технічно складна. Слід відмітити, що кукса бронха кровопостачається не тільки системою бронхіальних артерій. Додатковим джерелом є судини медіастинальної плеври, клітковини середостіння і легеневої зв'язки. Проте за даними авторів цей судинний зв'язок починає проявлятися з другого, третього тижня після операції.

Проте за даними [26], основною причиною розвитку ускладнень є порушення кровопостачання кукси бронха у вигляді гіперваскуляризації її дистальної частини. На гіперваскуляризацію кукси бронха вказували і інші автори [10; 40; 102; 132]. Ці дані отримані в експерименті, на секційному матеріалі, на препаратах видалених легень. Бронхіальна гіперваскуляризація спостерігається саме в місці локалізації патологічного процесу і, як вважає [8], розвивається у відповідь на метаболічні потреби гіперплазованого м'язового шару бронхів, лімфоїдної і рубцевої тканини. Поряд з цим, Ходкевич Б.С. (1976) [102] спостерігав збільшення кількості гілок бронхіальних артерій, їх звивистість, а інколи і їх розширення не тільки в куксі бронха; та ж сама картина спостерігалась в судинному руслі бронхіальних артерій протилежної легені.

Компенсаторне значення цієї гіперваскуляризації суперечливе. Є дані, які дозволяють вважати бронхіальні артерії не тільки як *vasa nutritia* легень, але як і судини, що виконують адаптивні функції [38, 92]. Це дозволяє припустити, що бронхіальні артерії відіграють активну участь в патологічних процесах. [132; 125] довели, що бронхіальні артерії є мішенню для гістаміну, серотоніну, простагландинів.

Вишневський О.О. і співавт. (1980) [25], Pearse (1980) [214] вважають, що гіперваскуляризація кукси бронха на фоні інфекції призводить до дезорганізації лімфовідтоку і кровобігу по бронхіальним венам, в яких виникають флебіти. Декомпенсація відтоку призводить до ще більшого загострення запалення і вторинної активізації інфекції, замикаючи таким чином "хибне коло".

Отже, аналіз літературних даних свідчить, що навіть при найретельнішому виконанні будь-якого методів ушивання бронха практично неможливо уникнути ряду серйозних негативних факторів, які згубно впливають в подальшому на репаративні і регенераторні процеси в куксі бронха. Ці несприятливі моменти на фоні загального ослаблення хворого організму при наявності гнійної інфекції в дихальних шляхах, а особливо при нагнійних процесах в легені, обумовлюють розвиток ускладнень в післяопераційному періоді при радикальних операціях на легенях.

Підводячи підсумки, слід зазначити, що розвиток ускладнень після пульмонектомії, окрім хірургічних погрішностей, залежить від характеру запальної реакції, яка визначає темпи загоєння рани. Успішне вирішення проблеми оптимізації ускладненого загоєння кукси бронха повинно передувати глибоке вивчення лежачих в його основі закономірностей, що потребує проведення експериментальних досліджень.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Розподіл тварин по групах та методика операції

Дане дослідження було виконане на 62 безпородних собаках масою від 10 до 12 кг. В залежності від характеру експерименту всі тварини були поділені на 4 експериментальні групи (табл. 2.1).

З 62 експериментальних собак під час операції або в ранньому післяопераційному періоді загинуло 5 тварин, матеріал від яких не досліджувався. Тому в подальшому вивчався матеріал від 57 тварин, 6 з яких становило контрольну групу, а 51 перенесло те чи інше втручання.

Кожна експериментальна група складалась з 17 тварин, 3 з яких виконувалась правобічна торакотомія, а 14 – правобічна пульмонектомія.

Першу експериментальну групу становили собаки, яким проводилось оперативне втручання без введення препаратів, які впливають на запальний процес та загоєння післяопераційної рани.

Другу експериментальну групу становили тварини, яким моделювали гіперергічну запальну реакцію. Для цього за день до пульмонектомії та протягом 7 днів після операції щоденно внутрішньом'язово вводили імуностимулятор полісахаридної природи – пірогенал (5-10 МПД/кг на фізіологічному розчині).

Тваринам третьої експериментальної групи за 3 дні до і тиждень після операції щоденно внутрішньом'язово вводили алкілюючий цитостатик циклофосфан з розрахунку 10 мг/кг. Застосування цього препарату забезпечувало послаблення лейкоцитарної реакції, що дозволяло створити модель гіпоергічного запалення [24, 89].

Операції на грудній порожнині проводились з дотриманням всіх правил асептики та антисептики в умовах кетамін-дроперидолового наркозу. Евтаназія

тварин проводилась швидким довенним методом великих доз концентрованого розчину тіопенталу натрію. Робота з тваринами виконувалась згідно з правилами Європейської конвенції про гуманне відношення до лабораторних тварин. (European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. – Council of Europe. Strasbourg – 1986.- №.123. - 52р.).

Таблиця 2.1

Розподіл тварин за серіями і строками експериментів

№п/п	Групи тварин		К-сть тварин			Строки спостереження (доби)			
			Всього	Результати операцій		3	7	14	30
				летальних	успішних				
1	Тварини з нормоергічною запальною реакцією	торако-томія	3	–	3	–	–	–	–
		пульмонектомія	14	–	14	3	3	4	4
2	Тварини з гіперергічною запальною реакцією	торако-томія	3	–	3	–	–	–	–
		пульмонектомія	15	1	14	3	3	4	4
3	Тварини з гіпоергічною запальною реакцією	торако-томія	3	–	3	–	–	–	–
		пульмонектомія	18	4	14	3	3	4	4
4	Контрольна група		6	–	–	–	–	–	–
Разом			62	5	51	9	9	12	12

Після 7-10 денного карантину за годину до операції собакам підшкірно вводили розчин дроперидолу (з розрахунку 0,2 мг/кг). За 30 хвилин до початку операції внутрішньовенно вводили 5 % розчин кетаміну (з розрахунку 5 мг/кг).

Після входження тварини в наркозний сон проводилась інтубація трахеї інтубаційною трубкою, яка з'єднувалась перехідником зі шлангом наркозного апарата АН-2. Порожнина пащі тампонувалась бинтами. Частота дихання була 14-18 за одну хвилину. Після правобічної торакотомії в V міжребер'ї проводилась блокада рефлексогенних зон (корінь легені і симпатичний вузол) шляхом введення 0,5 % - 15-20 мл розчину новокаїну. Слід відмітити, що

новокаїн нами використовувався при всіх операціях як для додаткової анестезії, так і для гідравлічного препарування елементів кореня легені при їх роздільній обробці. Елементи кореня легені роздільно перев'язували, додатково прошивали. Легеню видаляли. Куксу бронха формували ручним швом по Сюїту, укривали медіастинальною плеврою. Плевральна порожнина осушувалась, ребра зводились, післяопераційна рана пошарово герметично ушивалась. Дренування плевральної порожнини не проводилось.

Перебіг післяопераційного періоду оцінювався за загальним станом тварини, її активністю, частотою дихання, фізикальними даними, прийомом їжі, фізіологічним виділенням, перебігу загоєння шкірної рани.

На першу добу після операції тварини важко підіймались на лапи, в'яло пересувались по вольєру, їжу не приймали. Частота дихання у всіх собак була більше ніж у доопераційний період і складала 32-40 в 1 хвилину.

На 3-5-ту добу стан тварин розцінювався як задовільний. Собаки вільно пересувались по вольєру, активно приймали їжу, у деяких були відмічені спроби скусування швів. Фізіологічні виділення не порушувались.

В післяопераційному періоді у тварин першої експериментальної групи запалення шкірної рани характеризувалось помірними змінами в ділянці втручання, які зникали на 5-7-му добу. Нагноєння, утворення норичь не відмічалось ні в однієї піддослідної тварини. У тварин утворювався повноцінний рубець. Максимальні запальні зміни шкірної рани спостерігались на 2-3-тю добу.

При зовнішньому огляді післяопераційної рани експериментальних тварин з гіперергічною запальною реакцією вже через добу спостерігалась гіперемія шкіри з інфільтрацією підлеглих тканин. З часом запальні явища наростали, сягаючи максимуму на 2-гу добу. Згодом останні починали затухати, проте візуально ознаки запалення утримувались до 9-ї доби. Поряд з цим у шести тварин спостерігались помірні серозні виділення, які продовжувалися аж до 7-ї доби. В однієї тварини на 4-й день мало місце

нагноєння операційної рани із летальним наслідком на 6-ту добу. У всіх тварин другої серії післяопераційна рана заживала із формуванням грубого рубця.

У тварин третьої експериментальної групи в ранньому післяопераційному періоді зовнішній вигляд рани, як правило, був без особливостей. Проте з п'ятої доби в ділянці швів з'являвся незначна інфільтрація тканин із незначними серозними виділеннями з рани. В підлеглих тканинах розвивали некротичні процеси, причому візуально ознаки запалення були невиражені. Такі зміни призводили до емпієми плеври, прорізування швів і розходження післяопераційної рани у 4 тварин з летальним наслідком, що мало місце на 7-9-ту добу післяопераційного періоду. Некротичні і репаративні процеси носили затяжний характер. Післяопераційна рана виповнювалась в'ялими грануляціями і заживала вторинним натягом до кінця спостереження (30 доба після пульмонектомії) з формування грубих рубців.

Для вивчення змін тканин кукси бронха на 3, 7, 14 та 30-ту добу проводилась евтаназія тварин шляхом швидкого доведеного введення великих доз концентрованого розчину тіопенталу натрію.

2.2. Методи дослідження протеолітичної та фібринолітичної активності у тканинах кукси бронха.

Тканини кукси бронха відразу після пульмонектомії заморожували в рідкому азоті. Наважки кукси гомогенізували в 2,0 мл боратного буферу (рН 9,0) і надалі використовували в аналізі. Протеолітичну активність 1 %-них гомогенатів тканин кукси бронха визначали за лізисом азоальбуміну, азоказеїну та азоколу ("Simko Ltd", Україна). Принцип методу полягає в тому, що при інкубації білкових азосполук у присутності активаторів та інгібіторів протеолізу, які містяться в плазмі крові і тканинах, відбувається лізис азоальбуміну (деградація низькомолекулярних протеїнів), азоказеїну (протеоліз

високомолекулярних білків) та азоколу (колагеноліз), інтенсивність якого оцінюється за ступенем забарвлення інкубаційного середовища.

Визначення сумарного, ферментативного, неферментативного фібринолізу в куксі бронха проводили за лізисом азофібрину ("Simko Ltd", Україна): при інкубації азофібрину із стандартною кількістю плазміногену в присутності активаторів та інгібіторів фібринолізу, які містяться в плазмі крові або в тканинах, утворюється плазмін, а інтенсивність фібринолізу оцінюється за ступенем забарвлення розчину в лужному середовищі в присутності ϵ -амінокапронової кислоти (неферментативний фібриноліз), або без неї (сумарна фібринолітична активність). Різниця між ними відповідає інтенсивності ферментативного фібринолізу [49].

2.3. Методи визначення кількості лейкоцитів та дослідження біохімічних показників крові

У тварин усіх груп проби крові брали в наступні терміни: до операції, безпосередньо після операції, на 6, 12, 24-ту годину та 1, 3, 7, 10, 14, 18, 24, 30-ту добу після оперативного втручання [24; 89].

Кількість лейкоцитів підраховували в камері Горяєва. Для цього попередньо використовували 3 % розчин оцтової кислоти для зруйнування еритроцитів, забарвлений генціанвіолетом для фарбування ядер лейкоцитів.

Активність аланінамінотрансферази і аспаратамінотрансферази визначали за методом Райтмана і Френкеля [62].

Принцип методу визначення активності АСТ полягає в тому, що в результаті амінування 2-оксиглутарової кислоти L-аспарагіновою кислотою, що відбувається під впливом аспаратамінотрансферази, утворюється L-глутамінова і щавелеоцтова кислоти. Остання самовільно декарбоксилюється з утворенням піровиноградної кислоти. Визначення базується на вимірюванні

оптичної щільності 2,4-динітрофенілгідразонів 2-оксиглутарової кислоти і піровиноградної кислот в лужному середовищі. Оскільки гідразон піровиноградної кислоти має більш високий коефіцієнт молярної екстинції спостерігається прямопропорційна залежність оптичної щільності реакційного розчину від активності ферменту.

Принцип методу визначення активності АЛТ полягає в тому, що в результаті амінування 2-оксиглутарової кислоти L-аланіном, що відбувається під впливом аланінамінотрансферази, утворюється L-глутамінова і піровиноградна кислоти. Визначення базується на вимірюванні оптичної щільності 2,4-нітрофенілгідразонів 2-оксиглутарової і піровиноградної кислот в лужному середовищі. Оскільки гідразон піровиноградної кислоти має більш високий коефіцієнт молярної екстинції спостерігається прямопропорційна залежність оптичної щільності реакційного розчину від активності ферменту.

Активність гама-глутамілтрансферази визначали за методом Nielsen L.G. [208].

Принцип методу: гама-глутамілтрансфераза каталізує реакцію переносу L-глутамінового залишку з хромогенного субстрату на гліцил- гліцин. При цьому вивільняється п-нітроанілін, оптичну щільність якого вимірюють фотометрично.

Визначення вмісту малонового диальдегіду полягає у його здатності при взаємодії з тіобарбітуровою кислотою в кислому середовищі утворювати забарвлений комплекс [28].

Про ступінь ендотоксикозу у тварин судили за вмістом в сироватці крові токсичних продуктів пептидної природи – молекул середньої маси (МСМ), концентрацію яких визначали за скринінговим методом М.І.Габрієляна і співавторів Для кількісної оцінки МСМ використовували показники абсорбції при довжині хвилі 254 і виражали в умовних одиницях (у.о.) рівних одиницям екстинції при спектрофотометрії [27].

Рівень церулоплазміну (ЦП), визначали модифікованим методом Равіна, основанийому на окисленні р-фенілендіаміна при участі церулоплазміну з зупинкою реакції розчином фтористого натрію [74].

2.4. Морфологічні методи дослідження

Для посмертного рентгенологічного вивчення судин бронхіальні артерії через аорту заповнювали підігрітою водною суспензією свинцевого сурику за допомогою апарата Боброва. Рентгенографію в передньо-задній проекції здійснювали за допомогою переносного рентгенівського апарату 7Л2 при напрузі в трубці 70-75 кВ і силі струму 10 мА, фокусній віддалі – 50 см і експозиції 6 сек. без підсилюючих екранів.

Оцінку морфологічного стану тканини кукси бронха проводили на основі гістологічного дослідження. Після виведення тварин з експерименту на 3, 7, 14, 30 добу з дотриманням всіх правил евтаназії, на аутопсії виділяли препарат кукси бронха. Шматочки тканин кукси бронха розміром 2x1см фіксували в 96° спирті, 10 % розчині нейтрального формаліну. Парафінові зрізи товщиною 5-7 мкм фарбували гематоксиліном і еозином та за ван Гізон. Препарати вивчались під світлооптичним мікроскопом МБД-6 при різних збільшеннях.

2.5. Методи математичного аналізу

Результати досліджень опрацьовували методами варіаційного статистичного аналізу з визначенням критерію Стюдента за програмою "Biostat".

РОЗДІЛ 3

ЗМІНИ В КРОВІ У ТВАРИН З РІЗНИМИ ТИПАМИ ЗАПАЛЬНОЇ РЕАКЦІЇ ПІСЛЯ ПУЛЬМОНЕКТОМІЇ

Видалення легені у тварин та загосння кукси бронха супроводжується системною відповіддю організму на оперативне втручання. Проте об'єктивна оцінка біохімічних змін в периферичній крові неможлива без врахування впливу окремо торакотомії, оскільки подібних робіт нами не виявлено. Тому нами вивчена динаміка біохімічних показників у тварин з різним типом запальної реакції, які перенесли як правобічну пульмонектомію, так і правобічну торакотомію.

У тварин з нормоергічним типом запальної реакції вже з перших годин після правобічної пульмонектомії спостерігалось достовірне підвищення маркерів некротичних процесів (табл. 3.1, 3.2). Активність ферментів зростала з тимчасовим її зниженням на 12-ту годину післяопераційного періоду. Найвищого значення показники активності АСТ набували на кінець першої доби післяопераційного періоду, а АЛТ на кінець третьої доби і відповідно становили $2,00 \pm 0,09$ та $(1,17 \pm 0,05)$ ммоль/(год \times л), перевищуючи вихідні значення у 3,8-4,2 рази. Поряд з цим, вони були на 15-40 % вищими за відповідні показники у тварин після правобічної торакотомії. В подальшому активність трансаміназ знижувалась, проте ще на 18-ту добу після пульмонектомії показники АСТ та АЛТ достовірно перевищували контрольні величини, в той час як після торакотомії активність ензимів приходила до норми вже на 7-10-му добу післяопераційного періоду. Нормалізація активності трансаміназ у тварин після пульмонектомії спостерігалась на 24-ту добу після операції.

Така динаміка активності трансаміназ пов'язана із функціональною активністю лейкоцитів, оскільки кінетика лейкоцитарної реакції повністю відповідала динаміці біохімічних показників, які відображали швидкість та

глибину некротичних процесів. Достовірне підвищення кількості лейкоцитів в периферичній крові після пульмонектомії спостерігалось вже безпосередньо

Таблиця 3.1

Зміни в крові тварин з нормоергічною запальною реакцією, які перенесли пульмонектомію (M+m).

Показники	Лейкоцити 10^9 л^{-1}	АСТ ммоль/(год х л)	АЛТ ммоль/(год х л)	МА мкмоль/л	ЦП мг/л	МСМ од	ГТТФ мккат/л
контроль	4,86±0,24	0,53±0,03	0,28±0,02	2,25±0,18	244,9±14,9	242,5±15,6	0,15±0,01
п/о	6,95±0,32 $p_1 < 0,001$	0,76±0,04 $p_1 < 0,001$	0,52±0,03 $p_1 < 0,001$	2,80±0,21	331,4±19,5 $p_1 < 0,01$	343,5±20,6 $p_1 < 0,001$	0,23±0,01 $p_1 < 0,001$
6 год	7,85±0,53 $p_1 < 0,001$	1,23±0,06 $p_1 < 0,001$	0,64±0,03 $p_1 < 0,001$	3,40±0,17 $p_1 < 0,001$	293,4±14,2 $p_1 < 0,05$ $p_3 < 0,05$	327,6±15,2 $p_1 < 0,001$	0,15±0,01
12 год	8,22±0,42 $p_1 < 0,001$	1,01±0,05 $p_1 < 0,001$	0,50±0,02 $p_1 < 0,001$	4,21±0,18 $p_1 < 0,001$	377,6±16,2 $p_1 < 0,001$	338,9±18,6 $p_1 < 0,001$	0,18±0,01
1 доба	8,51±0,71 $p_1 < 0,001$	2,00±0,09 $p_1 < 0,001$	0,92±0,05 $p_1 < 0,001$	4,79±0,20 $p_1 < 0,001$	222,8±14,9	381,9±21,1 $p_1 < 0,001$	0,26±0,01 $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,05$
3 доба	9,19±0,32 $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,05$	1,17±0,05 $p_1 < 0,001$	1,17±0,05 $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,001$	3,73±0,15 $p_1 < 0,001$	170,2±6,8 $p_1 < 0,001$	407,9±21,1 $p_1 < 0,001$	0,25±0,01 $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,01$
7 доба	6,74±0,46 $p_1 < 0,01$	0,74±0,05 $p_1 < 0,01$	0,44±0,03 $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,01$	2,98±0,22 $p_1 < 0,05$	198,9±14,1 $p_1 < 0,05$	361,2±16,4 $p_1 < 0,001$	0,42±0,02 $p_1 < 0,001$
10 доба	6,23±0,32 $p_1 < 0,01$	0,68±0,04 $p_1 < 0,01$	0,36±0,02 $p_1 < 0,01$	2,71±0,14	249,1±13,5	330,5±18,8 $p_1 < 0,01$	0,34±0,02 $p_1 < 0,001$
14 доба	5,86±0,38 $p_1 < 0,05$	0,65±0,04 $p_1 < 0,05$	0,38±0,03 $p_1 < 0,01$	3,18±0,21 $p_1 < 0,01$	274,1±17,6	283,0±20,3	0,23±0,02 $p_1 < 0,001$
18 доба	5,78±0,37	0,64±0,04 $p_1 < 0,05$	0,36±0,02 $p_1 < 0,01$	3,39±0,13 $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,05$	267,3±10,6	260,8±13,4	0,20±0,02 $p_1 < 0,01$
24 доба	5,78±0,46	0,64±0,05	0,28±0,02	2,90±0,21 $p_1 < 0,05$	239,0±17,4	248,3±17,3	0,18±0,02
30 доба	5,23±0,70	0,58±0,08	0,32±0,03	2,44±0,32	243,5±22,2	251,5±16,5	0,18±0,02

Примітки:

1. p_1 – ступінь достовірності різниць показників відносно контролю
2. p_3 – ступінь достовірності різниць показників відносно торакотомії

після операції. На цей час кількість їх становила $(6,95 \pm 0,32) \times 10^9 \text{ л}^{-1}$. Максимальних значень лейкоцити набували на 3-тю добу після пульмонектомії, при цьому вони перевищували контрольні показники у 1,9 рази. У тварин після

торакотомії найвищі значення вмісту лейкоцитів спостерігались на кінець першої доби після операції, причому достовірної різниці між ними не було. У подальшому кількість лейкоцитів в периферичній крові у тварин, які перенесли правобічну пульмонектомію зменшувалась, проте навіть на 30-ту добу післяопераційного періоду їх значення на 19 % перевищували доопераційні, в той час як після торакотомії вони на 24-ту добу повертались до вихідних значень.

Таблиця 3.2

Зміни в крові тварин з нормоергічною запальною реакцією, які перенесли торакотомію (M+m).

показники	Лейкоцити 10^9 л^{-1}	АСТ ммоль/(год х л)	АЛТ ммоль/(год х л)	МА мкмоль/л	ЦП мг/л	МСМ од	ГГФ мккат/л
контроль	4,86±0,24	0,53±0,03	0,28±0,02	2,25±0,18	244,9±14,9	242,5±15,6	0,15±0,01
п/о	6,50±0,51 $p_1 < 0,05$	0,71±0,06 $p_1 < 0,05$	0,45±0,07	2,71±0,14	299,3±19,0	318,0±12,5 $p_1 < 0,05$	0,20±0,02
6 год	8,63±0,82 $p_1 < 0,05$	1,02±0,08 $p_1 < 0,01$	0,57±0,06 $p_1 < 0,05$	2,99±0,14 $p_1 < 0,05$	258,0±6,1	285,3±15,3	0,15±0,01
12 год	8,60±0,81 $p_1 < 0,05$	0,95±0,09 $p_1 < 0,05$	0,41±0,04 $p_1 < 0,05$	3,70±0,27 $p_1 < 0,05$	336,4±16,5 $p_1 < 0,05$	296,7±16,7	0,17±0,02
1 доба	9,23±0,33 $p_1 < 0,001$	1,74±0,15 $p_1 < 0,01$	0,79±0,08 $p_1 < 0,01$	4,06±0,38 $p_1 < 0,05$	206,1±19,2	351,0±26,8 $p_1 < 0,05$	0,20±0,02
3 доба	7,67±0,41 $p_1 < 0,01$	0,93±0,13 $p_1 < 0,05$	0,62±0,08 $p_1 < 0,05$	3,43±0,23 $p_1 < 0,05$	196,7±14,0	370,3±35,9 $p_1 < 0,05$	0,18±0,02
7 доба	5,83±0,43	0,64±0,05	0,31±0,02	2,80±0,20	208,2±8,1	329,3±15,0 $p_1 < 0,05$	0,37±0,05 $p_1 < 0,05$
10 доба	5,17±0,41	0,57±0,05	0,36±0,04	3,17±0,17 $p_1 < 0,05$	261,0±15,6	290,0±21,4	0,41±0,06 $p_1 < 0,01$
14 доба	6,60±0,78	0,73±0,09	0,31±0,04	3,20±0,24 $p_1 < 0,05$	252,5±10,6	255,3±4,7	0,27±0,01 $p_1 < 0,001$
18 доба	5,27±0,44	0,58±0,05	0,29±0,04	2,65±0,23	242,1±15,9	258,7±6,7	0,15±0,02
24 доба	4,93±0,69	0,54±0,08	0,31±0,06	2,52±0,31	253,3±9,0	246,0±18,1	0,17±0,01
30 доба	5,07±0,52	0,56±0,06	0,29±0,01	2,29±0,10	248,7±10,3	245,3±27,6	0,15±0,02
<i>Примітки:</i>							
1. p_1 – ступінь достовірності різниць показників відносно контролю							

У динаміці деструктивних процесів у зоні післяопераційної рани важливого значення набувають клітинні реакції з активацією системи перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), так як в основі пошкодження тканин значну роль відіграють високоактивні токсичні продукти кисню. Як після правобічної пульмонектомії, так і після торакотомії у тварин з нормоергічною запальною реакцією визначалось поступове збільшення вмісту малонового діальдегіду (МДА), які були максимальними на кінець першої доби. Максимальні значення МДА після пульмонектомії становили $(4,79 \pm 0,20)$ мкмоль/л, перевищуючи контрольні показники у 2,1 рази. При цьому вони переважали відповідні значення після торакотомії на 20 %. Наступне зростання активності ПОЛ спостерігалось на 10-14-ту добу після торакотомії і на 14-18-ту добу після пульмонектомії з подальшим поступовим зниженням. При цьому значення МДА при обох оперативних втручаннях достовірно перевищували контрольні. В другій фазі підйому концентрація МДА плазми крові була дещо нижчою порівнянно з першою. Ця фаза зміни активності ПОЛ, очевидно, є результатом активації фібробластів, що є необхідним для утворення повноцінного рубця. В подальшому активність ПОЛ знижувалась і на кінець спостереження наближалась до норми.

Таким чином, некротичні процеси, які є наслідком оперативного втручання на фоні нормореактивного типу запалення, сягають свого максимуму через 1 добу і затухають, в основному, до 10-ї доби після торакотомії. Розширення об'єму операції до пульмонектомії і втягнення в процес загоєння кукси бронха подовжують цей період, проте на кінець спостереження ми можемо констатувати їх нормалізацію.

Організм здатний тривалий час підтримувати процес вільнорадикального окислення завдяки наявності потужної антиоксидантної системи. У відповідь на активацію ПОЛ, збільшувався вміст церулоплазміну, який є одним із показників антиоксидантної системи крові. Максимальні значення церулоплазміну мали місце на 12-ту годину після пульмонектомії, вони

становили ($377,6 \pm 16,2$) мг/л, перевищуючи контрольні в 1,54 рази. Подібна картина спостерігалась після торакотомії, проте концентрація церулоплазміну в сироватці крові була нижчою відповідно на 12 %. Але з кінця 1-ї доби післяопераційного періоду спостерігалось зниження активності антиоксидантного захисту з мінімальними значеннями на 3-тю добу після пульмонектомії. Показники вмісту церулоплазміну при цьому були достовірно нижчими за вихідні і становили 70 % від них. Таке падіння було наслідком активації трансаміназ, а також ПОЛ і, очевидно, пов'язано із зниженням компенсаторної функції антиоксидантної системи в результаті розвитку некробіотичних змін в операційній рані та куксі бронха. В подальшому значення церулоплазміну поступово зростали і набували нормальних значень на 10-ту добу післяопераційного періоду.

Активация деструктивних процесів та пригнічення антиоксидантного захисту призводили до наростання ендогенної інтоксикації. Кількість молекул середньої маси (МСМ) після правобічної пульмонектомії у тварин з нормоергічною запальною реакцією мали дві фази зростання. Перша визначалася безпосередньо після операції і обумовлена, очевидно, операційною травмою. Друга фаза зростання ендогенної інтоксикації спостерігалась на 1-3-тю добу, що співпадало в часі з низькими значеннями вмісту церулоплазміну та високою активністю деструктивних процесів. Значення МСМ на цей період у 1,7 рази перевищували контрольні. У тварин після торакотомії кількісні значення ендогенної інтоксикації були на 10 % нижчими. Слід зазначити, що кількісні показники МСМ прямо пропорційно відповідали перебігу некротичних та вільнорадикальних процесів. З 10-ї доби після операції показники ендогенної інтоксикації знижувались і набували нормальних значень на 24-ту добу після пульмонектомії та 14-ту добу після торакотомії.

Відомо, що середньомолекулярні пептиди виявляють вплив на регуляторні системи через гуморальні і клітинні структури, чим відіграють важливу роль у відновлюваних процесах. Динаміка репаративних процесів

після правобічної пульмонектомії у тварин з нормоергічною запальною реакцією проявлялась наступним чином. В ранньому післяопераційному періоді спостерігалось незначне підвищення активності гамма-глутамілтрансферази (ГГТФ), яке носило поступовий характер. Проте протягом 7-10-ї доби післяопераційного періоду активність репаративних процесів суттєво зростала. Абсолютні значення ГГТФ при цьому становили $(90,42 \pm 0,02)$ мккат/л, що перевищувало вихідні дані у 2,8 рази. Подібна динаміка спостерігалась і після торакотомії, при цьому максимальні показники ГГТФ сягали таких же значень, як і після пульмонектомії. Така висока активність репаративних процесів тісно корелюються в часі із зниженням активності трансаміназ та ПОЛ, отже деструктивні та репаративні процеси є взаємообумовлені. З 14-ї доби після пульмонектомії значення ГГТФ набували тенденції до зниження і на 24-ту добу поверталися до вихідних.

У тварин з гіперергічним запаленням динаміка лейкоцитарної реакції після пульмонектомії характеризувалась значним зростанням лейкоцитозу у периферичній крові з максимальними значеннями на третю добу (табл. 3.3, 3.4). Пікові значення лейкоцитів становили $(14,21 \pm 0,67) \times 10^9$ л⁻¹ і на 54 % перевищували відповідні величини у тварин з нормоергічним типом запалення і в 3 рази перевищували норму. Поряд з цим, максимальні значення лейкоцитозу у тварин, які перенесли тільки торакотомію, були лише на 10 % нижчими, від показників після пульмонектомії. Таким чином, в основі лейкоцитарної реакції основну роль відіграє не стільки об'єм оперативного втручання, скільки інтенсивність запального процесу. В подальшому показники лейкоцитозу залишалися практично незмінними аж до 14-ї доби після пульмонектомії, причому до цього часу вони достовірно перевищували відповідні значення у тварин з нормоергічною запальною реакцією, у тварин після торакотомії, а також вихідні дані. З 18-ї доби післяопераційного періоду намічалась тенденція до зниження кількості лейкоцитів у периферичній крові,

Таблиця 3.3

Зміни в крові тварин з гіперергічною запальною реакцією, які перенесли
пультонектомію (M_{±m}).

Показ- ники	Лейкоц ити 10 ⁹ л ⁻¹	АСТ ммоль/ (годх л)	АЛТ ммоль/ (годх л)	МА мкмоль /л	ЦП мг/л	МСМ од	ГТФ мккат/ л
контроль	5,33±0,26	0,59±0,03	0,31±0,02	2,48±0,19	269,3±16,4	259,5±16,7	0,17±0,01
п/о	8,68±0,41 p ₁ <0,001 p ₂ <0,01	0,96±0,05 p ₁ <0,001 p ₂ <0,01	0,55±0,04 p ₁ <0,001	3,15±0,24 p ₁ <0,05	413,3±24,0 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05 p ₃ <0,001	361,4±21,9 p ₁ <0,001	0,18±0,01 p ₂ <0,01
6 год	10,67±0,27 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,05	1,68±0,08 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,01	0,82±0,04 p ₁ <0,001 p ₂ <0,01	4,07±0,20 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05	364,0±17,8 p ₁ <0,001 p ₂ <0,01 p ₃ <0,001	380,9±17,7 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05	0,17±0,01
12 год	12,17±0,61 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,01	2,46±0,11 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001	1,12±0,05 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001	4,86±0,21 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05	361,4±15,5 p ₁ <0,001	408,5±22,5 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05	0,19±0,01
1 доба	12,31±0,83 p ₁ <0,001 p ₂ <0,01	2,25±0,09 p ₁ <0,001	0,93±0,07 p ₁ <0,001	5,64±0,24 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05	140,9±16,4 p ₁ <0,001 p ₂ <0,01 p ₃ <0,05	450,5±24,8 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05	0,24±0,01 p ₁ <0,001
3 доба	14,21±0,67 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001	1,68±0,08 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,01	0,75±0,03 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	5,23±0,20 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,05	147,0±5,9 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05	478,3±24,7 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05	0,16±0,01 p ₂ <0,001
7 доба	13,82±0,86 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001	1,42±0,10 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,01	0,64±0,04 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	4,62±0,33 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	147,0±10,4 p ₁ <0,001 p ₂ <0,01 p ₃ <0,01	470,3±20,1 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,05	0,12±0,01 p ₁ <0,01 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001
10 доба	11,46±0,54 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001	1,16±0,06 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,01	0,5±0,03 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	4,20±0,22 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	154,5±8,2 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001	377,0±21,2 p ₁ <0,001	0,15±0,01 p ₂ <0,001 p ₃ <0,01
14 доба	11,08±0,59 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,01	1,00±0,07 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	0,46±0,04 p ₁ <0,01	4,28±0,28 p ₁ <0,001 p ₂ <0,01	178,8±11,4 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,05	332,1±23,9 p ₁ <0,01	0,35±0,02 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001
18 доба	6,40±0,41 p ₁ <0,05	0,71±0,05 p ₁ <0,05	0,35±0,02 p ₃ <0,05	4,21±0,23 p ₁ <0,001 p ₂ <0,01 p ₃ <0,05	182,1±7,0 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,05	289,5±13,1 p ₁ <0,05	0,35±0,03 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,01
24 доба	6,50±0,46 p ₁ <0,05	0,72±0,05 p ₁ <0,05	0,34±0,03	3,51±0,25 p ₁ <0,01	226,3±16,5	284,0±14,9	0,13±0,01 p ₁ <0,01 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05
30 доба	6,08±0,59	0,67±0,07	0,29±0,04	3,11±0,17 p ₁ <0,05	293,7±26,4	266,5±8,4	0,15±0,02

Примітки: Тут і далі в таблицях 3-го розділу.

1. p₁ – ступінь достовірності різниць показників відносно контролю
2. p₂ – ступінь достовірності різниць показників відносно нормоергічного типу
3. p₃ – ступінь достовірності різниць показників відносно торакотомії

а повернення показників до норми спостерігалось лише до кінця спостереження (30-а доба).

Результати активності маркерів некротичних процесів – АЛТ і АСТ на фоні гіперергічної запальної реакції в динаміці вказують на певні відмінності в порівнянні з відповідними показниками у тварин з нормоергічним запаленням.

Таблиця 3.4

Зміни в крові тварин з гіперергічною запальною реакцією, які перенесли торакотомію (M±m).

Показники	Лейкоцити 10 ⁹ л ⁻¹	АСТ ммоль/(год х л)	АЛТ ммоль/(год х л)	МА мкмоль/л	ЦП мг/л	МСМ од	ГГТФ мккат/л
контроль	5,13±0,26	0,57±0,03	0,30±0,02	2,41±0,20	262,2±16,1	259,7±16,7	0,16±0,01
п/о	8,23±0,41 p ₁ <0,01	0,98±0,08 p ₁ <0,01 p ₂ <0,05	0,67±0,09 p ₁ <0,05	3,21±0,09 p ₁ <0,05	291,4±15,8	378,0±35,4 p ₁ <0,05	0,23±0,03
6 год	9,80±0,20 p ₁ <0,001	1,37±0,06 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05	0,80±0,05 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05	3,55±0,33 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05	245,7±11,7	336,0±15,1 p ₁ <0,05	0,19±0,02
12 год	9,73±0,47 p ₁ <0,01	1,29±0,10 p ₁ <0,01	0,61±0,06 p ₁ <0,01	4,39±0,31 p ₁ <0,01	322,1±12,7 p ₁ <0,05	350,7±22,2 p ₁ <0,05	0,19±0,01
1 доба	12,83±0,68 p ₁ <0,001 p ₂ <0,01	2,26±0,33 p ₁ <0,01	1,09±0,13 p ₁ <0,01	4,83±0,34 p ₁ <0,01	195,5±17,9	420,3±30,6 p ₁ <0,01	0,24±0,02 p ₁ <0,05
3 доба	8,90±0,40 p ₁ <0,01	1,28±0,10 p ₁ <0,01	0,88±0,11 p ₁ <0,01	4,04±0,40 p ₁ <0,05	187,6±12,7 p ₁ <0,05	438,7±48,4 p ₁ <0,05	0,21±0,03
7 доба	6,07±0,79	0,89±0,09 p ₁ <0,05	0,52±0,10	3,89±0,04 p ₁ <0,01 p ₂ <0,01	196,5±10,9 p ₁ <0,05	389,7±26,7 p ₁ <0,05	0,36±0,05 p ₁ <0,05
10 доба	5,67±0,63	0,85±0,07 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05	0,57±0,07 p ₁ <0,05	3,81±0,19 p ₁ <0,01 p ₂ <0,05	248,2±10,8	346,7±29,7	0,31±0,05 p ₁ <0,05
14 доба	6,67±0,84	0,99±0,12 p ₁ <0,05	0,52±0,04 p ₁ <0,01	3,79±0,21 p ₁ <0,01 p ₂ <0,05	240,4±17,1	299,0±20,5	0,29±0,06
18 доба	5,50±0,76	0,83±0,08 p ₁ <0,05	0,49±0,04 p ₁ <0,05	3,10±0,34 p ₂ <0,05	229,7±13,8	309,0±27,6	0,20±0,03
24 доба	6,13±0,63	0,42±0,04	0,49±0,05	2,97±0,33	242,2±9,0	274,0±30,1	0,21±0,03
30 доба	5,30±0,45	0,48±0,07	0,51±0,09	2,72±0,28	269,6±8,7	262,3±25,6	0,19±0,04

Відразу після оперативного втручання спостерігалось різке збільшення активності трансаміназ. Динаміка маркерів некротичних процесів після правобічної пульмонекомії носила однофазний характер з максимумом на 12-ту год. В цей час значення АЛТ і АСТ в 3,6-4,1 рази перевищували контрольні показники. Поряд з цим, вже на 6-ту годину активність АСТ була на 26 % вищою, ніж у тварин з нормореактивною запальною реакцією. Це вказує на більш бурхливий розвиток некротичних процесів у куксі бронха у тварин з гіперреактивною запальною реакцією, обумовленою операційною травмою.

Спостерігаючи динаміку зниження активності трансаміназ у тварин із змодельованим гіперергічним запаленням, слід відзначити її сповільнення в часі. Якщо при нормоергічному перебігу запалення ферментативна активність починала спадати на 18-ту добу з подальшою нормалізацією на 24-ту добу, то в даній групі експериментальних тварин зниження активності АСТ відбувалось повільніше, відповідно на 30-ту добу після пульмонекомії. Щодо активності АЛТ, то динаміка її зниження при гіперергічному запаленні повторювала нормоергічний, проте до 10-ї доби після операції вона була достовірно вищою.

Отже характерним для тварин з гіперергічним типом перебігу запалення є бурхливе зростання активності АЛТ та АСТ та високі її показники після операції. В подальшому це призводило до ускладненого загоєння кукси бронха після пульмонекомії.

Суттєвою різницею в динаміці змін активності ПОЛ у тварин з гіперергічним типом запалення, незалежно від об'єму оперативного втручання, є відсутність другої фази активації, яка характерна у експериментальних тварин з нормоергічним типом. Як свідчать дані, представлені в таблиці № 3.3, зміни рівня малонового діальдегіду після пульмонекомії у тварин з гіперергічною запальною реакцією носили однофазний характер з максимумом концентрації на кінець 1-ї доби. Абсолютні значення МДА сягали ($5,64 \pm 0,24$) мкмоль/л, перевищуючи на 18 % відповідні в експериментальних тварин з нормоергічним запаленням та на 17 % після торакотомії на фоні гіперергічного запалення. В

подальшому показники МДА знижувались незначно, вони достовірно перевищували відповідні показники у тварин з нормоергічною запальною реакцією і утримувались на високих значеннях після пульмонектомії аж до кінця спостереження. На цей час вони перевищували вихідні дані на 27 %. Поряд з цим у тварин з гіперергічною запальною реакцією, які перенесли тільки правобічну торакотомію, показники активності ПОЛ вже на 18-ту добу достовірно не відрізнялись від вихідних.

Динаміка змін активності ПОЛ після пульмонектомії повністю повторювала активність лейкоцитарної реакції периферичної крові. Максимум концентрації малонового діальдегіду співпадав з терміном найвищого лейкоцитозу. Порівнюючи динаміку перекисного окислення ліпідів із перебігом некротичних процесів, слід відмітити більш пізній термін зростання та нормалізації значень МДА по відношенню до трансаміназ. З одного боку, це вказує на невідповідність розвитку некротичних процесів та ПОЛ, що негативно впливає на процес загоєння. З іншого боку така динаміка ПОЛ тісно пов'язана з розвитком грануляційної тканини, оскільки в цей термін встановлено проліферацію клітин запального інфільтрату.

Динаміка показників церулоплазміну вказує на недостатність антиоксидантної системи в процесі загоєння на фоні гіперергічної запальної реакції. Безпосередньо після пульмонектомії у експериментальних тварин спостерігається зростання в сироватці крові показників вмісту церулоплазміну в 1,5 рази по відношенню до контрольних, причому вони були достовірно вищими по відношенню як до тварин після торакотомії, так і до тварин, які перенесли пульмонектомію на фоні нормоергічної реакції. Проте вже на 6-ту годину післяопераційного періоду вони починають знижуватись, а на кінець 1-ї доби настає різке падіння активності антиоксидантної системи. Показники вмісту церулоплазміну в цей термін набували найменших значень ($140,9 \pm 16,4$ мг/л) і становили лише 50 % від норми. Зрив компенсаторних можливостей антиоксидантної системи настає після активізації трансаміназ та співпадає з

максимальною активністю ПОЛ. В подальшому кількісні показники церулоплазміну після пульмонектомії залишались низькими і змінювались незначно. Вони були достовірно нижчими в порівнянні з тваринами після торакотомії, і які перенесли пульмонектомію на фоні нормоергічної реакції, становлячи від них лише 70 %. Тільки на 14-ту добу після пульмонектомії намічалась тенденція до підвищення церулоплазміну, проте нормалізація його концентрації спостерігалась лише на 30-ту добу після операції.

Активация деструктивних процесів та ПОЛ на фоні гіперергічної запальної реакції супроводжується зростанням ендогенної інтоксикації. Достовірне підвищення МСМ спостерігалось вже безпосередньо після пульмонектомії. В подальшому ендогенна інтоксикація наростала, з максимумом на 1-7-му добу післяопераційного періоду. Кількісні показники вмісту МСМ при цьому в 1,85 раз перевищували контрольні і на 15-30 % відповідні показники у тварин з нормоергічною реакцією. Слід зазначити, що достовірної різниці між максимальними показниками ендогенної інтоксикації у тварин після пульмонектомії та торакотомії не було. Значення МСМ повторювала динаміку показників АЛТ, АСТ, МДА та була оберненою до концентрації церулоплазміну. Поряд з цим, найвищі значення ендогенної інтоксикації припадали на найнижчі показники церулоплазміну. Зниження МСМ співпадало з активацією антиоксидантної системи, що мало місце на 14-18-ту добу після пульмонектомії.

Динаміка активності маркера репаративних процесів ГГТФ на фоні гіперергічного запалення має двофазний характер. Перший підйом активності ГГТФ був незначним і спостерігався на кінець 1-ї доби після пульмонектомії. На цей час показники активності на 40 % перевищували контрольні. В подальшому активність репаративних процесів знижувалась і на 7-му добу після пульмонектомії показники ГГТФ становили $(0,12 \pm 0,01)$ мккат/л, що на 30 % нижче контрольних значень. На 14-ту добу після пульмонектомії відмічено повторне зростання репаративної активності, що співпадало в часі із активацією

антиоксидантної системи та зниженням ендогенної інтоксикації. На цей період спостереження показники ГГТФ у 1,5 рази перевищували перший підйом. В тварин даної групи, в порівнянні з максимальними значеннями у тварин з нормоергічною запальною реакцією, активність маркера репаративних процесів була на 20-25 % нижчою. Відстрочене зростання активності ГГТФ і кількісно нижчі показники у тварин з гіперергічною запальною реакцією свідчать на користь більш пізнього розвитку репаративних процесів у них після пульмонектомії.

Отже, гіперергічний тип запальної реакції обумовлював порушення природних взаємовідношень в динаміці деструктивних та репаративних процесів, наступала, так звана, їх десинхронізація. Мірою її ступеня є величина інтервалу між моментами максимумів активності АСТ, АЛТ і ГГТФ. У тварин з гіперергічною запальною реакцією цей часовий проміжок дорівнював 13 добам, тобто на 6 днів перевищував відповідний при нормоергічному типі.

Таким чином, пульмонектомія на фоні гіперергічної запальної реакції супроводжується високою активністю деструктивних процесів, ендогенною інтоксикацією. Пізня нормалізація показників МДА по відношенню до активності АЛТ, АСТ та ГГТФ є відображенням розбалансованості регуляторних систем організму. Як наслідок, інгібується антиоксидантний захист та репаративна активність, що у свою чергу, поглиблює деструктивні зміни, замикаючи тим самим "хибне коло" і призводячи до ускладнених форм загоєння.

У тварин на фоні гіпоергічного запалення кінетика лейкоцитів крові після пульмонектомії характеризувалась повільним зростанням їх кількості з максимумом на 7-му добу після операції (табл. 3.5, 3.6). При цьому їх кількісні значення становили $(6,81 \pm 0,43) \times 10^9/\text{л}$, що було на 35 % нижче порівнянно з тваринами з нормоергічним запаленням. В подальшому значення лейкоцитозу незначно знижувались і тільки на 24-ту добу після пульмонектомії приходили

до норми. Слід зазначити, що достовірної різниці між показниками лейкоцитів у тварин після пульмонектомії та у тварин після торакотомії не зафіксовано

Таблиця 3.5

Зміни в крові тварин з гіпоергічною запальною реакцією, які перенесли пульмонектомію (M+m).

показники	Лейкоцити 10^9 л^{-1}	АСТ ммоль/(годх л)	АЛТ ммоль/(годх л)	МА мкмоль/л	ЦП мг/л	МСМ од	ГГТФ мккат/л
контроль	4,56±0,23	0,51±0,03	0,27±0,02	2,14±0,17	225,3±13,7	227,9±14,6	0,14±0,01
п/о	5,05±0,28 $p_2 < 0,001$	0,64±0,03 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,05$	0,36±0,02 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,001$	2,58±0,19	245,8±14,3 $p_2 < 0,01$	295,9±17,9 $p_1 < 0,01$	0,17±0,01 $p_2 < 0,01$
6 год	5,25±0,41 $p_2 < 0,001$	0,92±0,05 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	0,40±0,02 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	2,85±0,14 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,05$	230,0±11,3 $p_2 < 0,01$	303,6±14,1 $p_1 < 0,01$	0,20±0,01 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,01$ $p_3 < 0,01$
12 год	5,92±0,36 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,001$	0,88±0,04 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$	0,61±0,03 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,01$	3,44±0,15 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,01$	228,9±9,8 $p_2 < 0,001$	306,4±16,9 $p_1 < 0,01$ $p_3 < 0,01$	0,14±0,01 $p_2 < 0,05$
1 доба	5,63±0,39 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,01$	1,07±0,04 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	0,74±0,06 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$	3,21±0,14 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	182,7±21,2	317,5±17,5 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$	0,12±0,01 $p_2 < 0,001$
3 доба	6,26±0,65 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,001$	1,47±0,07 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,01$ $p_3 < 0,05$	0,71±0,03 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	3,60±0,14 $p_1 < 0,001$	152,2±6,0 $p_1 < 0,001$	331,1±17,2 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,01$	0,13±0,01 $p_2 < 0,001$
7 доба	6,81±0,43 $p_1 < 0,001$	1,32±0,09 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,01$	0,81±0,06 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	3,52±0,25 $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,001$	161,8±11,4 $p_1 < 0,01$	323,2±13,8 $p_1 < 0,001$	0,11±0,01 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
10 доба	6,33±0,54 $p_1 < 0,01$	1,15±0,06 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,01$	0,65±0,04 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	3,12±0,17 $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,05$	166,4±8,8 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,001$	333,5±18,4 $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,05$	0,14±0,01 $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,01$
14 доба	6,34±0,61 $p_1 < 0,05$	1,04±0,07 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,05$	0,59±0,05 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,01$	3,09±0,20 $p_1 < 0,01$ $p_3 < 0,05$	167,2±10,8 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,001$	318,3±22,9 $p_1 < 0,01$	0,19±0,02 $p_1 < 0,01$
18 доба	5,63±0,42 $p_1 < 0,05$	0,74±0,05 $p_1 < 0,001$	0,48±0,03 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,01$ $p_3 < 0,05$	3,17±0,18 $p_1 < 0,001$	173,1±6,9 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,001$	306,3±15,6 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,05$	0,26±0,02 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$
24 доба	4,50±0,33 $p_2 < 0,05$	0,50±0,04 $p_2 < 0,05$	0,34±0,03 $p_1 < 0,05$	2,84±0,21 $p_1 < 0,05$	187,2±13,5 $p_2 < 0,05$	299,5±20,9 $p_1 < 0,05$	0,23±0,02 $p_1 < 0,001$
30 доба	5,13±0,55	0,57±0,06	0,31±0,04	2,43±0,30	181,5±16,4	295,0±9,3 $p_1 < 0,01$ $p_3 < 0,05$	0,15±0,02

протягом всього періоду спостереження. Таким чином, динаміка лейкоцитарної реакції у тварин на фоні гіпоергічної запальної реакції носила в'ялий та затяжний характер порівнянно з тваринами з нормоергічним запаленням.

Таблиця 3.6

Зміни в крові тварин з гіпоергічною запальною реакцією, які перенесли торакотомію (M±m).

показники	Лейкоцити 10 ⁹ л ⁻¹	АСТ ммоль/(год х л)	АЛТ ммоль/(год х л)	МА мкмоль/л	ЦП мг/л	МСМ од	ГГТФ мккат/л
контроль	4,53±0,24	0,49±0,02	0,26±0,02	2,10±0,17	227,9±14,0	225,7±14,4	0,14±0,01
п/о	5,10±0,38	0,63±0,08	0,37±0,06	2,51±0,15	268,8±19,9	294,7±22,2	0,16±0,02
6 год	5,17±0,48 p ₂ <0,05	0,91±0,07 p ₁ <0,01	0,44±0,03 p ₁ <0,01	2,75±0,14 p ₁ <0,05	235,9±14,2	282,3±11,9 p ₁ <0,05	0,14±0,01
12 год	5,73±0,49 p ₂ <0,05	0,86±0,11 p ₁ <0,05	0,46±0,07	3,38±0,30 p ₁ <0,05	265,1±7,1 p ₂ <0,05	293,0±23,0	0,14±0,01
1 доба	5,73±0,66 p ₂ <0,01	1,31±0,17 p ₁ <0,01	0,72±0,08 p ₁ <0,01	3,48±0,33 p ₁ <0,05	186,3±22,0	318,7±18,0 p ₁ <0,05	0,13±0,01 p ₂ <0,05
3 доба	5,70±0,64	1,11±0,11 p ₁ <0,01	0,62±0,06 p ₁ <0,01	3,32±0,13 p ₁ <0,01	168,0±9,7 p ₁ <0,05	333,0±27,8 p ₁ <0,05	0,14±0,02
7 доба	6,23±0,46 p ₁ <0,05	0,90±0,08 p ₁ <0,01	0,52±0,02 p ₁ <0,001 p ₂ <0,01	3,00±0,23 p ₁ <0,05	177,6±10,8 p ₁ <0,05	313,0±11,6 p ₁ <0,01	0,22±0,02 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05
10 доба	5,97±0,28 p ₁ <0,05	0,83±0,08 p ₁ <0,05	0,46±0,08	2,98±0,19 p ₁ <0,05	208,3±14,2	299,7±17,8 p ₁ <0,05	0,25±0,03 p ₁ <0,05
14 доба	6,17±0,09 p ₁ <0,01	0,79±0,06 p ₁ <0,01	0,41±0,04 p ₁ <0,05	2,97±0,18 p ₁ <0,05	202,4±14,7	271,0±13,1	0,20±0,03
18 доба	5,47±0,41	0,61±0,06	0,34±0,04	2,71±0,30	198,4±17,5	267,0±16,9	0,18±0,03
24 доба	4,53±0,39	0,50±0,05	0,27±0,03	2,55±0,36	213,2±10,1 p ₂ <0,05	258,3±25,4	0,17±0,02
30 доба	4,73±0,35	0,53±0,07	0,27±0,03	2,24±0,27	208,0±8,7 p ₂ <0,05	257,0±11,0	0,13±0,02

Слабка лейкоцитарна реакція тісно пов'язана із динамікою активності некротичних процесів. Показники активності АЛТ і АСТ після пульмонектомії носили однофазний характер із максимумом кількісних значень АСТ на 3-тю добу і АЛТ на 7-му добу післяопераційного періоду. Проте

зростання активності трансаміназ у тварин з гіпоергічною запальною реакцією значно поступалось відповідним показникам у тварин з нормоергічною запальною реакцією. Зокрема максимальні показники активності АЛТ та АСТ на фоні гіпоергічної реакції становили всього 73 % від максимальних значень на фоні нормоергічного запалення і лише у 2 рази перевищували контрольні величини. Але на відміну від тварин з нормоергічним запаленням, в яких з 7-ї доби після пульмонектомії активність трансаміназ мала чітку тенденцію до зниження, відповідні показники активності АЛТ та АСТ в даній групі знижувались повільно, і на 7-18-ту добу після пульмонектомії були достовірно вищими. Поряд з цим, вони на цей період спостереження достовірно перевищували відповідні показники у тварин, які перенесли тільки торакотомію. Це вказує на тривалі деструктивні процеси в зоні операційної рани, які призводили до ускладненого загоєння. Результатом таких процесів була недостатність кукси бронха, яка виникла у 4 тварин, та розходження шкірної рани в післяопераційному періоді. Нормалізація активності трансаміназ у тварин з гіпоергічною запальною реакцією після пульмонектомії наступала тільки на 24-ту добу.

Динаміка показників ПОЛ у тварин даної групи носила однофазний характер, максимум якої припадав на 3-тю добу. Але на відміну від нормоергічного та гіперергічного типу запальної реакції, значення МДА були достовірно нижчими і всього на 60-70 % перевищували контрольні. Слід відмітити, що максимум значень МДА випереджає в часі максимум зростання кількості лейкоцитів периферичної крові та АЛТ, пікові значення яких припадають на 7-му добу після пульмонектомії. Очевидно, що така динаміка ПОЛ відображає як слабку деструкцію клітинних мембран на фоні гіпоергічної реакції організму, так і розбалансованість деструктивних процесів у вогнищі запалення. В наступні строки дослідження показники малонового діальдегіду залишались на високих, з незначними коливаннями, значеннях відносно контролю і тільки на 24-ту добу післяопераційного періоду спостерігалась їх

чітка тенденція до зниження, проте навіть до кінця спостереження значення малонового альдегіду не приходили до норми. Таким чином, у тварин з гіпоергічною запальною реакцією крива активності ПОЛ повторює криву активності трансаміназ. Така картина спостерігається як після пульмонектомії, так і після торакотомії. Поряд з цим, як і при гіперергічному запаленні не виражена друга фази активації ПОЛ, яка характерна у експериментальних тварин з нормоергічним типом.

Незважаючи на відносно невисокий рівень перекисного окислення ліпідів на фоні гіпоергічної реакції організму, вивчення динаміки ланки антиоксидантної системи також вказує на її низьку активність. Тільки безпосередньо після пульмонектомії зафіксовано незначне підвищення рівня церулоплазміну до $(245,8 \pm 14,3)$ мг/л, що було на 9 % вище норми. В подальшому активність антиоксидантної системи поступово знижувалась і значення церулоплазміну впродовж всього періоду спостереження у експериментальних тварин з гіпоергічним запаленням були нижче контрольних в середньому на 25 %. Найменші показники виявлялись на 3-тю добу післяопераційного періоду, що збігалось із максимумом активності ПОЛ. Порівнюючи динаміку антиоксидантної активності у тварин з різними типами запальної реакції, слід відзначити, що у тварин на фоні гіпоергічного запалення показники церулоплазміну були нижчими, ніж у тварин з нормоергічним запаленням та вищими в порівнянні з відповідними у тварин з гіперергічним. Крім того, якщо у тварин з гіперергічним запаленням виявлявся чіткий компенсаторний зрив антиоксидантного захисту, то у тварин з гіпоергічною запальною реакцією зниження значень церулоплазміну носило тривалий і поступовий характер, без різких коливань. Навіть на кінець спостереження показники церулоплазміну не доходили до вихідних величин, становлячи від них лише 80% що свідчить про інгібіцію антиоксидантної системи на фоні гіпоергічного запалення.

Динаміка ендогенної інтоксикації у тварин після пульмонектомії на фоні гіпоергічного запалення тісно корелюється із деструктивними процесами та активністю ПОЛ в організмі. Вже безпосередньо після операції відмічено підвищення концентрації МСМ на 30 %, яка в подальшому поступово наростала. Найвищі показники ендогенної інтоксикації спостерігались на 3-10-ту добу післяопераційного періоду, що збігається в часі з найвищою активністю некробіотичних процесів в організмі. Протягом цього часу вміст МСМ практично не змінювався і на 40-45 % перевищував контрольні значення. Слід відмітити, що пікові значення маркерів ендогенної інтоксикації у тварин на фоні гіпоергічного запалення були нижчими відповідних у тварин інших експериментальних груп. Починаючи з 14-ї доби після пульмонектомії концентрація МСМ у тварин з гіпоергічною реакцією починає поступово знижуватись, проте навіть до кінця експерименту (30-а доба) їх кількість не приходить до норми, перевищуючи контрольні значення на 30 %. Така сама картина спостерігається і після торакотомії. Отже, як і в попередній серії експерименту крива ендогенної інтоксикації є дзеркальним відображенням активності антиоксидантної системи.

Зниження запальної реакції організму має виражений вплив на його репаративні процеси. Зокрема, в експериментальних тварин спостерігалось пригнічення активності ГТТФ після пульмонектомії. Якщо у тварин з нормоергічним запаленням зростання активності ГТТФ зафіксовано відразу після пульмонектомії, то у тварин на фоні гіпоергічного запалення зростання маркера репаративних реакцій спостерігалось на 6-ту годину після операції, причому в кількісних показниках він поступався відповідним у тварин серії 1 на 20 %. Проте вже на 12-ту годину післяопераційного періоду спостерігається зниження значень ГТТФ і вже на кінець 1-ї доби вони були на 15 % нижче контрольних. В подальшому показники маркера репаративних процесів залишались низькими, а на 7-му добу післяопераційного періоду набували найнижчих значень серед всіх експериментальних груп. Тільки на 14-ту добу

після пульмонектомії спостерігається їх тенденція до підвищення. Максимальних значень активність ГГТФ набуває на 18-ту добу після операції, проте в порівнянні з максимальними показниками у тварин з нормоергічним запаленням, вони були на 40 % нижчими, що вказує на слабшу по силі, і відстрочену репаративну реакцію з боку тканин на фоні гіпоергічної запальної реакції. Поряд з цим, величина між моментами максимуму активності АСТ, АЛТ та ГГТФ становила 11-14 діб, що вдвічі довше, ніж у тварин з нормоергічним запаленням, що вказує на десинхронізацію деструктивних і репаративних процесів.

Отже, процес загоєння на фоні гіпоергічної запальної реакції супроводжується в'ялим перебігом деструктивних процесів, слабкою активацією ПОЛ по відношенню до нормо- та гіперергічної запальної реакції. Такий процес, очевидно, обумовлений зниженням функціональної активності поліморфноядерних лейкоцитів, фагоцитів та блокуванням лізосомальних ферментів. Проте наслідком зниженої запальної реакції організму у відповідь на пошкодження є слабка та повільна активація антиоксидантного захисту та репаративних процесів, інтенсивність яких є неадекватною некробіотичним змінам. Це призводить до розвитку ендогенної інтоксикації, її сповільненої інволюції, тривалого та в'ялого загоєння рани, яке набуває ускладнених форм.

Узагальнюючи результати цього розділу, зазначимо, що:

1. Нормоергічний тип запальної реакції характеризується збалансованістю деструктивних та репаративних процесів, що є підґрунтям для нормального загоєння.
2. У тварин з нормоергічною запальною реакцією після правобічної пульмонектомії найвища активність деструктивних процесів спостерігалась на 1-шу добу післяопераційного періоду з поступовою нормалізацією до 24-ї доби. Зниження активності трансаміназ та ПОЛ супроводжується зростанням репаративних процесів з максимальними значеннями на 7-10-ту добу, зниженням ендогенної інтоксикації.

3. Зміна типу запальної реакції супроводжується розбалансованістю регуляторних систем організму, десинхронізацією деструктивних та репаративних процесів, що призводить до ускладнених форм загоєння.
4. Гіперергічна запальна реакція характеризується посиленням деструктивних процесів в організмі, ендогенною інтоксикацією, недостатнім антиоксидантним захистом, і як наслідок, відстроченими репаративними процесами.
5. Гіпоергічна запальна реакція супроводжується в'ялим перебігом деструктивних процесів, слабкою активацією ПОЛ. Повільна активація антиоксидантної системи та репаративних процесів є неадекватною некробіотичним змінам, що призводить до розвитку ендогенної інтоксикації, її сповільненої інволюції, тривалого та в'ялого загоєння рани, яке набуває ускладнених форм.

Результати цього розділу дисертації оприлюднені в наукових працях [20; 63; 64;65].

РОЗДІЛ 4

ПОКАЗНИКИ ПРОТЕОЛІЗУ ТА ФІБРИНОЛІЗУ ТКАНИН КУКСИ БРОНХА ПІСЛЯ ПУЛЬМОНЕКТОМІЇ У ТВАРИН З РІЗНИМ ТИПОМ ЗАПАЛЬНОЇ РЕАКЦІЇ

4.1. Динаміка змін тканинного фібринолізу.

Післяопераційний період у тварин після пульмонектомії при нормоергічному типі запальної реакції характеризувався суттєвими змінами тканинного фібринолізу, про що свідчило збільшення сумарної фібринолітичної активності (СФА) тканин кукси бронха вже на третю добу після операції до $(27,39 \pm 2,14)$ мкг/г за год, що на 64,11 % перевищувало інтраопераційні показники (табл. 4.1). Сумарна фібринолітична активність збільшувалась як за рахунок неферментативного, так і ферментативного фібринолізу, хоча відносна частка останнього в сумі загального фібринолізу зменшилась, порівнюючи з вихідними даними з 60,0 % до 52,35 %. На цей період часу показники неферментативного і ферментативного фібринолізу сягали своїх максимальних значень і становили відповідно $(13,05 \pm 1,67)$ мкг/г за год та 14,34 мкг/г за год (під час операції відповідно 6,68 мкг/г за год та $(10,01 \pm 1,67)$ мкг/г за год, що збігалось з максимальною активністю АЛТ, АСТ та ендогенною інтоксикацією.

На 7-му добу спостереження інтенсивність сумарного фібринолізу зменшилась на 23,0 %, проте вона в 1,33 рази перевищувала інтраопераційні показники і становила $(22,28 \pm 1,74)$ мкг/г за год. Знижувався як неферментативний так і ферментативний фібриноліз, проте на цей період відносна частка ензиматичного фібринолізу була найнижчою і становила всього 48,0 %.

На 14-й день після пульмонектомії у тварин з нормоергічним типом запалення в тканинах кукси бронха спостерігався повторний підйом сумарної

фібринолітичної активності до $(24,11 \pm 1,88)$ мкг/г за год, що на 44,46 % перевищувало інтраопераційні показники. Це підвищення показників фібринолітичної активності збігалось в часі з підвищенням значень малонового альдегіду та церулоплазміну і, очевидно, обумовлено очищенням рани в куксі бронха. Посилення сумарного фібринолізу відбувалось в основному за рахунок ферментативного фібринолізу, відносна частка якого на цей період часу поверталась до інтраопераційних значень і становила 60,1 %. На 14-ту добу після пульмонектомії показники ензиматичного фібринолізу були максимальними і становили $(14,49 \pm 1,33)$ мкг/г за год. Що стосується неферментативного фібринолізу, то його активність зменшилась на 21,0 % відносно значень на 7-му добу після пульмонектомії, хоча показники перевищували інтраопераційні на 44,0 %.

Таблиця 4.1

Показники фібринолізу у тварин після пульмонектомії з нормоергічним типом запалення, $(M \pm m)$

Показники фібринолітичної активності мкг /г за год	Норма	3 доба	7 доба	14 доба	30 доба
Сумарна фібринолітична активність	16,69±1,30	27,39±2,14 $p_1 < 0.05$ $p_3 < 0.05$	22,28±1,74	24,11±1,88 $p_1 < 0.05$	17,82±1,42
Неферментативна фібринолітична активність	6,68±0,87	13,05±1,67 $p_1 < 0.05$ $p_3 < 0.05$	11,64±1,52 $p_1 < 0.05$	9,62±1,26	5,41±0,72 $p_3 < 0.05$
Ферментативна фібринолітична активність	10,01±0,92	14,34±1,50	10,65±1,26	14,49±1,33	12,42±1,03
<i>Примітки:</i> 1. p_1 – ступінь достовірності різниць показників відносно контролю 2. p_3 – ступінь достовірності різниць показників відносно попереднього показника					

На 30-ту добу після пульмонектомії показники сумарної фібринолітичної активності тканин кукси бронха майже повертались до норми і становили $(17,82 \pm 1,42)$ мкг/г за год. Щодо структури сумарного фібринолізу, то в ній переважала відносна частка ензиматичного фібринолізу, яка становила 69,7 %.

Показники неферментативного фібринолізу на цей період часу були мінімальними і становили $(5,41 \pm 0,72)$ мкг/г за год.

Таким чином, фібринолітична активність тканин кукси бронха після пульмонектомії у тварин з нормоергічною запальною реакцією характеризувалась двофазним підйомом з піками на 3 і 14-ту добу післяопераційного періоду, що співпадало з підвищенням активності АЛТ, АСТ, концентрацією малонового діальдегіду та молекул середньої маси. На 30 добу експерименту спостерігалась нормалізація тканинного фібринолізу кукси бронха. В структурі сумарної фібринолітичної активності переважала відносна частка ферментативного фібринолізу, повернення якої до інтраопераційних показників спостерігалось на 14-ту добу після пульмонектомії, що свідчить на користь позитивної динаміки перебігу загоєння кукси бронха після пульмонектомії у тварин з нормоергічним типом запальної реакції.

В експериментальних тварин, яким вводили пірогенал інтраопераційні показники тканинного фібринолізу кукси бронха перевищували відповідні у тварин з нормоергічною запальною реакцією на 35,5 % і становили $(22,61 \pm 1,77)$ мкг/г за год. Відносна частка ферментативного фібринолізу кукси бронха відносно тварин першої групи була нижчою і становила 48,12 % (табл. 4.2).

На 3-ю добу після пульмонектомії спостерігалось зниження сумарної фібринолітичної активності до $(19,61 \pm 1,54)$ мкг/г за год, що становило 87,0 % від інтраопераційних показників. Зниження сумарного фібринолізу відбувалось за рахунок ензиматичного фібринолізу, який зменшився до $(7,5 \pm 1,12)$ мкг/г за год, що становило 38,24 % від загальної фібринолітичної активності. Показники неферментативного фібринолізу на цей період часу, навпаки, незначно підвищились і становили $(12,11 \pm 0,95)$ мкг/г за год.

На 7-му добу після пульмонектомії у тварин з гіперергічною запальною реакцією сумарна фібринолітична активність тканин кукси бронха знижувалась до $(14,27 \pm 1,09)$ мкг/г за год. На цей період вона набувала мінімальних значень і становила тільки 63,11 % від інтраопераційних значень. Знижувались

показники як неферментативного, так і ензиматичного фібринолізу, які становили відповідно $8,93 \pm 0,70$ та $(5,34 \pm 0,83)$ мкг/г за год. Найнижчою була і відносна частка ферментативного фібринолізу, яка становила 37,42 % від загального фібринолізу. Такі показники збігались в часі з накопиченням фібрину в куксі бронха, а також найнижчими показниками маркера репаративних процесів ГТТФ.

Таблиця 4.2

Показники фібринолізу у тварин після пульмонекомії з гіперергічним типом запалення, ($M \pm m$)

Показники фібринолітичної активності мкг/г за год	Норма	3 доба	7 доба	14 доба	30 доба
Сумарна фібринолітична активність	$22,61 \pm 1,77$	$19,61 \pm 1,54$ $p_2 < 0,05$	$14,27 \pm 1,09$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$	$38,21 \pm 3,00$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,01$	$21,11 \pm 1,65$ $p_3 < 0,01$
Неферментативна фібринолітична активність	$11,72 \pm 0,92$ $p_2 < 0,05$	$12,11 \pm 0,95$	$8,93 \pm 0,70$	$19,61 \pm 1,54$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,01$ $p_3 < 0,01$	$8,5 \pm 0,67$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,01$
Ферментативна фібринолітична активність	$10,88 \pm 1,32$	$7,5 \pm 1,12$ $p_2 < 0,05$	$5,34 \pm 0,83$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$	$18,6 \pm 2,23$ $p_1 < 0,05$ $p_3 < 0,01$	$12,6 \pm 1,29$
<p><i>Примітки: Тут і далі в табл. розділу</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. p_1 – ступінь достовірності різниць показників відносно контролю 2. p_2 – ступінь достовірності різниць показників відносно нормоергічного типу 3. p_3 – ступінь достовірності різниць показників відносно попереднього показника 					

На 14-ту добу після пульмонекомії в куксі спостерігалось значне посилення сумарної фібринолітичної активності, показники якої становили $(38,21 \pm 3,00)$ мкг/г за год, що обумовлено, очевидно, відторгненням некротичних мас та очищенням кукси бронха. Показники сумарного фібринолізу були максимальними і перевищували інтраопераційні значення на 70,0 %. Значення ферментативного фібринолізу збільшились у 3,5 рази, а неферментативного у 2,2 рази відносно попередніх значень і становили

відповідно $18,6 \pm 2,23$ та $(19,61 \pm 1,54)$ мкг/г за год. Значно збільшилась відносна частка ферментативного фібринолізу, яка на цей період становила 48,7 % від загального. Така висока фібринолітична активність збігалась із максимальними значеннями показників репарації.

На 30-ту добу післяопераційного періоду показники тканинного фібринолізу приходили до інтраопераційних значень, що пов'язано з формуванням післяопераційного рубця. Відносна частка ферментативного фібринолізу була максимальною і становила 59,7 %, а його абсолютні значення наблизились до показників у тварин з нормоергічною запальною реакцією. Показники неферментативної фібринолітичної активності тканин кукси були достовірно нижчими від інтраопераційних, хоча і переважали відповідно у тварин з нормоергічною запальною реакцією.

Таким чином, фібринолітична активність тканин кукси бронха після пульмонектомії у тварин з гіперергічною запальною реакцією характеризувалась синусоїдальною кривою із зниженням на 3 і 7-му добу та різким посиленням на 14-ту добу післяопераційного періоду. На 30-ту добу тканинний фібриноліз кукси бронха практично повертався до інтраопераційних значень, хоча співвідношення між неферментативною та ферментативною ланкою переважало в сторону останньої. Найбільших змін в куксі бронха зазнавав ферментативний фібриноліз, відносна частка якого після пульмонектомії була найнижчою і тільки на 14-ту добу спостерігалась її нормалізація.

Гіпоергічний тип запальної реакції характеризувався низькою сумарною фібринолітичною активністю тканин кукси бронха під час пульмонектомії. Абсолютні показники її становили $(12,88 \pm 1,02)$ мкг/г за год, що становило лише 77,2 % від значень у тварин з нормоергічним типом запалення. Досить високою була відносна частка ферментативного фібринолізу, яка становила 65,0 %. Числові значення ензиматичного фібринолізу були нижчими, ніж у тварин з

гіперергічною запальною реакцією, але переважали відповідні показники у тварин з нормоергічним типом запальної реакції (табл. 4.3).

На 3-ю добу після пульмонектомії у тварин з гіпоергічним типом запалення зафіксовано достовірне зниження сумарного лізису фібрину тканин кукси бронха до $(8,43 \pm 0,67)$ мкг/г за год, що становило 65,45 % від субопераційних показників. На цей період показники ферментативного та неферментативного фібринолізу набували найнижчих значень, які були отримані в усіх експериментальних групах. Найбільших змін зазнавав ензиматичний фібриноліз, показники якого становили лише 57,2 % від інтраопераційних, хоча відносна частка його в структурі сумарного фібринолізу становила 57,0 %. Таке зниження фібринолітичної активності співпадало з максимальними значеннями показників перекисного окислення ліпідів, ендогенної інтоксикації, деструктивних процесів, та мінімальною активністю церулоплазміну.

Таблиця 4.3

Показники фібринолізу у тварин після пульмонектомії з гіпоергічним типом запалення, (M \pm m)

Показники фібринолітичної активності мкг/г за год	Норма	3 доба	7 доба	14 доба	30 доба
Сумарна фібринолітична активність	12,88 \pm 1,02	8,43 \pm 0,67 $p_1 < 0.05$ $p_2 < 0.01$ $p_3 < 0.05$	12,18 \pm 0,96 $p_2 < 0.01$ $p_3 < 0.05$	13,49 \pm 1,73 $p_2 < 0.05$	24,77 \pm 1,96 $p_1 < 0.01$ $p_2 < 0.05$ $p_3 < 0.05$
Неферментативна фібринолітична активність	4,51 \pm 0,35	3,64 \pm 0,29 $p_2 < 0.01$	5,82 \pm 0,46 $p_2 < 0.05$ $p_3 < 0.05$	6,78 \pm 0,53 $p_1 < 0.05$	13,64 \pm 1,07 $p_1 < 0.01$ $p_2 < 0.01$ $p_3 < 0.01$
Ферментативна фібринолітична активність	8,37 \pm 0,81	4,79 \pm 0,51 $p_1 < 0.05$ $p_2 < 0.01$ $p_3 < 0.05$	6,36 \pm 0,72 $p_2 < 0.05$	6,71 \pm 1,41 $p_2 < 0.05$	11,13 \pm 1,43

В подальшому сумарна фібринолітична активність тканин кукси бронха на фоні гіпоергічного запалення зростала і на 7-му добу післяопераційного періоду практично поверталась до вихідних значень, хоча вони значно

поступались відповідним показникам у тварин з нормоергічною запальною реакцією. Слід зазначити, що відносна частка ферментативного фібринолізу мала тенденцію до зниження. Якщо під час пульмонектомії вона становила 65,0 %, то на 7-му добу післяопераційного періоду вона знизилась до 52,2 %, а на 14-ту добу – до 50,0 %.

На 30-ту добу після пульмонектомії спостерігалось підвищення показників сумарного фібринолізу тканин кукси до $(24,77 \pm 1,96)$ мкг/г за год, що майже вдвічі перевищувало субопераційні значення. Значно активізувалась неферментативна ланка фібринолізу, показники якої на цей термін спостереження були максимальними серед всіх експериментальних груп тварин. Вони у 2 рази перевищували відповідні показники на 14-ту добу після операції та у 3 рази інтраопераційні. Відносна частка ферментативного фібринолізу зберігає тенденцію до зниження і на 30-ту добу вона становила 45,0 %. Така висока фібринолітична активність з відносно низькою ензиматичною ланкою призводила до високої ендогенної інтоксикації на цей термін спостереження.

Таким чином, загоєння кукси бронха на фоні гіпоергічної запальної реакції супроводжується низькою фібринолітичною активністю в ранньому післяопераційному періоді, яка співпадала з максимальними значеннями показників перекисного окислення ліпідів, деструктивних процесів та мінімальною активністю антиоксиданту церулоплазміну. Зміни фібринолітичної системи не нормалізувались і до 30-ої доби післяопераційного періоду, що проявлялось високими показниками сумарного фібринолізу та відносно низькою часткою його ферментативної ланки. Такі зміни супроводжувались ендогенною інтоксикацією, показники якої не нормалізувались і до кінця спостереження.

4.2. Динаміка змін тканинного протеолізу.

Загоєння кукси бронха після пульмонектомії супроводжувалась посиленням розпадом білків в ділянці формування рубця. У тварин з нормоергічним типом запалення на 3-тю добу після операції спостерігалось поступова активація лізису крупномолекулярних білків і колагену. На цей період показники розщеплення азоказеїну перевищували вихідний рівень на 31,89 % і азоколу на 66,73 % відповідно. Та найбільшого розпаду зазнавали низькомолекулярні білки. Лізис альбуміну становив $(86,21 \pm 7,14)$ мкг/г за год перевищуючи на 74,62 % інтраопераційні значення $(49,37 \pm 4,09)$ мкг/г за год. Така протеолітична активність співпадала з піком активності деструктивних процесів, фібринолізу, ендогенної інтоксикації та мінімальними значеннями церулоплазміну (табл. 4.4).

Таблиця.4.4

Показники протеолізу у тварин після пульмонектомії з нормоергічним типом запалення, (M±m)

Показники протеолітичної активності мкг/г за год	Норма	3 доба	7 доба	14 доба	30 доба
азоальбумін	49,37±4,09	86,21±7,14 p ₁ <0.05 p ₃ <0.05	63,71±5,28	52,41±4,34	45,19±3,75
азоказеїн	52,64±3,24	69,43±4,27 p ₁ <0.05 p ₃ <0.05	76,93±4,73 p ₁ <0.05	74,45±4,28 p ₁ <0.05	60,41±3,72
азокол	9,86±0,87	16,44±1,46 p ₁ <0.05 p ₃ <0.05	18,94±1,68 p ₁ <0.01	20,91±1,85 p ₁ <0.01	15,12±1,34 p ₁ <0.05

На 7-му добу після операції розщеплення низькомолекулярних пептидів в куксі зменшувалось, проте наростав розпад крупномолекулярних пептидів та колагену. Показники лізису азоказеїну та азоколу достовірно збільшились і

становили відповідно $76,93 \pm 4,73$ та $(18,94 \pm 1,68)$ мкг/г за год, перевищуючи попередні значення на 10-15 %.

14-а доба післяопераційного періоду характеризувалась подальшим зниженням розщеплення низькомолекулярних білків. Показники лізису азоальбуміну на цей період часу практично повертались до вихідних значень і становили $(52,41 \pm 4,34)$ мкг/г за год. Лізис крупномолекулярних білків залишався на попередньому рівні, а колагеназна активність продовжувала наростати. На цей період спостереження вона становила $(20,91 \pm 1,85)$ мкг/г за год, перевищуючи інтраопераційні показники більш ніж вдвічі. Така картина співпадала з регресом показників трансаміназ, ендотоксикозу та високою активністю антиоксидантної системи, що обумовлено формуванням рубцевої тканини.

На 30-ту добу після пульмонектомії розщеплення крупно- та низькомолекулярних білків набувало практично вихідних значень. Проте колагеназна активність до норми не поверталась і була достовірно вищою за інтраопераційні показники. Лізис азоколу на цей час становив $(15,12 \pm 1,34)$ мкг/г за год, перевищуючи вихідні дані на 53,34 %.

Гіперергічний тип запальної реакції характеризувався активацією протеолітичної системи. Вже під час пульмонектомії показники лізису азоальбуміну та азоколу в тканинах бронха перевищували на 19,2 % та 16,1 % відповідні у тварин з нормоергічним запаленням. Інтраопераційне розщеплення крупномолекулярних пептидів в кусці проте майже не відрізнялось від значень тварин 1-серії (табл. 4.5).

3-я доба після пульмонектомії характеризувалась значною активацією всіх ланок протеолітичної системи. Як і у тварин з нормоергічним типом запалення найбільшого посилення зазнавав розпад низькомолекулярних білків. Показники лізису азоальбуміну становили $(117,94 \pm 9,77)$ мкг/г за год, перевищуючи інтраопераційні значення на 100 %, і відповідні показники у тварин з нормоергічною запальною реакцією на 37,0 %. Такі значення

протеолізу супроводжувались вираженою ендogenous інтоксикацією. Розщеплення крупномолекулярних білків та колагену активувалися меншою мірою. Показники лізису азоказеїну та азоколу перевищували субопераційні на 51 % та 40% відповідно.

На 7-му добу післяопераційного періоду спостерігалась подальша активація тканинного протеолізу. Лізис азоальбуміну, азоказеїну та азоколу набував пікових значень, а його показники становили відповідно $137,58 \pm 11,48$, $108,19 \pm 6,65$ і $(18,71 \pm 1,66)$ мкг/г за год. В порівнянні з попереднім терміном спостереження найбільше зріс розпад крупномолекулярних білків (на 31,0 %), тоді як колагеназна активність та розщеплення низькомолекулярних пептидів зросли тільки на 16,65-17,0 %. Поряд з цим, на цей період часу тканинний фібриноліз кукси бронха набував мінімальних значень. Зіставляючи дані необмеженого протеолізу з біохімічними показниками сироватки крові, слід зазначити, що таке посилення розщеплення пептидів супроводжувалась мінімальною активністю репаративних та антиоксидантних процесів.

Таблиця.4.5

Показники протеолізу у тварин після пульмонектомії з гіперергічним типом запалення, $M \pm m$

Показники протеолітичної активності мкг/г за год	Норма	3 доба	7 доба	14 доба	30 доба
азоальбумін	$58,87 \pm 4,88$	$117,94 \pm 9,77$ $p_1 < 0,01$ $p_3 < 0,01$	$137,58 \pm 11,48$ $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,01$	$80,36 \pm 6,68$ $p_2 < 0,05$	$72,16 \pm 5,98$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$
азоказеїн	$54,84 \pm 3,37$	$82,78 \pm 5,10$ $p_1 < 0,01$ $p_3 < 0,05$	$108,19 \pm 6,65$ $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$	$68,55 \pm 4,22$ $p_1 < 0,05$ $p_3 < 0,01$	$65,06 \pm 4,00$
азокол	$11,45 \pm 1,01$	$16,01 \pm 1,42$	$18,71 \pm 1,66$ $p_1 < 0,05$	$19,74 \pm 1,75$ $p_1 < 0,05$	$12,02 \pm 1,06$ $p_3 < 0,05$

На 14-ту добу після пульмонектомії у тварин з гіперергічним запаленням зафіксовано зниження розпаду як низько-, так і крупномолекулярних білків, що співпадало в динаміці з активацією репаративних процесів. На цей період спостереження лізис азоальбуміну становив $(80,36 \pm 6,68)$ мкг/г за год, а

азоказеїну ($68,55 \pm 4,22$) мкг/г за год, що відповідно на 36,5 % і 24,5 % перевищувало інтраопераційні значення. Розщеплення колагену, навпаки, незначно підвищилось і становило ($19,74 \pm 1,75$) мкг/г за год.

На 30-ту добу експерименту відзначалася нормалізація колагеназної активності. Лізис азоколу становив ($12,02 \pm 1,06$) мкг/г за год, що майже не відрізнялось від інтраопераційних значень. Знизився відносно попередніх значень розпад низько- та крупномолекулярних білків, хоча його показники до вихідних значень не приходили і перевищували їх на 23,0 % та 19,0 % відповідно.

Отже, характерною рисою змін необмеженого протеолізу в тканинах кукси бронха тварин з гіперергічним типом запальної реакції є високий рівень інтенсивності лізису високо- та низькомолекулярних білків на протязі першого тижня спостереження та підвищення лізису азоколу впродовж двох тижнів післяопераційного періоду. Лізис азоколу до закінчення періоду спостережень повертався до вихідного рівня, при зменшенні протеолітичної активності лізису азоальбуміну та азоказеїну.

У тварин з гіпоергічним типом запальної реакції протеолітична активність тканин бронха під час операції була зниженою в порівнянні з тваринами з нормоергічним запаленням. Показники лізису азоказеїну становили 90,0 %, а азоальбуміну тільки 74,0 % від відповідних величин у тварин з нормоергічною реакцією. Щодо колагеназної активності, то її субопераційні показники змін не зазнавали (табл. 4.6).

На 3-ю добу після пультмонектомії відмічалось посилення розщеплення низько- і крупномолекулярних пептидів в тканинах кукси бронха. Показники лізису азоальбуміну та азоказеїну становили ($47,28 \pm 3,90$) мкг/г за год та ($62,12 \pm 3,80$) мкг/г за год відповідно. Проте в порівнянні з нормоергічним типом запальної реакції, у тварин даної групи протеолітична активація була значно слабшою і перевищувала інтраопераційні значення всього на 30,0 % та 32,0 %.

Колагеназна активність, навпаки, знижувалась на 27,0 %, становлячи $(6,65 \pm 0,59)$ мкг/г за год.

На 7-му добу післяопераційного періоду протеолітична активність тканин кукси бронха продовжувала зростати. Лізис азоальбуміну зріс на 13,13 %, а азоказеїну на 28,0 % по відношенню до попередніх значень. Спостерігалась тенденція до посилення розщеплення колагену. Лізис азоколу на цей період становив $(7,43 \pm 0,66)$ мкг/г за год, проте цей показник залишався нижчим вихідних значень на 18,2 %.

Таблиця.4.6

Показники протеолізу у тварин після пульмонектомії з гіпоергічним типом запалення, $M \pm m$

Показники протеолітичної активності мкг/г за год	Норма	3 доба	7 доба	14 доба	30 доба
азоальбумін	$36,38 \pm 3,00$	$47,28 \pm 3,90$ $p_2 < 0.01$	$53,49 \pm 4,41$ $p_1 < 0.05$	$65,43 \pm 5,39$ $p_1 < 0.01$	$52,65 \pm 4,34$ $p_1 < 0.05$
азоказеїн	$47,18 \pm 2,91$	$62,12 \pm 3,80$ $p_1 < 0.05$ $p_3 < 0.05$	$79,37 \pm 4,89$ $p_1 < 0.01$ $p_3 < 0.05$	$74,07 \pm 4,56$ $p_1 < 0.01$	$69,27 \pm 4,27$ $p_1 < 0.05$
азокол	$9,08 \pm 0,913$	$6,65 \pm 0,59$ $p_2 < 0.01$	$7,43 \pm 0,66$ $p_2 < 0.01$	$8,45 \pm 0,75$ $p_2 < 0.01$	$10,28 \pm 0,91$ $p_2 < 0.05$

14-а доба після пульмонектомії характеризувалась подальшим зростанням протеолітичної активності тканин кукси бронха. На цей період часу лізис низькомолекулярних білків перевищував інтраопераційні показники на 80,0 %, а крупномолекулярних – на 57,0 %. Зростало і розщеплення колагену, хоча його показники все ще не досягли вихідного рівня. Така картина супроводжувалась ендогенною інтоксикацією, посиленням перекисним окисленням ліпідів, хоча на цей час вже відбувається активація репаративних процесів.

На 30-ту добу післяопераційного періоду спостерігалось зниження показників розпаду низько- та крупномолекулярних білків, хоча до вихідних

значень вони не поверталися і були достовірно більшими. Лізис азоальбуміну становив $(52,65 \pm 4,34)$ мкг/г за год, а азоказеїну $(69,27 \pm 4,27)$ мкг/г за год, що перевищувало вихідні дані на 45,0 % та 47,0 % відповідно. На цей період спостереження лізис азоколу перевищив інтраопераційні показники і становив $(10,28 \pm 0,91)$ мкг/г за год.

Отже, пригнічення запальної реакції у тварин супроводжується низькою активацією протеолітичної активності протягом всього періоду спостереження поряд із пригніченням лізису колагену в тканинах кукси бронха.

Таким чином, порівняльний аналіз інтенсивності розпаду низькомолекулярних білків виявив максимальні величини лізису азоальбуміну при гіперреактивному типі перебігу запальної реакції на 7-му добу, тоді як при нормореактивному типі запальної реакції наприкінці першого тижня спостерігалась динаміка до нормалізації відповідних показників. Гіпоергічний тип запальної реакції характеризувався підвищенням протеолізу низькомолекулярних білків аж на 14-ту добу післяопераційного періоду.

Максимальна інтенсивність протеолітичної деградації високомолекулярних білків спостерігалась при гіперергічному типі. При всіх типах запальної реакції пік активації протеолітичних ферментів спостерігався на 7-му добу, однак при нормоергічному показники до кінця спостереження повертались до норми, чого не відбувалось при змодельованих типах загоєння кукси бронха.

Колагеназна активність тканин кукси бронха набувала максимальних величин при нормоергічному типі запальної реакції організму, а мінімальних - при гіпоергічному (відбувалось пригнічення протеолізу колагену відносно вихідних величин). В першому випадку нормалізації колагенолізу до кінця спостереження не відбулося, при поверненні до контрольного рівня у другому випадку.

Виходячи з вищенаведеного, ми можемо зробити висновки:

- 1 У тварин з нормоергічною запальною реакцією в тканинах кукси бронха в процесі її загоєння спостерігається зростання сумарної фібринолітичної активності, посилення розпаду білків та колагену. Зростання сумарної фібринолітичної активності відбувається в основному за рахунок ензиматичної фракції, що створює оптимальні умови для репаративних процесів та формування повноцінного рубця.
- 2 У тварин з гіперергічною запальною реакцією динаміка фібринолітичної активності тканин кукси бронха має синусоїдальний характер з нормалізацією на кінець спостереження.
- 3 Висока активність деструктивних процесів, яка спостерігається в ранньому післяопераційному періоді на фоні гіперергічної запальної реакції супроводжується зниженням фібринолітичної активності, особливо її ферментативної фракції, вираженим розпадом низько- і високомолекулярних білків.
- 4 Зростання тканинного фібринолізу та максимальна колагеназна активність на 14-ту добу співпадає з активацією репаративних процесів в куксі.
- 5 Гіпоергічний тип запальної реакції супроводжується низькою колагеназною та фібринолітичною активністю з поступовим зниженням частки ферментативного фібринолізу до 30-ї доби після пульмонектомії.

Результати цього розділу дисертації оприлюднені в наукових працях [19; 66].

РОЗДІЛ 5

МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ЗАГОЄННЯ КУКСИ БРОНХА ПІСЛЯ ПУЛЬМОНЕКТОМІЇ У ТВАРИН З РІЗНИМ ТИПОМ ЗАПАЛЬНОЇ РЕАКЦІЇ

При дослідженні органокомплексних препаратів кукси бронха на третю добу після пульмонекомії у тварин з нормоергічною запальною реакцією виявлено помірний набряк слизової оболонки біфуркації трахеї і навколишніх тканин. Гребінь біфуркації потовщений, згладжений. Слизова гіперемована, потовщена за рахунок набряку, кровоточива, вкрита слизисто-серозними виділеннями, серед яких виявляється велика кількість злушеного епітелію. Подекуди спостерігаються кров'яні згустки, скупчення просякнутих кров'ю обривків слизової. Більшість кровоносних судин мікроциркуляторного русла розширені, з пристінковим стоянням лейкоцитів. Стінка судин високопроникна не тільки для рідкої частини крові, але й для клітинних елементів, в результаті чого сполучна тканина різко набрякла, інфільтрована лейкоцитами, головним чином сегментоядерними. Часто зустрічаються макрофаги в активованому стані. Епітелій кукси бронха різко потовщений за рахунок гідропічної дистрофії та інтенсивної інфільтрації лейкоцитами. Зустрічаються поодинокі міжепітеліальні лімфоцити. Кінцеві відділи залоз в стані гіперфункції. Епітеліоцити стінки проток різко набрякли, деякі з них містять пікнотично змінені ядра. Субепітеліально спостерігаються розширені гемокапіляри із ознаками стазу, повнокров'ям та дрібними периваскулярними крововиливами. Хрящові кільця звичайної форми, погано контуруються через набряк. В надхрящниці спостерігаються явища гострого запалення, в інфільтратах переважають нейтрофільні лейкоцити. Капсули хондроцитів відрізняються різкою базофілією, хондроцити набрякли, ядра збільшені в розмірах, хроматин розпилений, деконденсований, окремі ядра вакуолізовані.

В куксі бронха в міжклітинній речовині при обробці препаратів за ван Гізон виявляються, в основному, колагенові волокна, які формують орієнтовані

в різних напрямках пучки, місцями вони мають звивистий хід. Колагенові волокна в стадії мукоїдного набряку.

На 7-му добу після операції у тварин з нормоергічним типом запальної реакції форма кукси набуває вигляду усіченого конуса. Слизова гіперемована, повнокровна. На поверхні спостерігаються помірна кількість слизу із незначною кількістю десквамованого епітелію та діapedезні точкові крововиливи. Епітелій у стані гіперплазії. В субендотеліальному просторі спостерігаються ділянки фібринозного запалення, які поєднуються із ділянками колагенізації. Термінальні відділи слизистих залоз дещо розширені, відмічається гіперсекреція епітелію, про що свідчить збільшення об'єму цитоплазми клітин. Дно кукси вповнене слизисто-гнійним секретом і фібриновими масами, через які проглядаються острівці грануляційної тканини. Навколо кукси спостерігається формування грануляційної тканини із великою кількістю дрібних судин. Зустрічаються поодинокі фібробласти і фіброцити та незначна кількість колагенових волокон. У судинах м'язового типу спостерігається ознаки фібриноїдного набухання. У периваскулярному просторі виявлено дрібні діapedезні крововиливи, помірну кількість нейтрофільних лейкоцитів та макрофагів. Хрящові пластинки гіпертрофовані, навколо них незначний фіброз та вогнища периваскулярної інфільтрації. Спостерігається помірно виражена колагенізація з набуханням колагенових структур. Також виявлено огрубіння і потовщення еластичних волокон. Паралельно з реактивно-дегенеративними процесами в цей період спостережень виявляються явища активної регенерації за рахунок збільшення кількості активно функціонуючих фібробластів, які відіграють важливу роль в синтезі компонентів міжклітинної речовини.

На 14-ту добу після пульмонектомії реактивний набряк спостерігається лише навколо лінії швів і представлений помірною лімфо-лейкоцитарною інфільтрацією. Дно кукси вкрито грануляційною тканиною із ділянками фібрину та острівцями епітелізації. Часом зустрічаються поодинокі

склерозовані та гіалінізовані судини. Слизова оболонка блідо-рожевого кольору, епітелій у стадії проліферації. У субепітеліальному просторі спостерігається помірна гіперемія. Більша частина кровоносних судин у звичайному стані, але частина з них в стані дилатації із стазом елементів крові. В деяких клітинах кінцевих відділів залоз виражені дистрофічні зміни: каріопікноз, вакуолізація цитоплазми. Хрящеві пластинки в стадії гіпертрофії, спостерігається посилена регенерація хондроцитів, про що свідчить місцеве накопичення хондробластів (рис.5.1.).

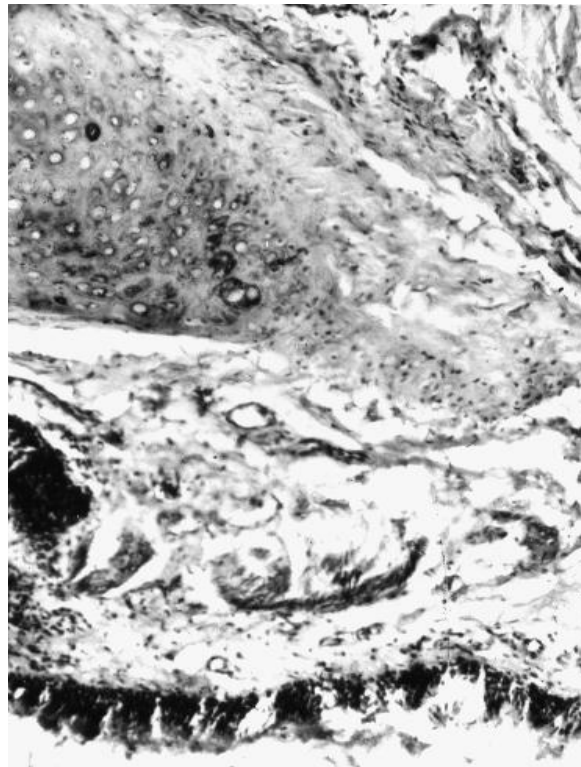


Рис. 5.1. Кукса бронха на 14 добу після пульмонектомії у тварин з нормоергічною запальною реакцією. Гіпертрофія хрящової пластинки, помірна лейкоцитарна інфільтрація. Тварина № 8. Забарвлення гематоксиліном-еозином. $\times 280$.

Вивчення гістологічних препаратів кукси бронха через 30 днів після пульмонектомії показало, що явища регенерації, в основному завершилися, проте окремі структури ще перебувають у стані підвищеної реактивності. В судинах слизової оболонки відбуваються функціонально-легкі зворотні зміни:

дилатація, стаз, набряк ендотелію. На цей час спостерігається відновлення цілісності слизової оболонки. В товщі стінки бронха відмічається дифузна колагенізація, та вогнищевий, слабовиражений перибронхіальний фіброз. Серед колагенових волокон мало місце рівномірне проростання еластичних волокон.

У тварин з гіперергічним типом запалення на 3-ю добу після пульмонектомії в ділянці кукси спостерігали різко виражений гострий запальний процес. Відмічалось порушення структури стінки бронха, що проявлялось різко вираженою місцевою деструкцією слизової оболонки: некрозом та десквамацією епітеліального покриву, фібриноїдним некрозом підслизового шару. На поверхні рани кукси спостерігається нагромадження фібрину, велика кількість нейтрофільних лейкоцитів та еритроцитів у запальному інфільтраті. В товщі стінки бронха, починаючи від слизової і зовнішньої оболонки спостерігаються дифузні запальні інфільтрації, представлені набряком та великою кількістю нейтрофільних лейкоцитів, що приводить місцями до розволокнення структур. Дрібні кровоносні судини паретично розширені, містять велику кількість еритроцитів; навколо них відмічається виражена периваскулярна інфільтрація і набряк. Зустрічаються ділянки дрібних крововиливів. Термінальні відділи залоз дещо розширені, їх епітелій у стадії гідропічної дистрофії.

У надхрящниці спостерігаються явища гострого запалення, хондроцити набряклі з вакуолізацією цитоплазми та гіпертрофією ядер.

Сполучна тканина метакроматична, колагенові волокна набряклі, пікрофільні, із ознаками мукоїдного набряку, місцями інфільтровані клітинами запалення (рис.5.2.).

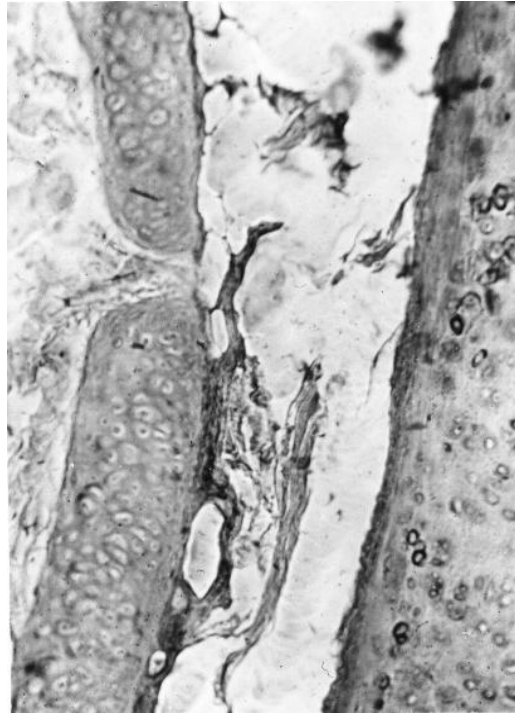


Рис.5.2. Кукса бронха на 3-ю добу після пульмонектомії у тварин з гіперергічною запальною реакцією. набряк колагенових волокон, вакуолізація цитоплазми та гіпертрофія хондроцитів. Тварина 35. Забарвлення гематоксилином та еозином. $\times 280$.

На 7-й день експерименту кукса бронха у тварин з гіперергічною запальною реакцією в стані різко вираженої деструкції, спостерігаються відсутність слизової оболонки, наявність фібринозно-геморагічного та гнійно-геморагічного ексудату. Хондроцити в стадії підвищеної регенераторної реакції, про що свідчить гіпертрофія ядер та вакуолізація цитоплазми. В товщі стінки бронха дифузна запально-клітинна, переважно, лейкоцитарно-лімфоїдна інфільтрація. Тут же мають місце гігантсько-клітинна реакція, особливо довкола шовкових ниток. В зовнішній оболонці відмічається периваскулярна запально-клітинна інфільтрація, що потовщує стінку бронха. Спостерігається велика кількість сегментоядерних лейкоцитів, які інфільтрують периваскулярні простори. Стінки дрібних судин потовщені за рахунок мукоїдного набряку.

На 14-й день після операції також спостерігається деструкція кукси бронха. В ній виявляються сосочкоподібні вип'ячування, представлені епітеліальною тканиною.

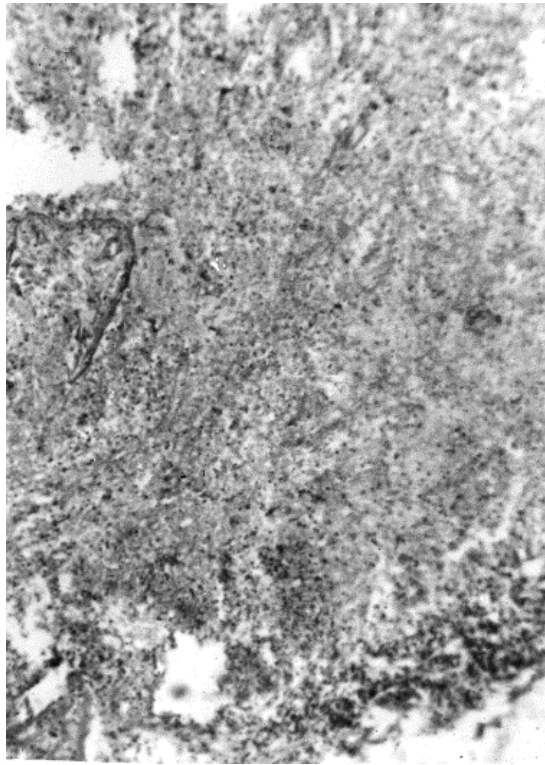


Рис.5.3. Кукса бронха на 14 добу після пульмонектомії у тварин з гіперергічною запальною реакцією. Фібринозно-гнійне запалення та грануляційна тканина в ділянці кукси. Тварина №28. Забарвлення гематоксиліном-еозином. $\times 280$.

У поверхневих шарах даного епітелію спостерігаються явища гідропічної дистрофії, ознаки каріопікнозу та каріолізісу, місцями із десквамацією; а у нижніх шарах ознаки посиленої проліферації. У кінцевому відділі слизова, як така відсутня і просвіт бронха ніби впирається в грануляційну тканину (рис.5.3). Спостерігається велика кількість дрібних капілярів, помірний периваскулярний набряк та інфільтрацію великої кількості лімфоцитів. Довкола шовкових ниток визначається велике фіброзне поле у вигляді фіброзної муфти із дифузними запальними інфільтратами, представленими рівними кількостями лімфоцитів, гістіоцитів та нейтрофільних лейкоцитів, серед них виявляються поодинокі гігантські клітини сторонніх тіл. Рубець грубий, вкритий багат шаровим епітелієм, серед якого зустрічаються клітини із явищами

гіперплазії ядер. По ходу хрящових пластинок поряд із множинними грануляціями відмічається колагенізація і фіброз, гіаліноз артеріол.

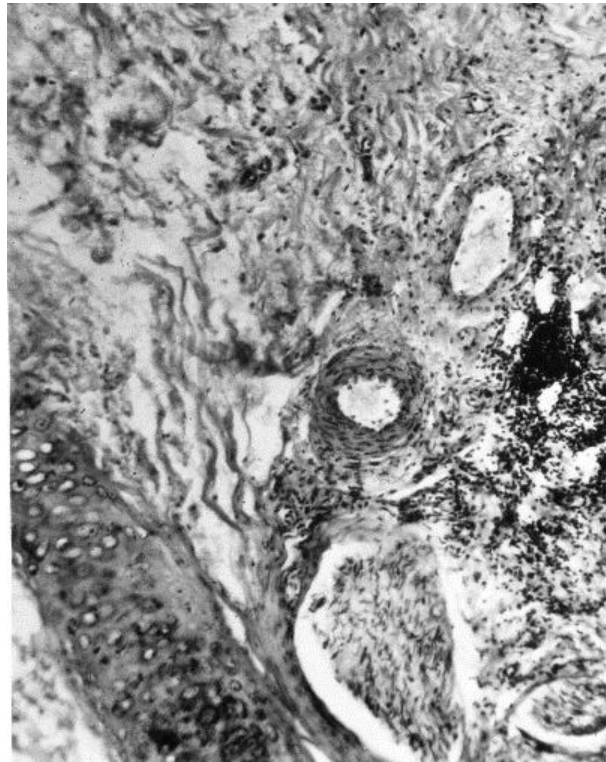


Рис.5.4. Кукса бронха на 14 добу після пульмонектомії у тварин з гіпоергічною запальною реакцією. Колагенізація, фіброз та гіаліноз артеріол. Еластичні волокна серед колагенових структур нерівномірно розподілені, звивисті. Тварина № 45.Забарвлення гематоксиліном-еозином. ×280.

Колагенові волокна пікрофільні (рис.5.4.). В перибронхіальних та периваскулярних ділянках відмічається потовщення, набухання аргірофільних структур, втрата ними звивистості з утворенням суцільних колагенових полів. Еластичні волокна серед колагенових структур нерівномірно розподілені, звивисті, гофровані, або представлені у вигляді окремих потовщень обірваних фрагментів. Поряд з цим відмічається збільшення кількості активних фібробластів, що свідчить про початок регенераторних явищ.

На 30-й день експерименту у тварин на фоні гіперергічної запальної реакції, відмічається значне фібринозно-гнійне запалення з набряком власного шару слизової оболонки. Епітелій диференційований майже на всьому протязі, в ділянці кукси – широке рубцеве поле, що захоплює всі шари стінки і

перибронхіальну клітковину. В рубцевій тканині виявляються помірна кількість лімфоцитів та гістіоцитів, що свідчить про хронічне запалення. Слизова оболонка кукси бронха нерівномірної товщини, місцями має сосочкоподібні вирости (без сполучнотканинної основи) представлені епітеліальними клітинами без явищ метаплазії; а місцями позбавлена епітеліального покриву. В підслизовому шарі видно запальний інфільтрат переважно з лейкоцитарно-лімфоїдною реакцією. Серед грануляційної тканини видно шовкові нитки, оточені запально-клітинною інфільтрацією та макрофагами сторонніх тіл довкола останніх. Фібринозно-катаральне запалення різко виражене також по всій товщі стінки бронха. В зовнішній оболонці, на фоні помірно вираженої колагенізації та гіалінозу судин спостерігаються дифузні та вогнищеві запально-клітинні інфільтрати.

Серед колагенової тканини є рівномірне розростання еластичних волокон. Між волокнами спостерігається накопичення фіброblastів. В стінках артерій еластичні мембрани в стані мультиплікації. Аргірофільні структури потовщені, більшою частиною втратили звивистість і утворюють масивні колагенові ділянки.

Гістологічне дослідження препаратів кукси бронха в експериментальних тварин з гіпоергічною запальною реакцією показало наступне. На 3-ю добу після пульмонектомії слизова оболонка кукси некротизована, в результаті чого її просвіт заповнений некротичними масами. Підслизова набрякла, колагенові волокна потовщені і розшаровані набряковою рідиною (рис.5.5). Надхрящниця гомогенна, просякнута серозною рідиною, в хрящі порушення тінкторіальних властивостей, що пов'язано з порушенням синтезу глікопротеїдів. Клітини хряща дистрофічно змінені. В деяких клітинах виражений каріопікноз. Місцями має місце хондроліз. В надхрящниці зовнішньої частини хряща виражена запальна реакція, яка проявляється різким розширенням та повнокров'ям судин, інфільтрацією нейтрофільними лейкоцитами периваскулярної зони, набряком. Характерною особливістю є те, що значна частина хондроцитів дистрофічно

змінені. При пофарбуванні за методом ван Гізона спостерігаємо набряк основної речовини і часткове розволокнення волокон.



Рис.5.5. Кукса бронха на 3 третю добу після пульмонектомії у тварин з гіпоергічним запаленням.. Підслизова оболонка набрякла, колагенові волокна потовщені і розшаровані набряковою рідиною. Надхрящниця гомогенна, просякнута серозною рідиною, в хрящі порушення тінкторіальних властивостей. Тварина № 52.Забарвлення гематоксиліном-еозином. $\times 280$.

На 7-му добу післяопераційного періоду слизова оболонка кукси бронха в стані деструкції, клітини епітелію слизової оболонки майже повністю десквамовані. Спостерігається дифузна інфільтрація нейтрофільними лейкоцитами та незначною кількістю плазматичних клітин. Слизисті залози різко розширені, епітелій в стадії гіперсекреції. Між клітинами епітелію слизової оболонки і слизистих залоз виявляються ділянки скупчення нейтрофільних лейкоцитів, іноді гнійний ексудат виповняє просвіт залоз. Судини розширені, дилатовані, із ознаками стазу; ендотелій їх набряклий, місцями десквамований. В стінці судин спостерігається фібриноїдний набряк, місцями некроз. Хрящові пластинки гіпертрофовані за рахунок набряку,

навколо них вогнища запальної інфільтрації. При гістохімічному дослідженні виявляємо, що сполучна тканина метакроматична, колагенові волокна набряклі, пікрофільні.

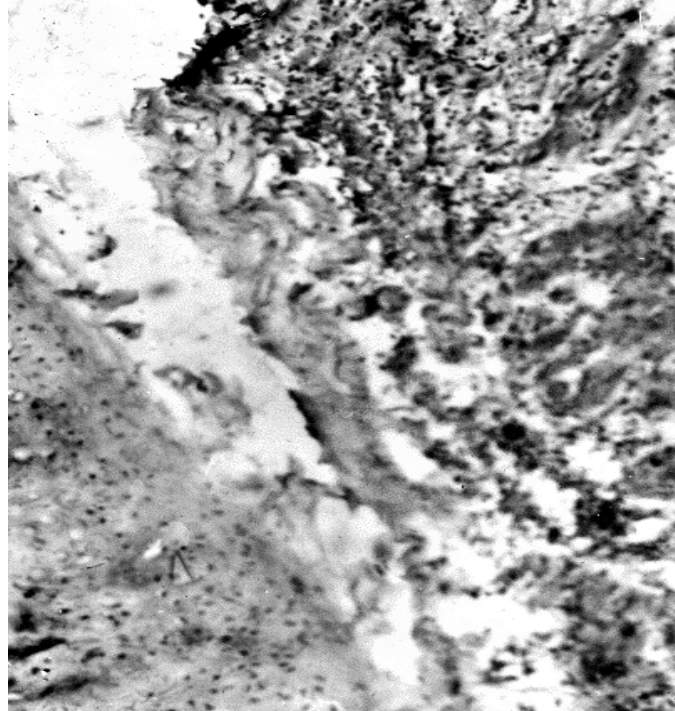


Рис. 5.6. Кукса бронха на 14 добу після пульмонектомії у тварин з гіпоергічним запаленням. Епітелій місцями десквамований, бокаловидні клітини гіпертрофовані, спостерігається їх вакуолізація. Дрібні судини паретично розширені, зустрічаються ділянки тромбозу. Тварина № 45. Забарвлення гематоксиліном-еозином. $\times 280$.

На 14-ту добу після пульмонектомії поверхня слизової кукси нерівна, епітеліальний покрив місцями десквамований, бокаловидні клітини гіпертрофовані, їх кількість збільшена. В окремих ділянках відмічається їх вакуолізація. Базальна мембрана нерівномірно набрякла, розволокнена. Дрібні судини паретично розширені, зустрічаються ділянки тромбозу (рис.5.6). В периваскулярній зоні мають місце навколосудинні запальні інфільтрати. В підслизовому шарі містяться головним чином кінцеві відділи залоз, гляндулоцити яких вакуолізовані або у стадії гіаланово-крапельної дистрофії. Вивідні протоки різко розширені, в окремих з них спостерігається десквамація

покривного епітелію. У хрящовій тканині спостерігаються явища часткової регенерації, про що свідчить поява хондробластів.

Через 30 днів після операції в області пересічення бронха – грубі рубцеві зміни. Неспецифічні запальні зміни зберігаються і проявляються у вигляді дифузної і вогнищевої лімфоїдно-лейкоцитарної інфільтрації. Спостерігається помірний набряк епітелію слизової оболонки. Зустрічаються ділянки проліферації покривного та залозистого епітелію. Базальна мембрана переривчаста, тонка або навпаки, потовщена, гіалінізована, містить незначну кількість капілярів. В підслизовому шарі помірний набряк, переважна інфільтрація тканини лімфоцитами та гістіоцитами. Кількість судин в стінках бронхів зменшена, стінки судин потовщені, просвіт їх звужений.

Узагальнюючи результати даного розділу, приходимо до висновків:

- 1 У тварин з нормоергічною запальною реакцією загоєння кукси бронха відбувається через запальну реакцію, яка має помірний характер і затухає до кінця спостереження. Явища регенерації починаються на 7-му добу і завершуються на 30 добу утворенням повноцінного рубця.
- 2 У тварин з гіперергічним типом запалення в стінці кукси головного бронха виявлено виражений запальний процес, який продовжується до 30-ї доби. Регенераторні зміни набувають сили з 14-ї доби післяопераційного періоду, вони завершуються грубими рубцевими змінами, проте ще на 30-ту добу спостерігається дезорганізація клітинних та волоконних елементів .
- 3 Тваринам, яким проводили медикаментозне пригнічення запальної реакції, запальний процес в ділянці кукси бронха перебігає в'яло, супроводжується глибокими дистрофічними змінами в тканинах і не завершується до кінця експерименту. Явища реституції носять затяжний і неповноцінний характер, що призводить до патологічної регенерації.

Результати цього розділу дисертації оприлюднені в наукових працях [21].

РОЗДІЛ 6

ОСОБЛИВОСТІ КРОВОПОСТАЧАННЯ КУКСИ БРОНХА ПІСЛЯ ПУЛЬМОНЕКТОМІЇ У ТВАРИН З РІЗНИМ ТИПОМ ЗАПАЛЬНОЇ РЕАКЦІ

Вивчення посмертних ангиограм у тварин з нормоергічним типом запальної реакції показало, що запальний процес, який має місце при загоєнні кукси бронха, безпосередньо впливає на її васкуляризацію. Встановлено, що на 3 добу після пульмонектомії кровопостачання кукси здійснюється за рахунок артеріальних гілок II-III порядку, які доходять до рівня пересіченого бронха. Гілки бронхіальної артерії кукси до рівня швів розширені, звивисті, частина їх ампутувана з помірною гіперваскуляризацією, що вказує на наявність судинного опору (рис.6.1.).

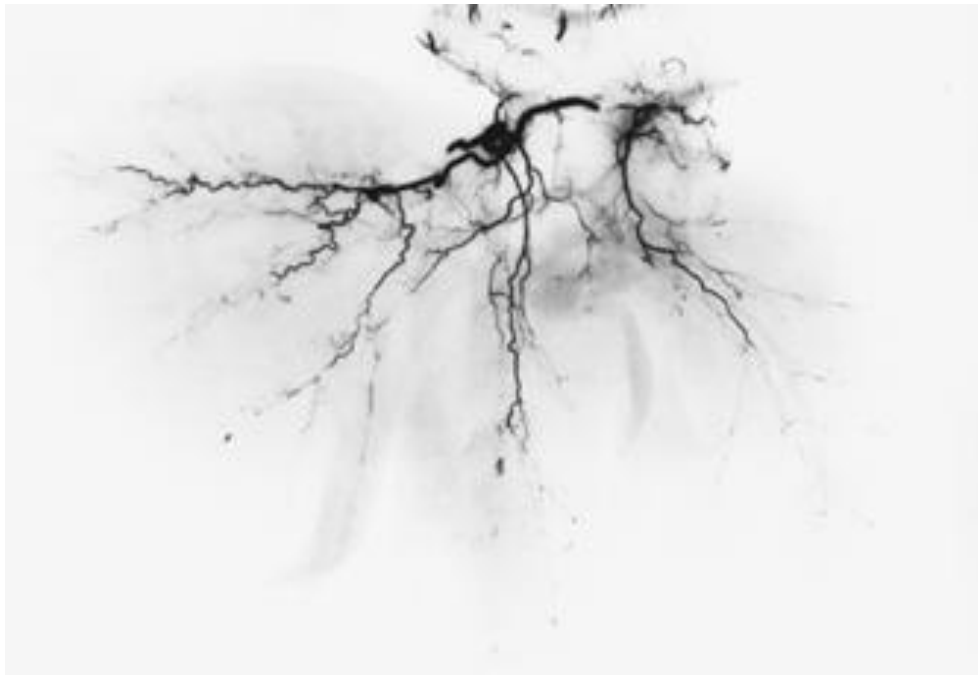


Рис. 6.1. Кукса бронха на 3 добу після пульмонектомії у тварин з нормоергічним типом запалення. Кровопостачання кукси здійснюється за рахунок артеріальних гілок II-III порядку. Собака № 15. Фото з рентгенограми.

Дистальний відділ кукси васкуляризований слабо за рахунок стиснення швами артеріальних гілок різного порядку. На лінії швів видно вогнища крововиливів, поодинокі екстравазати як із підслизового, так і з перибронхіальних шарів.

На 7-му добу після операції судинний малюнок центрального відділу кукси бронха підсилений, судини залишаються розширеними, звивистими. Судинні гілочки II-III-IV порядків проходять в поздовжньому та поперечному напрямках, нашаровуються та переплітаються між собою. На периферії судинний малюнок ослаблений.

На 14-ту добу післяопераційного періоду артеріальні судини проникають в кінцевий відділ кукси бронха, що пов'язано з її регенерацією (рис.6.2.).

В кінці місяця після пульмонектомії на вазограмах кукси бронха добре видно судини різного порядку, які, анастомозуючи між собою і судинами середостіння, утворюють густу артеріальну сітку на периферії кукси бронха.



Рис.6.2. Кукса бронха на 14 добу після пульмонектомії у тварин з нормоергічним типом запалення. Артеріальні судини проникають в кінцевий відділ кукси бронха. Собака № 7.Фото з рентгенограми.

Приведені ангиографічні дані дозволяють підсумувати, що у групі тварин з нормоергічним типом запальної реакції пульмонектомія супроводжувалась розвитком на 3 добу ознак гострого запального процесу в ділянці кукси бронха, який утримувався протягом тижня. Починаючи з 7 доби активно розвивалась репаративна регенерація, яка приводила до нормалізації змін, що мали місце в куксі.

Вивчення посмертних ангиограм тварин з гіперергічним типом запалення артерій вказує на тісний зв'язок між васкуляризацією кукси бронха та інтенсивністю запальної реакції. Вже на 3-ю добу після пульмонектомії має місце гіперваскуляризація кукси. Гілки бронхіальних артерій розширені, звивисті, ампутовані в дистальних відділах. Характерна наявність екстравазатів біля лінії швів. Артеріальні гілки II-III порядків в проксимальному відділі кукси утворюють густу артеріальну сітку.



Рис.6.3. Кукса бронха на 14 добу після пульмонектомії у тварин з гіперергічним запаленням. Артеріальні стовбури судин різних порядків звивисті, відмічається надлишкова кількість судин, які кровопостачають куксу. Собака № 25. Фото з рентгенограми.

На 7-му добу післяопераційного періоду спостерігається виражена бронхіальна васкуляризація кукси. Поодинокі судини з аневризматичними

розширеннями, з явищами екстравазації та периваскулярною дифузією контрасту. Частина судин обриваються на лінії швів. Характерно утворення артеріальної сітки з дрібних судин, які утворюють бронхіально-системні анастомози.

На 14-ту добу відмічається надлишкова кількість судин, які кровопостачають куксу. Впадає в очі різка звивистість артеріальних стовбурів кукси, яка характерна для судин різних порядків. Збільшення кількості гілок бронхіальних артерій, звивистість їх ходу, розширення характерно не тільки для артерій кукси, але і для артерій збереженої легені, а також для судин видимого на препараті відділу трахеї (рис.6.3.).

Через місяць після оперативного втручання артеріальний малюнок кукси бронха посилений як за рахунок власних судин, так і за рахунок численних анастомозів з судинами середостіння і медіастинальної плеври. Судини незначно розширені, їх хід звивистий (рис.6.4.).

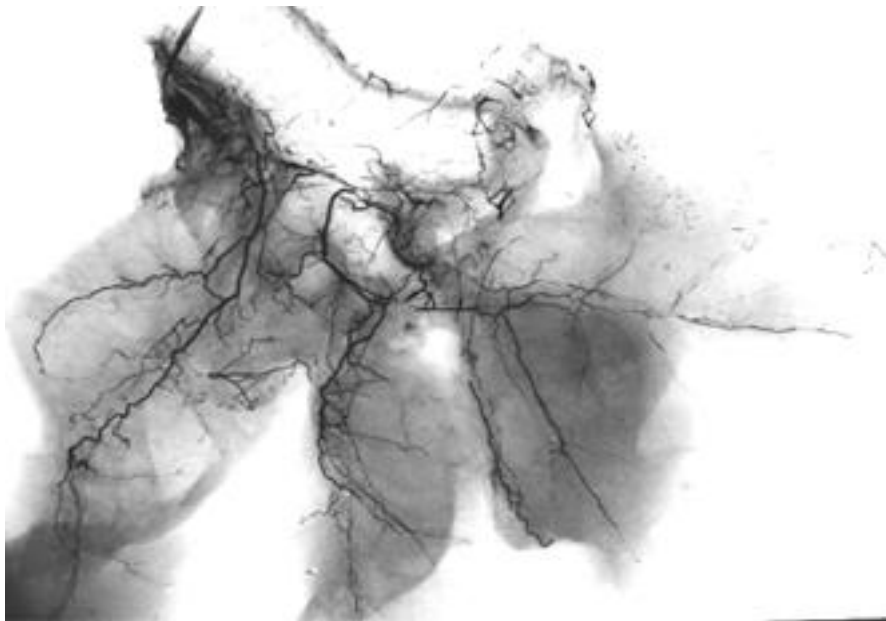


Рис. 6.4. Кукса бронха на 30 добу після пульмонектомії у тварин з гіперергічним запаленням. Артеріальний малюнок кукси бронха посилений. Судини незначно розширені, їх хід звивистий. Собака № 23. Фото з рентгенограми.

Таким чином, посилене кровопостачання кукси бронха, у тварин з гіперергічним запаленням не є адекватним як по відношенню до тканин бронха, так і по відношенню до навколишніх тканин. Особливості судинного малюнку вказує на високий судинний опір, який обумовлений порушенням відтоку. Причинами його є набряк, інфільтрація тканин, розвиток рубцевих змін та порушення дренажної функції лімфатичної та венозної систем.

Вивчення посмертних ангиограм у тварин після пульмонектомії з гіпорективним запаленням показало наступне. На 3-ю добу після операції кукса бронха кровопостачається гілками II-III порядків, які добре контрастуються до лінії швів. Гілки розширені, звивисті. На лінії швів спостерігаються екстравазати. Кукса дистальніше швів деваскуляризована.

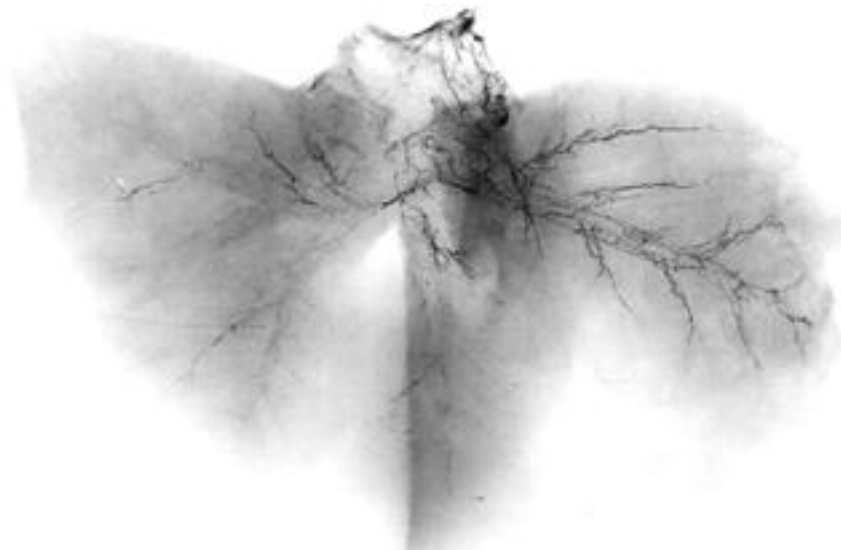


Рис.6.5. Кукса бронха на 14 добу після пульмонектомії у тварин з гіперергічним запаленням. Артерії покручені, в центральних відділах кукси утворюють дрібносудинну сітку. Собака № 45. Фото з рентгенограми

На 7-му добу після пульмонектомії гіперваскуляризація проксимальної частини кукси зберігається. Бронхіальні артерії місцями з аневризматичними розширеннями, звивисті, частина їх ампутована. Контраст проникає до більш дрібних гілок. Периферичний відділ кукси васкуляризований слабо, за лінію

пересічення бронха проникають поодинокі деформовані артеріальні гілки III-IV порядків.

На 14-ту добу після операції контрастування гілок бронхіальних артерій дистальніше лінії швів стає все більш чіткішим, проте і на цей час окремі гілки ампутовані. В порівнянні з збереженою легенею спостерігається стоншення гілок на всьому їх протязі. Артерії покручені, в центральних відділах кукси утворюють дрібносудинну сітку (рис.6.5).

На 30-ту добу інтенсивність судинного малюнка кукси бронха у експериментальних тварин 3-ї серії зменшена в порівнянні з норма- та гіперергічною запальною реакцією. Особливо страждають дистальні відділи кукси. Судини звужені, штопороподібно звивисті. Спостерігаються поодинокі анастомози з судинами медіастинальної плеври (рис. 6.6.).

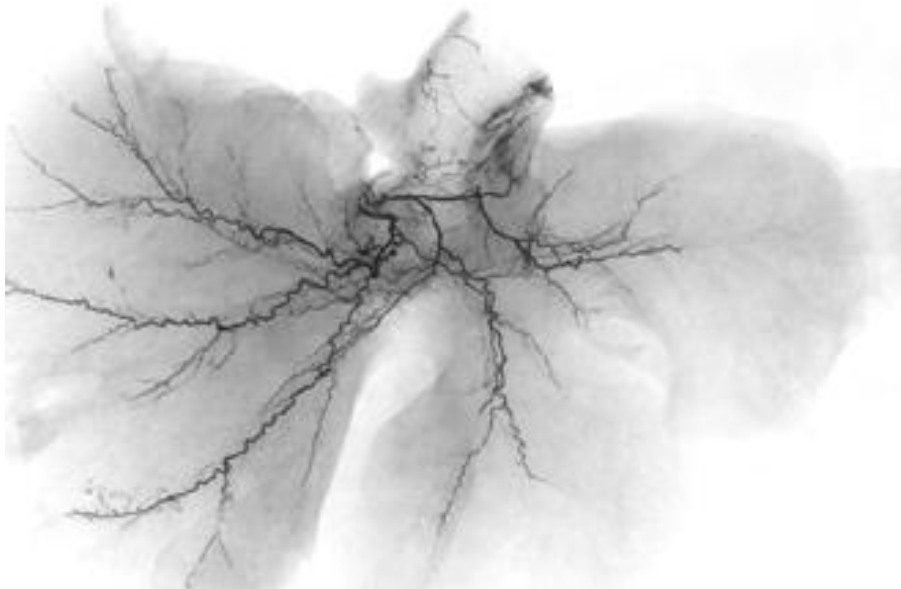


Рис.6.6. Кукса бронха на 30 добу після пульмонектомії у тварин з гіпоергічним запаленням. Спостерігаються поодинокі анастомози з судинами медіастинальної плеври. Собака № 40. Фото з рентгенограми.

Отже, динаміка кровопостачання кукси бронха на фоні гіпоергічного запалення в перші дні після пульмонектомії характеризується реактивною гіперемією проксимального відділу кукси та слабкою васкуляризацією

дистальних відділів. В подальшому загоєння кукси бронха перебігає на фоні її збідненого кровопостачання як за рахунок слабкої реакції судинного русла, так і за рахунок сповільненого проростання судин в дистальних відділах кукси на фоні гіпореактивної реакції, що призводить до сповільнення репаративних процесів.

Узагальнюючи дані, отримані у даному розділі, приходимо до висновків:

- 1 Кровопостачання кукси бронха залежить від інтенсивності запальної реакції, яка має місце в процесі її загоєння після пульмонектомії.
- 2 У тварин на фоні гіперергічного запалення спостерігається гіперваскуляризація кукси бронха протягом першого місяця після пульмонектомії.
- 3 Загоєння кукси бронха у тварин з гіпоергічною запальною реакцією перебігає на фоні її збідненого кровопостачання, гіпоксії кукси, що призводить до сповільнення репаративних процесів.

Результати досліджень, наведених у цьому розділі опубліковані у наступних матеріалах [18; 67].

РОЗДІЛ 7

АНАЛІЗ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

В основі загоєння будь-якої рани лежить запальна реакція, яка може перебігати за нормо-, гіпер- або гіпоергічним типом [258; 196; 90]. Тип запальної реакції має особливо важливе значення для прогнозування ускладнень хірургічних втручань, зокрема при пульмонектомії та резекції легень [119; 163; 149]. При зазначеній патології нерідко виникає недостатність кукси бронха з розвитком бронхіальної норичі та емпієми плеври, яка посідає провідне місце в структурі причин післяопераційної летальності [16; 98; 1987, 51; 75; 84]. Проте в науковій літературі повністю відсутні дані про особливості загоєння кукси бронха на фоні різних типів запальної реакції, нечітко висвітлені гістологічні зміни та особливості кровопостачання кукси після пульмонектомії, динаміка тканинного протеолізу та фібринолізу в куксі та їх взаємозв'язок з інтенсивністю запалення. В зв'язку з цим виникає необхідність комплексного вивчення особливостей загоєння кукси бронха при різних типах запальної реакції, що дало би змогу більш глибоко вивчити патогенез ускладненого та неускладненого загоєння кукси, а також спрогнозувати та попередити виникнення можливих ускладнень в післяопераційному періоді.

Проведеними дослідженнями виявлено, що вже з перших годин після пульмонектомії у тварин з нормоергічним типом запальної реакції спостерігалась системна відповідь на оперативне втручання. В сироватці крові цих тварин спостерігалось підвищення активності трансаміназ, перекисного окислення ліпідів, що вказувало на активацію деструктивних процесів. Паралельно збільшувалася кількість лейкоцитів в крові, яка сягала свого максимуму на 3-тю добу. Активність деструктивних процесів сягала свого максимуму до кінця першої доби. В цей час показники активності трансаміназ були у 3-4 рази вищими ніж показники контрольної групи тварин, а рівень малонового діальдегіду перевищував вихідні величини більш ніж у 2 рази. Таким чином, формувалася типова запальна реакція у відповідь на операційну

травму, оскільки існує прямий зв'язок між активністю ПОЛ, трансаміназами, кількістю лейкоцитів в периферичній крові та похідними арахідонової кислоти і лейкотрієнами [253; 203; 120; 89].

Разом з тим вже в ранньому післяопераційному періоді у тварин з нормоергічним типом запальної реакції поряд із зростанням активності трансаміназ та МДА спостерігалось зростання значень церулоплазміну. Максимальні значення показника антиоксидантної системи зафіксовані на 12-ту годину після пульмонектомії, коли вони на 35-40 % перевищували вихідні дані. Проте на кінець першої доби вже спостерігалось зниження показників церулоплазміну, а на кінець 3-ї доби вони набували мінімальних значень. Зазначені зміни співпадають в часі із активацією АЛТ і АСТ, а також перекисного окислення ліпідів. Таким чином, розвиток запальної реакції супроводжується зниженням компенсаторної функції антиоксидантної системи [46; 147]. Така динаміка характерна і для тварин після торакотомії, біохімічних змін в сироватці крові, проте зміни після пульмонектомії більш виражені, що обумовлено більшим об'ємом оперативного втручання, видаленням легені та виникненням гіпоксичної гіпоксії, яка розвивається після пульмонектомії.

Запальна реакція у вогнищі пошкодження, а саме в тканинах кукси бронха, призводила до локальної активації протеолітичної системи. Причиною її є функціональна активність лейкоцитів [211; 243]. Поряд з цим, одним із регуляторів протеолізу є активність ПОЛ, оскільки продукти окислення ліпідів пригнічують інгібітори протеолізу [53]. Таким чином, вже на 3-тю добу експерименту в куксі бронха показники розщеплення азоказеїну перевищували вихідні величини на 31,89 % і азоколу на 66,73 % відповідно. Та найбільшого розпаду зазнавали низькомолекулярні білки. Лізис альбуміну перевищував на 74,62 % інтраопераційні значення.

Поряд з цим зростала фібринолітична активність тканин кукси бронха на 64,1 %. Сумарна фібринолітична активність збільшувалась як за рахунок неферментативного, так і ферментативного фібринолізу, хоча відносна частка

останнього в сумі загального фібринолізу була нижчою в порівнянні з вихідними даними. На цей період часу показники неферментативного і ферментативного фібринолізу сягали своїх максимальних значень.

Більшість літературних джерел [43; 139; 246; 187] вказують на зниження фібринолітичної активності після оперативного втручання. Проте їхні спостереження стосуються перших годин або першої доби післяопераційного періоду. В наших спостереженнях зростання фібринолітичної активності в тканинах кукси бронха на 3-тю добу при нормоергічному запаленні ми трактуємо як реакцію, направлену на очищення рани, оскільки, згідно біохімічних показників, інтенсивність деструктивних процесів почала спадати.

Активація перекисного окислення ліпідів, деструктивні процеси, висока протеолітична та фібринолітична активність в куксі бронха супроводжувались ендогенною інтоксикацією [256], показники якої вже під час пульмонектомії достовірно збільшувались, а на 3 добу післяопераційного періоду набували максимальних значень.

При дослідженні органокомплексних препаратів кукси бронха спостерігаються типові зміни, зумовлені запальним процесом. На 3-тю добу після пульмонектомії виявлений помірний набряк слизової оболонки біфуркації трахеї і навколишніх тканин. Слизова була гіперемованою, потовщеною, кровоточивою, вкритою фібрином та слизисто-серозними виділеннями. Подекуди спостерігалися кров'яні згустки, скупчення просякнутих кров'ю обривків слизової.

Запальний процес, який має місце при загоєнні кукси бронха, безпосередньо впливав на її васкуляризацію. Вивчення посмертних ангиограм показало, що на 3-тю добу гілки бронхіальної артерії кукси до рівня швів розширені, звивисті, частина їх ампутована з помірною гіперваскуляризацією. Гіперваскуляризація обумовлена запальною реакцією в куксі бронха, проте відомо, що збільшення кровоплину у вогнищі запалення призводить до гіпероксії, і, як наслідок, посилення активності ПОЛ [258].

Поряд із змінами, викликаними запальною реакцією та деструктивними процесами в тканинах спостерігалася стимуляція репаративних процесів. Вже на кінець першої доби після оперативного втручання було зафіксовано достовірне зростання в крові тварин показників маркера репаративних процесів ГГПТ, яке носило поступовий характер і тісно корелюється із значеннями показників АЛТ і АСТ.

В подальшому активність деструктивних процесів після пульмонектомії у тварин з нормоергічною запальною реакцією знижувалася і поступово спостерігалася тенденція до їх нормалізації. Знижується активність трансаміназ та перекисного окислення ліпідів, хоча на 14-18-ту добу спостерігається незначне зростання малонового альдегіду. Цю другу фазу активації перекисного окислення ліпідів ми розцінюємо як реакцію, спрямовану на стимуляцію фіброblastів, що є необхідним для утворення повноцінного рубця [24].

Разом із нормалізацією показників АЛТ, АСТ та МДА спостерігаються зниження активності протеолітичних процесів в куксі бронха. Вже на 14-ту добу після пульмонектомії нормалізувався лізис низькомолекулярних білків. Розщеплення високомолекулярних білків ще на цей час залишалось високим, проте до кінця спостереження показники лізису азоказеїну набували практично вихідних значень. Проте колагеназна активність, навпаки, поступово наростала і на 14-ту добу набувала максимальних значень, що, очевидно, пов'язано з формуванням рубцевої тканини [170]. І тільки на кінець спостереження показники лізису азоколу знижувались, хоча до вихідних значень не повертались і були достовірно вищими. На цей час вони перевищуючи інтраопераційні показники на 53,34 %.

Поряд із зниженням активності протеолізу, в тканинах кукси бронха поступово знижувалась активність фібринолітичної системи. Сумарний фібриноліз знижувався за рахунок обох фракцій і на кінець спостереження повертався до вихідного рівня. Співвідношення між неферментативним та

ферментативним фібринолізом до 7-ї доби схилилось в бік неферментативної фракції, проте з 14-ї доби після пульмонектомії відносна частка ензиматичного фібринолізу різко збільшувалась. Така динаміка пов'язана з виповненням фібрином кукси бронха в ранньому післяопераційному періоді та очищенням її від фібрину через 2 тижні після пульмонектомії.

Із зниженням активності некротичних процесів зростали показники репаративної активності. На 7-му добу спостерігався виражений підйом ГГТФ, який в 3-4 рази перевищував норму. Цей період зростання маркера репаративних процесів співпадає з нормалізацією значень активності АСТ і АЛТ. Антиоксидантна система адекватно реагувала на деструктивні процеси. Значення церулоплазміну поступово зростали і набували максимальних значень на 14-18-ту добу після пульмонектомії, що корелюється із зростанням показників ГГТФ. Це свідчить про важливу роль системи антиоксидантного захисту, як одного із регуляторів процесу репарації [203].

Паралельно із зниженням активності деструктивних процесів в куксі бронха, знижувались показники ендогенної інтоксикації і на 24-ту добу після пульмонектомії наближались до нормальних значень. Слід зазначити, що кількісні показники молекул середньої маси прямо пропорційно відповідали активності перебігу некротичних та вільнорадикальних процесів.

При дослідженні морфологічних препаратів встановлено, що 7-му добу після операції набряк перифокальних тканин спадав. Навколо кукси спостерігалася формування грануляційної тканини із великою кількістю дрібних судин. Паралельно з реактивно-дегенеративними процесами в цей період спостережень виявлялися явища активної регенерації за рахунок збільшення кількості активно функціонуючих фібробластів, які відіграють важливу роль в синтезі компонентів міжклітинної речовини. На 14-ту добу після пульмонектомії реактивний набряк спостерігався лише навколо лінії швів, і був представлений помірною лімфо-лейкоцитарною інфільтрацією. Через 1 місяць кукса бронха повністю зажила з утворенням повноцінного рубця із

сполучної тканини, який мав вигляд блідо-рожевої матової стрічки. Вивчення гістологічних препаратів показало, що явища регенерації, в основному завершилися, проте окремі структури ще перебували у стані підвищеної реактивності.

Таким чином, зміни кукси бронха на макропрепараті можна оцінити як помірно виражену запальну реакцію, а її загоєння – як неускладнене.

Що стосується кровопостачання кукси бронха, то воно повністю відповідало інтенсивності запальної реакції. На 7-му добу після операції судинний малюнок кукси бронха все ще підсилений, судини залишаються розширеними, звивистими, проте зона швів ще кровопостачалася слабо. На 14-ту добу післяопераційного періоду артеріальні судини проникають в кінцевий відділ кукси бронха, що пов'язано з її регенерацією. Ці явища співпадали в часі із зростанням значень ГГТФ.

На кінець місяця після пульмонектомії на вазограмах кукси бронха було добре видно судини різного порядку, які анастомозуючи між собою і судинами середостіння, утворювали густу артеріальну сітку на периферії кукси бронха.

Приведені біохімічні, гістологічні та ангіографічні дані дозволяють зробити висновок, що у групі тварин із нормоергічним типом запальної реакції на 3-тю добу після пульмонектомії розвивався гострий запальний процес в ділянці кукси бронха, який утримувався до двох тижнів. В динаміці запальної реакції репаративні процеси синхронізувалися з деструктивними за рахунок активації захисних систем організму. Починаючи з 14-ї доби післяопераційного періоду активуються процеси регенерації, яка приводить до нормалізації змін, які мали місце в куксі.

Відомо, що запальна реакція може перевищувати поріг, який призводить до нормального загоєння [144]. У експериментальних тварин з гіперергічним типом запалення явища загоєння перебігали на фоні надмірної реакції організму у відповідь на пошкодження. При зовнішньому огляді торакотомної рани ознаки запалення спостерігалися до 9-ї доби, супроводжуючись

помірними серозними виділеннями. У всіх тварин другої серії післяопераційна рана заживала із формуванням грубого рубця.

Динаміка лейкоцитарної реакції після пульмонектомії характеризувалася стрімким зростанням кількості лейкоцитів у периферичній крові з максимумом значень на третю добу післяопераційного періоду. Їх пікові значення у 2 рази перевищували відповідні у тварин з нормоергічним типом запальної реакції і в 3 рази перевищували норму. Це супроводжувалось вираженими деструктивними процесами, що проявлялось у високій активності трансаміназ та перекисного окислення ліпідів. Значення активності АЛТ і АСТ в ранньому післяопераційному періоді в 3,5-4 рази перевищували контрольні показники і були на 20 % вищими, ніж максимальні значення активності зазначених ферментів у тварин з нормореактивною запальною реакцією, а значення МДА були вищими за нормальні майже в 2,5 рази.

Активність антиоксидантної системи в перші години післяопераційного періоду зростала пропорційно активності перекисного окислення ліпідів, проте на кінець першої доби наступав зрив її компенсаторної функції [46]. На цей час показники вмісту церулоплазміну знижувались у 2,5-3 рази і були нижчими контрольних на 45-50 %.

За даними [80] висока активність ПОЛ при зниженні функції антиоксидантної системи у вогнищі запалення супроводжується пролонгацією всіх фаз раневого процесу і сповільненням загоєння рани. Тому на фоні гіперергічної реакції спостерігалось пригнічення репаративних процесів. Значення активності ГГТФ після операції залишались практично незмінними. Тільки на кінець першої доби спостерігалось незначне їх підвищення, проте на 3-тю добу вони знову знижувались і аж до 10-ї доби були нижчими контрольних величин.

Дослідження препаратів кукси бронха виявило різко виражений гострий запальний процес з переважанням деструктивних процесів. В перші дні після пульмонектомії спостерігався значний набряк слизової кукси бронха та

перифокальний інфільтрат. Відмічалось порушення структури стінки бронха, що проявлялось різко вираженою місцевою деструкцією слизової оболонки: некрозом та десквамацією епітеліального покриву, фібриноїдним некрозом підслизового шару. На раневій поверхні кукси спостерігалось нагромадження фібрину, велика кількість нейтрофільних лейкоцитів у запальному інфільтраті. В товщі стінки бронха спостерігались дифузні запальні інфільтрації, представлені набряком та великою кількістю нейтрофільних лейкоцитів. Зустрічались ділянки дрібних крововиливів.

Незважаючи на нагромадження фібрину, функціональна міцність кукси бронха була досить слабкою. Причиною цього, очевидно, є той факт, що медіатори запалення: інтерлейкін-1 і фактор некрозу пухлин знижують вироблення колагену фібробластами та розвиток грануляційної тканини [223].

Вивчення посмертних ангиограм артерій вказувало на тісний зв'язок між васкуляризацією та інтенсивністю запальної реакції. Так, на 3-тю добу після пульмонектомії мала місце гіперваскуляризація кукси бронха. Гілки бронхіальних артерій розширені, звивисті, ампутовані в дистальних відділах, з наявними екстравазатами біля лінії швів. Це погоджується з дослідженнями [142], який встановив, збільшення вдвічі кількості судин у вогнищі запалення.

Гострий запальний процес в тканинах кукси бронха супроводжувався значною активацією протеолітичної системи. Згідно даних [137; 223], медіатори запалення: інтерлейкін-1, інтерлейкін-6 та фактор некрозу пухлин є активаторами як лізосомального (катепсину), так і нелізосомального (протеазосоми) протеолізу. В результаті, інтенсивність тканинного протеолізу в куксі бронха була прямо пропорційною інтенсивності запальної реакції. Як і у тварин з нормоергічним типом запалення найбільшого посилення зазнавав розпад низькомолекулярних білків. Показники лізису азоальбуміну перевищували інтраопераційні значення на 100 %, і відповідні показники у тварин з нормоергічним типом запалення на 37,0 %. Розщеплення крупномолекулярних білків та колагену активувалося меншою мірою.

Показники лізису азоказеїну та азоколу перевищували субопераційні на 40,0-51,0 %. Поряд з цим спостерігалось зниження фібринолітичної активності, що в подальшому призводило до нагромадження фібрину в куксі. Показники сумарного фібринолізу становили 87 % від інтраопераційних значень. Зниження сумарного фібринолізу відбувалось за рахунок пригнічення ензиматичного фібринолізу, який становив 38,24 % від загальної фібринолітичної активності. Зниження фібринолітичної активності при гіперергічному запалення є захисною реакцією, яка направлена на відкладання фібрину та обмеження вогнища запалення і деструкції [161; 155]. Поряд з цим накопичення фібрину сприяє припиненню ексудації в рані [112].

Процеси альтерації та деструкції тканин кукси бронха супроводжувались вираженою ендogenous інтоксикацією. Кількісні показники вмісту молекул середньої маси при цьому в 1,5-1,8 раз перевищували контрольні і на 10-20 % відповідні показники у тварин з нормоергічним запаленням.

В подальшому деструктивні процеси повільно регресували, що проявлялось зниженням в сироватці крові активності АЛТ, АСТ та МДА. Проте, якщо показники трансаміназ на 18-24-ту добу після пульмонектомії повертались до нормальних значень, інтенсивність перекисного окислення ліпідів на цей час ще залишалась високою. На 24-ту добу рівень МДА достовірно був вищим і нормалізувався лише на 30-ту добу післяопераційного періоду. Активність антиоксидантної системи протягом всього періоду спостереження була низькою, показники церулоплазміну до 24-ї доби становили тільки 55-65 % від контрольних величин і тільки на 30-ту добу післяопераційного періоду відмічалася нормалізація його значень. Таким чином, на фоні гіперергічної запальної реакції захисна функція антиоксидантної системи не є адекватною щодо активності процесів деструкції.

Високі значення маркерів деструкції в сироватці крові у тварин з гіперергічною запальною реакцією корелювали з інтенсивністю протеолізу в

тканинах кукси бронха. На 7-му добу післяопераційного періоду лізис азоальбуміну та азоказеїну набував пікових значень, а його показники перевищували інтраопераційні більш ніж вдвічі. Поряд з цим, на цей період часу активність тканинного фібринолізу кукси бронха була мінімальною. В подальшому спостерігалось зниження розпаду як низько-, так і високомолекулярних білків, тоді як активність розщеплення колагену, навпаки, незначно підвищилось, що співпадало в динаміці з активацією репаративних процесів. На 30-ту добу експерименту відзначалася нормалізація колагеназної активності. Активність лізису азоколу майже не відрізнялась від інтраопераційних значень. Знизилася відносно попередніх значень активність розпаду низько- та крупномолекулярних білків, хоча її показники до вихідних значень не повертались і перевищували їх на 23 % та 19%.

Гістологічно виявлялось виражене гнійно-фібринозне запалення, яке призводило до розвитку значного фіброзу та грубого рубця. Процеси регенерації набувають сили тільки з 14-ї доби після операції, що проявлялось збільшенням кількості активних фібробластів. Запальні явища були вираженими і на 30-ту добу після пульмонектомії, вони набували хронічного характеру, що призводило до утворення в куксі надмірного фіброзу і широкого рубцевого поля, яке захоплювало всі шари стінки і перибронхіальну клітковину. Такі фіброзні зміни суттєво відрізняються від утворення рубця у тварин з нормоергічним запаленням, який локалізувався тільки на лінії швів, оскільки вони є надмірними і виходять за рамки фізіологічної репарації [196]. Однією з причин такого явища є надмірне зниження тканинного фібринолізу та залишки фібрину у вогнищі пошкодження [154].

В цей час в куксі спостерігалась максимальна активність тканинного фібринолізу. Показники сумарного фібринолізу перевищували інтраопераційні значення на 70,0 %. Значення ферментативного фібринолізу збільшились у 3,5 рази, а неферментативного у 2,2 рази відносно попередніх значень. Значно збільшилась відносна частка ферментативного фібринолізу, яка на цей період

становила 48,0 % від загального. Така висока фібринолітична активність збігалась із максимальними значеннями в сироватці крові маркера репаративних процесів – ГГТФ, яка перевищувала контрольні показники у 2 рази.

Посилена запальна реакція в тканинах кукси бронха тісно корелювались з її кровопостачанням. На фоні гіперергічного запалення спостерігалась виражена бронхіальна васкуляризація кукси. Збільшення кількості гілок бронхіальних артерій, звивистість їх ходу та розширення характерно було не тільки для артерій кукси, але і для артерій збереженої легені. Таким чином, посилене кровопостачання кукси бронха, спричинене гіперреактивним запаленням не є адекватним як по відношенню до тканин бронха, так і по відношенню до навколишніх тканин. Динаміка судинного малюнку вказує на високий судинний опір, який, очевидно, обумовлений порушенням відтоку. Причинами його є набряк, інфільтрація тканин, розвиток рубцевих змін та порушення дренажної функції лімфатичної та венозної систем.

На фоні гіперергічної реакції неспроможність кукси бронха виникла у 1 тварини на 3-тю добу після пульмонектомії. Причиною її була надмірна запальна реакція з розвитком деструктивних змін, які призвели до апікального некрозу кукси бронха. Проте в даному випадку не можна виключити розвиток некротичних змін внаслідок тромбозу мікросудин у вогнищі запалення як результат надмірного зниження фібринолітичної активності [166].

Вираженість деструктивних процесів в ранньому післяопераційному періоді у тварин з гіпоергічним запаленням в порівнянні з експериментальними тваринами 1-ї серій та 2-ї серії була значно меншою. Активність трансаміназ поступово наростала до 3-7-ї доби, проте їх пікові значення були нижчими, і становили лише 70-75 % від максимальних значень у тварин з нормоергічною запальною реакцією. Значно меншою була активність перекисного окислення ліпідів. Максимальні значення рівня МДА перевищували вихідні дані тільки на

68 %, а динаміка перекисного окислення ліпідів повторювала динаміку активності трансаміназ.

Поряд з цим, у тварин з гіпоергічною запальною реакцією спостерігалась низька активність репаративних процесів. Якщо на 6-ту годину після пульмонектомії спостерігалось незначне підвищення активності ГГТФ, то вже з 12-ї години його величини знижувались і залишалися низькими аж до 14-ї доби післяопераційного періоду. Такий перебіг, очевидно, пов'язаний із слабкою лейкоцитарною відповіддю на операційну травму [171; 172]. Збільшення лейкоцитів крові при цьому мало невиражений характер – їх значення перевищували норму на 20-30 %.

Динаміка вмісту церулоплазміну вказувала на неадекватну реакцію антиоксидантної системи. В той час, коли у експериментальних тварин 1-ї серії значення церулоплазміну після операції збільшувались на 54 %, то у тварин з гіпоергічною запальною реакцією показники антиоксидантного захисту в ранньому післяопераційному періоді майже не змінювались, а з кінця першої доби спостерігалась їх тенденція до зниження.

При гістологічному дослідженні кукси бронха після пульмонектомії до 14-ї доби після операції слизова оболонка кукси була некротизована, в результаті чого її просвіт був заповнений некротичними масами. Підслизова була набрякла, колагенові волокна потовщені і розшаровані набряковою рідиною. Хрящові пластинки були гіпертрофованими за рахунок набряку, навколо них вогнища запальної інфільтрації. Судини були розширеними, дилатованими, із ознаками стазу, ендотелій їх набряклим, місцями десквамований. В стінці судин спостерігається фібриноїдний набряк, місцями некроз. Таким чином, до 14-ї доби при наявності деструктивно-запальних змін не відмічалось ознак репарації.

При дослідженні кукси бронха після пульмонектомії відмічалось низька фібринолітична активність її тканин. На 3-тю добу після пульмонектомії у тварин 3-ї серії зафіксовано достовірне зниження сумарного лізису фібрину

тканин кукси бронха до 65,45 % від субопераційних показників. На цей період показники ферментативного та неферментативного фібринолізу набували найнижчих значень, які були отримані в усіх експериментальних групах. В подальшому сумарна фібринолітична активність тканин кукси бронха на фоні гіпоергічного запалення зростала і на 7-му добу післяопераційного періоду практично поверталася до вихідних значень, хоча її значення були нижчими ніж у тварин з нормоергічною запальною реакцією. Слід зазначити низьку активність ферментативної ланки фібринолізу, яка протягом всього періоду спостереження мала тенденцію до зниження. Якщо під час пульмонектомії вона становила 57 %, то на 7-му добу післяопераційного періоду вона знизилась до 52,2 %, а на 14 добу – до 50,0 %.

Протеолітична активність тканин кукси бронха у тварин з гіпоергічним типом запальної реакції також була зниженою в порівнянні з показниками інших груп тварин. Якщо у тварин з нормо- та гіперергічною запальною реакцією переважав розпад низькомолекулярних пептидів, то у тварин з гіпоергічним запаленням в основному зростав протеоліз високомолекулярних білків. Показники лізису азоальбуміну та азоказеїну в куксі бронха поступово наростали і набували найбільших значень на 14-ту добу післяопераційного періоду. На цей період часу лізис низькомолекулярних білків перевищував інтраопераційні показники на 80,0 %, а крупномолекулярних – на 57,0 %. Слід зазначити низьку колагеназну активність тканин кукси. На 3-тю добу її показники становили лише 73 % від вихідних даних. В подальшому розщеплення колагену зростало, хоча його показники на 14-ту добу після пульмонектомії все ще не досягли вихідного рівня. Така картина супроводжувалась ендогенною інтоксикацією. Хоча пікові показники молекул середньої маси були нижчими відповідних показників у тварин попередніх серій, проте вони були високими протягом всього періоду спостереження і навіть на 30-ту добу не повертались до норми.

Вивчення посмертних ангиограм у тварин після пульмонектомії показало що, динаміка кровопостачання кукси бронха на фоні гіпоергічного запалення в перші дні після пульмонектомії характеризувалося реактивною гіперемією проксимального відділу кукси та слабкою васкуляризацією дистальних відділів. Проте з 14-ї доби після операції відмічалось збіднення її кровопостачання як за рахунок слабкої реакції судинного русла, так і за рахунок сповільненого проростання судин в дистальних відділах кукси на фоні гіпореактивної реакції, що призводило до сповільнення репаративних процесів, оскільки відомо, що утворення і накопичення колагену прямопропорційно перфузії та напруженню кисню в рані [170; 235]. Поряд з цим, ішемія тканин у фокусі запалення стимулює тканинний розпад білків [233].

Нормалізація біохімічних показників у тварин з гіпоергічним запаленням спостерігалось тільки на 30-ту добу після пульмонектомії. Проте, незважаючи на це, в тканинах кукси бронха ще відмічалися явища запальної реакції. При гістологічному дослідженні на фоні грубого рубця виявлялись неспецифічні запальні зміни у вигляді набряку та дифузної і вогнищевої лімфоїдно-лейкоцитарної інфільтрації. У всіх шарах спостерігалась інфільтрація тканин лімфоцитами та фібробластами, що вказує на те, що формування рубця ще не завершено.

В куксі залишалась високою і протеолітична активність. На 30-ту добу післяопераційного періоду лізис низько- та крупномолекулярних білків перевищував вихідні дані на 45-47 %. На цей період спостереження зросла колагеназна активність, яка перевищила інтраопераційні показники. Поряд з цим, на цей період часу зріс тканинний фібриноліз кукси. Показники сумарного фібринолізу майже вдвічі перевищували субопераційні значення. Проте відносна частка ферментативного фібринолізу зберігала тенденцію до зниження і на 30-ту добу вона становила 45,0 %. Така висока фібринолітична активність з відносно низькою ензиматичною ланкою призводила до високої ендогенної

інтоксикації, показники якої на цей термін спостереження так і не приходили до норми.

Таким чином, деструктивні процеси супроводжуються зниженням сумарної фібринолітичної активності, що є реакцією, яка направлена на відкладення фібрину і обмеження вогнища деструкції [154]. Поряд з цим, зниження відносної частки ферментативного фібринолізу вказує на переважання системної запальної реакції організму над місцевими факторами, незбалансованість процесів деструкції та очищення рани, зниження місцевих факторів захисту [156; 187; 246]. Активація репаративних процесів в рані супроводжується зростанням як сумарної фібринолітичної активності, так і відносної частки ензиматичного фібринолізу.

Узагальнюючи дані, отримані в процесі експерименту, слід зробити висновок, що адекватні, збалансовані в часі і рівні зміни нервової, гуморальної і імунної систем, що формують нормореактивну запальну реакцію, забезпечують розвиток адаптації і умов для неускладненого загоєння кукси бронха після пульмонектомії. Встановлені закони загоєння можуть служити основою для розробки нових способів прогнозування і лікування можливих ускладнень. Для неускладненого загоєння кукси бронха після пульмонектомії характерні строго визначені значення і еволюція клініко-лабораторних і біохімічних показників. Їх значення є важливим в диференціальній діагностиці неускладненого і ускладненого загоєння рани після пульмонектомії.

В куксі бронха після пульмонектомії на фоні гіперергічного запалення спостерігається розбалансованість регуляторних систем, інтенсивний розвиток запалення, значна активація перекисного окислення ліпідів з посиленням некротичних та сповільненням репаративних процесів, що в кінцевому результаті призводить до ускладнених форм загоєння кукси бронха.

Для гіпоергічної запальної реакції після пульмонектомії характерним є слабо виражена лейкоцитарна реакція, пізній і незначний підйом активності маркерів некротичних процесів, сповільнена інволюція підвищених значень

молекул середньої маси, пізня слабо виражена репаративна активність, що призводить до в'ялого перебігу раневого процесу і ускладнених форм загоєння кукси бронха.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення наукового завдання, що виявляється у з'ясуванні особливостей загоєння кукси бронха, в залежності від типу запальної реакції та розкриває механізми її впливу на біохімічні, протеолітичні, морфологічні та гемодинамічні зміни в куксі бронха після пульмонектомії у тварин. У результаті вирішення поставленої задачі встановлено такі наукові і прикладні висновки:

1. Нормоергічний тип запальної реакції характеризується збалансованістю деструктивних та репаративних процесів в куксі бронха, що проявляється у помірному підвищенні активності трансаміназ, перекисного окислення ліпідів та максимальною активністю гама-глутамілтрансфери на 7-10 добу після пульмонектомії, що є підґрунтям для неускладненого загоєння з утворенням повноцінного рубця до 30-ї доби післяопераційного періоду.
2. Зміна типу запальної реакції супроводжується відстроченням репаративних процесів і призводить до патологічної регенерації. Гіперергічна запальна реакція характеризується підвищенням активності трансаміназ у 4,1 рази, перекисного окислення ліпідів на 18 %, ендогенною інтоксикацією, зниженням концентрації церулоплазміну на 50 %, і як наслідок, відстроченою активністю гама-глутамілтрансфери. Гіпоергічна запальна реакція супроводжується в'ялим перебігом деструктивних процесів, повільною та слабкою активацією антиоксидантної системи та репаративних процесів, що призводить до тривалої ендогенної інтоксикації, сповільненого та в'ялого загоєння рани.
3. У тварин з нормоергічною запальною реакцією в тканинах кукси бронха в процесі її загоєння спостерігається зростання сумарної фібринолітичної активності на 64,11 %, посилення розщеплення білків. Зростання сумарної фібринолітичної активності відбувається в основному за рахунок ензиматичної фракції, що створює оптимальні умови для репаративних процесів та формування повноцінного рубця.

4. Висока активність деструктивних процесів, яка спостерігається на тлі гіперергічної запальної реакції супроводжується зниженням фібринолітичної активності на 37,42 %, особливо її ферментативної фракції, вираженим розпадом низько- і високомолекулярних білків. Гіпоергічний тип запальної реакції супроводжується низькою колагеназною та фібринолітичною активністю з поступовим, протягом всього спостереження, зниженням частки ферментативного протеолізу до 45,0 % від контрольних величин. Це призводить до глибоких дистрофічних змін в тканинах кукси бронха, спотвореного та зтяжного загоєння.
5. Кровопостачання кукси бронха залежить від інтенсивності запальної реакції, яка має місце в процесі її загоєння після пульмонектомії. у тварин на фоні гіперергічного запалення спостерігається гіперваскуляризація кукси бронха протягом першого місяця після пульмонектомії. загоєння кукси бронха у тварин з гіпоергічною запальною реакцією перебігає на фоні її збідненого кровопостачання, що призводить до сповільнення репаративних процесів.

РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО НАУКОВОГО І ПРАКТИЧНОГО ВИКОРИСТАННЯ ЗДОБУТИХ МАТЕРІАЛІВ

1. Отримані дані можуть послужити експериментальним підґрунтям для розробки нових методів корекції недостатності кукси бронха, заснованих на вивченні впливу на ці процеси різних типів запальної реакції.
2. Показники перекисного окислення ліпідів, антиоксидантної системи, деструктивних та репаративних процесів, системи протеолізу та фібринолізу можуть використовуватись як діагностичні критерії для оцінки загоєння кукси бронха після пульмонектомії.
3. Основні положення дисертації можна використовувати у навчальному процесі на кафедрах патологічної фізіології, патологічної анатомії та шпитальної хірургії.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Абакумов М.М., Погодина А.Н., Голиков П.П. и др. Биохимические критерии оценки тяжести состояния раненых с огнестрельными повреждениями груди и живота. // Вестн. хир. им. И.И. Грек. – 1998. – №4. – С. 57-61.
2. Абдулла Бин Абдулла, Корнилова З.Х., Бойков А.К., Перельман М.И. Динамика репаративных процессов в культе бронха после пневмонэктомии у экспериментальных животных // Проблемы туберкулеза.– 1990.– №7.– С. 57-61.
3. Алексеенко О.В., Шкварковський І.В. Профілактична оментопексія куksi бронха // Буковинський мед. вісник. – 2002.– №1. – С. 191-192.
4. Андреев А.А., Картавенко В.И., Голиков П.П. и др. Динамика компонентов перекисного окисления липидов и антиоксидантная система у больных с тяжелой комбинированой травмой // Вопр. мед. хим. – 1998. – №5. – С. 485-493.
5. Андрейчук Н.И., Круглова Е.Г., Новоселова В.П. Механизмы противовоспалительной активности антиоксидантов при легочном туберкулезе // Проблемы туберкулеза.– 1994.– №2.– С. 49-53.
6. Бабаева А.Г. Регенерация и система иммуногенеза.– М.: Медицина, 1985. – 256 с.
7. Барабой В.А., Бороров Л.В., Гуніна Л.М., Маєвська Л.П. Профілактика операційного стресу у хворих на рак легень антиоксидантом дубиномом // Лік. справа. – 1994. – №7-8. – С. 143-145.
8. Бегишев О.Б., Сериков В.Б. Этиопатогенез нарушений бронхиального кровотока и их хирургическая коррекция // Вестн. хир. – 1983. – №12.– С. 102-105.
9. Безнос О.В., Чеснокова Н.В. Роль ферментов фибринолитической системы в изъязвление роговицы. // Вестн. офтальм. – 1999. – №4. – С. 42-44.

10. Берестецкий Р.Е. Материалы о последствиях нарушения бронхиального кровообращения при операции бронхо-легочной резекции: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.– Свердловск, 1970. – 18с.
11. Биргин С.Х., Алиякпаров М.Т., Хлопов Н.А. Резекции легких с сохранением кровоснабжения культи бронха при гнойных заболеваниях. – Алматы: Гылым, 1993. – 132 с.
12. Биргин С.Х., Рудин В.П. Способы закрытия культи бронха при резекциях легких.– М., 1990. – 134 с.
13. Богущ Л.К., Лесная А.А., Семенов Ю.Л. Изменения в культе бронха при острых и хронических фистулах (гистохимическое исследование) //Архив патологии. – 1973. – №3. – С. 51-56.
14. Боднар О.Б. Роль порушень тканинного фібринолізу в розвитку спайкової хвороби та спайкової кишкової непрохідності // Буков. мед. вісник. – 2001. – № 3. – С. 103-105.
15. Вагнер Е.А., Ильчишин В.И., Волков С.В. и др. Реторакотомия и повторные операции на легких.– М.: Медицина, 1992. – 279 с.
16. Вагнер Е.А., Субботин В.М., Кубариков А.П. Хирургическая тактика при распространенной гангрене легкого // Грудная хир. – 1987. – №4.– С. 18-23.
17. Вагнер Е.А., Субботин В.М., Маковеев В.И. и др. Эндоскопическая окклюзия культи главного бронха при ее несостоятельности // Грудная хир.– 1990. – №2. – С. 46-49.
18. Вайда О. Кровообстачання кукси бронха у тварин з різною реактивністю після пульмонектомії // Тези доповідей 78 міжнародної медичної конференції студентів і молодих вчених-медиків, Чернівці: „Медик”, 2004. – С. 70.
19. Вайда О.В. Динаміка змін фібринолізу тканин кукси бронха після пульмонектомії у тварин з різним типом запальної реакції // Український медичний альманах. – 2004. – № 2. – С. 16-18.

- 20.Вайда О.В. Заживлення кукси бронха після пульмонектомії в залежності від реактивності організму // Матеріали VII міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2003. – С. 197.
- 21.Вайда О.В. Пато-морфологічні зміни тканин кукси бронха тварин після пульмонектомії у тварин з різною реактивністю // Вісник наукових досліджень. – 2004. – №2. – С. 34-36.
- 22.Веремеенко К.Н. Белковые ингибиторы плазмы крови – регуляторы активности протеолитических ферментов // Системная энзимотерапия. Теоретические основы, опыт клинического применения. – Киев: МОРИОН, 2000. – С. 21-53.
- 23.Веремеенко К.Н. Протеолитические ферменты и их ингибиторы. Новые области применения в клинике // Врач. дело. – 1994. – № 1. – С. 8-11.
- 24.Высоцкий А.Г. Хирургическое лечение острой обструкции верхних дыхательных путей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.– Харьков, 1993. – 18с.
- 25.Вишневский А.А., Волынский Ю.Д., Маршак А.М. и др. Эмболизация бронхиальных артерий и антибиотикотерапия при лечении хронических неспецифических заболеваний легких // Грудная хир. – 1980. - № 2. – С. 46-49.
- 26.Волынский Ю.Д., Пурецкий М.В., Кокол Л.С. Оценка кровоснабжения культи бронха после резекции бронха с использованием механического шва в диагностике и лечении легочных кровотечений // Грудная хир. – 1989. - № 1. – С. 52-55.
- 27.Габриелян Н.И., Левицкий Э.Р., Дмитриев А.А. и др. Скрининговый метод определения средних молекул в биологической жидкости / Метод. рекомендации. –М., 1985. – 18 с.
- 28.Гаврилов В.Б., Гаврилова А.Р.,Мацуль Л.М. Анализ методов определения продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови по тесту с тиобарбитуровой кислотой // Вопр. мед. хим. – 1987. - №1. – С. 118-122.

- 29.Гайдашев Э.А., Новиков В.Н., Бирюков В.В. Нарушение локальной легочной защиты и особенности неспецифической воспалительной реакции при врожденных пороках развития бронхиальной системы у детей // Грудная и серд-сосуд. хир.– 1996.– №5.– С. 50-53.
- 30.Гайдук П.Х. Сравнительная оценка методов закрытия культи бронха при удалении легкого (экспериментальное исследование) // Грудная хир. – 1974. – №5. – С. 68-76.
- 31.Герусов Ю.М., Савинов А.П. Сравнительная оценка регенерации и кровоснабжения культи бронха, ушитого различными способами // Труды Всероссийской межобластной научной конференции хирургов. – Ростов н/Д, 1982. – С. 83-85.
- 32.Гилляр Г.В., Гилляр Д.Б., Гилляр Б.М. Ближайшие и отдаленные результаты реконструктивных операций на бронхах // Проблемы туберкулеза. – 1995. – №6. – С. 25-27.
- 33.Горелов Ф.И. Хирургическое лечение бронхиальных свищей после пневмонэктомии // Хирургия. – 1985. – №6. – С. 85-89.
- 34.Григорьев Е.Г., Зеленин В.И., Пак В.Е. и др. Этапное лечение несостоятельности культи главного бронха и бронхиального свища после пульмонэктомии по поводу рака легкого // Грудная и серд-сосуд. хир.– 1990. – №8. – С. 77-78.
- 35.Давыдов М.И., Полоцкий Б.Е. Рак легкого.– М.: Медицина, 1994. – 290с.
- 36.Джафаров Ч.М. Сравнительная оценка регенеративных процессов в культе бронха после резекции легкого в зависимости от методов их обработки // Вопросы патологии кровообращения, эндокринной системы и легких.– Баку, 1976.– С.283-288.
- 37.Егиазарян В.Т., Бродер А.И., Япрынцеv И.М. Хирургическое лечение и профилактика бронхиальных свищей после пневмонэктомии // Вестн. хир. – 1990. – №8. – С. 9-10.

38. Есипов А.С. Роль системы бронхиальных артерий в патологии // Архив патологии. – 1989. – №9. – С. 91-94.
39. Зуева Н.А., Юхимук Л.Н., Герасименко Т.И. и др. Уровень церулоплазмينا, трансферина и инсулина в крови ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, больных и не больных сахарным диабетом типа 2. // Лікарська справа. - 2001. - №3. – С. 14-16.
40. Иванов В.В. Особенности заживления культи бронха после пульмонэктомии в эксперименте при различных методах ее ушивания: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Тюмень, 1974. – 20с.
41. Ионов В.А., Сюрин А.А. Активность перекисного окисления липидов и протеолиза в оценке стабильности и прогноза ишемической болезни сердца и больных хроническим бронхитом // Тер. архив. – 1992. – № 3. – С. 41-44.
42. Кабанов А.Н., Ларионов А.И., Емельянцева И.Н., Инин В.Н. Оптимизация предоперационной подготовки больных хроническими нагноительными заболеваниями легких // Вестн. хир. – 1989. – №10. – С. 14-17.
43. Калабуха І.А. Особливості вихідного стану гемостазу у хворих, які потребують хірургічного лікування з приводу захворювань легенів // Лік. справа. – 1999. – № 4. – С. 75-77.
44. Каминская Г.О., Наумов В.Н., Багиров О.М. и др. Биохимическая характеристика экссудатов после операции пульмонэктомии и плевропульмонэктомии у больных туберкулезом легких при различном течении послеоперационного периода // Грудная и серд-сосуд. хир. – 1989. – №6. – С. 69-73.
45. Кожемякин Л.А., Краевая С.А. Прооксидантно – индуцированный протеолиз в постлучевой интерфазной гибели тимоцитов // Радиобиология. – 1990 . – №2. – С. 147-150.
46. Комаров О.С. Роль полиморфноядерных лейкоцитов в активации перекисного окисления липидов при увеите (экспериментальное исследование) // Патол. физиол. эксп. тер. – 1994. – №2. – С. 15-18.

- 47.Кудинов В.А. Патогенез операционной травмы и особенности ее течения при плановых хирургических вмешательствах в челюстно-лицевой области // Стоматология. – 1996. – №2. – С. 34-36.
- 48.Куницын А.Г., Усов Д.А. Сравнительная характеристика некоторых способов укрепления культи бронха после пневмонэктомии по поводу бронхолегочного рака // Грудная и серд-сосуд. хир. – 1994. – №6. – С. 61-62.
- 49.Кухарчук О.Л. Патогенетична роль та методи корекції інтегративних порушень гормонально-месенджерних систем регуляції гомеостазу натрію при патології нирок: Автореф. дис...д-ра мед. наук. – Одеса, 1996. – 37с.
- 50.Левашев Ю.Л., Бобков А.Г., Варламов В.В., Егоров В.И. Экспериментальная оценка различных методов интраоперационного аэростаза в хирургии легких // Грудная и серд-сосуд. хир. – 1990. – №8. – С. 63-66.
- 51.Левашев Ю.Н., Егоров В.И., Молодцова В.П. Консервативное лечение послеоперационных дефектов культи бронхов и бронхиолоальвеолярных свищей // Вестн. хир. – 1989. – №10. – С. 76-80.
- 52.Линев С.Н., Туманян С.В., Алекперова Н.В. и др. Регуляция липидов при гнойно-септических заболеваниях // Хирургия. – 1990. – №6. – С. 55-59.
- 53.Лихолат Е.А., Черная В.И. Параметры перекисного окисления липидов и протеолиза в организме ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС // Укр. Біохім. журнал. – 1999. – №3. – С. 82-85.
- 54.Лукомский Г.И., Шулутко М.Л., Виннер М.И. и др. Бронхология.–М.: Медицина, 1973. – 359 с.
- 55.Лыткин М.И., Гришаков С.В., Лищенко В.В., Василашко В.И. Формирование культи бронха при пульмонэктомии // Вестн. хир. – 1987. – №11. – С. 22-27.
- 56.Ляховський В.І. Вікові і статеві особливості хірургічної анатомії легеневої зв'язки людини та потенційні резерви їхніх артерій в експерименті: Автореф. дис... д-ра мед. наук. – Харків, 2003. – 35 с.

- 57.Маер Н.А., Мюллер М.И., Херндон Д.Н. Использование питательных веществ в процессе заживления ран // Анестезиол. и реаниматол. – 1996. – № 5. – С. 29-39.
- 58.Малая Л.Т., Яблучанский Н.И., Власенко М.А. Неосложненные и осложненные формы заживления инфаркта миокарда. – К.: Здоров'я, 1992.– 208 с.
- 59.Малеваный В.В. Обоснование и эффективность рпименения антимикробных биосовместимых соединительных элементов в хирургии легких (экспериментально-клиническое исследование): Автореф. дис.... канд. мед. наук. –Тернополь, 1990. – 18с.
- 60.Маневич В.Л., Богданов А.В., Стоногин В.Д., Макарова К.А. Некоторые причины несостоятельности культи бронха (клинико-морфологические параллели) // Грудная хир. –1981. – №2. – С. 43-45.
- 61.Маслов В.И., Малышев В.Е., Куликов М.В., Дорохин Ю.А. Лобэктомии с клиновидной резекцией главного и промежуточного бронхов // Грудная и серд-сосуд. хир. – 2000. – №5. – С. 62-64.
- 62.Меньшиков В.В. Лабораторные методы исследования в клинике / Справочник. – М.:Медицина. – 1987. – 364 с.
- 63.Мисула І.Р., Вайда О.В. Динаміка змін біохімічних показників крові тварин з різною реактивністю після пульмонектомії // Клінічна та експериментальна патологія. – 2004. – Т.3. – №2, Ч.1. – С.80-81.
- 64.Мисула І.Р., Вайда О.В. Заживлення кукси бронха після пульмонектомії в залежності від реактивності організма // Збірник наук. праць XLV підсумкової (міжрегіональної) науково-практичної конференції "Здобутки клінічної та експериментальної медицини" – Тернопіль: Укрмедкнига, 2002.– С. 135.
- 65.Мисула І.Р., Вайда О.В. Особливості загоєння кукси бронха після пульмонектомії у тварин з різною реактивністю // Збірник наукових праць XLVI підсумкової (міжрегіональної) науково-практичної конференції

- "Здобутки клінічної та експериментальної медицини" – Тернопіль: Укрмедкнига, 2003. – С. 147.
66. Мисула І.Р., Вайда О.В. Тканинний протеоліз кукси бронха після пульмонектомії у тварин з різним типом запальної реакції // Вісник морфології. – 2004. – № 1. – С. 95-97.
67. Мисула І.Р., Вайда О.В., Герасимюк І.Є. Кровопостачання кукси бронха у тварин після пульмонектомії в залежності від типу реактивності // Вісник наукових досліджень. – 2003. – №3. – С. 72-73.
68. Морозова Т.И., Гудзик Л.В. Влияние природных ингибиторов протеаз на гемостаз и сывороточные блокаторы протеолиза у больных туберкулезом легких // Пробл. туберк. – 1993. – № 3. – С. 27-30.
69. Муромский Ю.А., Бинецкий Э.С., Прищепо М.И. Укрепление задней стенки культи бронха с помощью тефлоновой ткани при резекции легких // Хирургия. – 1986. – №11. – С. 85-89.
70. Островский В.К. Оценка процесса деструкции и регенерации при острых гнойных заболеваниях легких // Вестн. хир. – 1990. – №2. – С. 15-17.
71. Пауков В.С. Роль нейтрофилов и макрофагов в локализации гноеродной инфекции // Арх. патол. – 1986. – №3. – С. 30-38.
72. Перельман М.И., Зыков А.С., Кононенко С.И. и др. Современные клеевые композиции в торакальной хирургии // Хирургия. – 2002. – №2. – С. 47-49.
73. Петровский Б.В., Перельман М.И., Королева Н.С. Трахеобронхиальная хирургия. – М.: Медицина, 1978. – 390 с.
74. Покровский А.А. Биохимические методы исследования в клинике. - М., Медицина, 1969. – С. 450-452.
75. Полежаев А.А., Кононов А.Г., Малышев А.Ф. и др. Профилактика бронхиального свища и эмпиемы плевры после резекции и удаления легкого // Вестн. хир. – 1988. – №1. – С. 17-20.

76. Полежаев А.А., Малышев А.Ф., Кулик В.В., Булатова О.Н. Хирургическое лечение бронхиальных свищей после пульмонэктомии // Хирургия. – 1999. – №11. – С. 38-39.
77. Полоус Ю.М., Малеваный В.В., Белых С.И. Антимикробные полимеры в хирургии легких // Клин. хирургия. – 1989. – №10. – С. 1-3.
78. Проценко А.В., Ивченко Ю.Б., Лукьянов В.И. Профилактика и лечение бронхиальных свищей после пульмонэктомии по поводу рака легкого // Вопросы онкологии. – 1991. – №11-12. – С. 1082-1086.
79. Путилин А.А., Мочалов П.Г. Способ герметизации культи бронха после резекции легких у больных туберкулезом // Проблемы туберкулеза. – 1990. – №5. – С. 5-9.
80. Рагимов Ч.Р., Казаганова Н.Ю., Тер-Асатуров Г.П. и др. Диагностическое значение соотношения показателей про- и антиоксидантных систем периферической крови в профилактике осложнений у больных после операции на мягких тканях лица и шеи // Стоматология. – 1991. – №1. – С. 45-47.
81. Родионов В.В., Куницын А.Г., Артемьева Н.Г. Бронхолегочно-плевральные осложнения после лобэктомии с резекцией и пластикой бронхов при раке легкого // Вестн. хир. – 1984. – №7. – С. 102-106.
82. Савенков Ю.Ф. Застосування трансстернальної оклюзії кукси головного бронха з трансдіафрагмальною оментопексією при утворенні постпневмонектомічної бронхіальної норичі // Клін. хір. – 2000. – №5. – С. 56-57.
83. Савенков Ю.Ф. Оптимізація хірургічного лікування хворих з ускладненим перебігом бронхо-легеневої патології і післяопераційного періоду і трансплеврального підходів: Автореф. дис...д-ра мед. наук. – К., 2003. – 30 с.
84. Савенков Ю.Ф. Фактори ризику і тактика лікування постпневмонектомічної норичі // Лікарська справа. – 2001. – №3. – С. 73-76.

- 85.Савинов А.П. Васкуляризация культи бронха, ушитой по способу Метра // Вопросы морфологии нервной и сосудистой системы. – Чита, 1977. – С. 161-162.
- 86.Семендяй М.И. Содержание общих липидов и продуктов перекисного окисления липидов в мембранах эритроцитов у пострадавших с огнестрельным ранением легкого // Клин. хир. – 1999. – №11. – С. 34-36.
- 87.Склярков П.М., Григорян В.А. Дополнительное кровоснабжение культи бронха при резекции легких с использованием межреберной артерии // Вопросы патологии кровообращения, эндокринной системы и легких. – Баку, 1976. – С. 111-112.
- 88.Смирнов Г.Г., Бюлискерия Т.Н., Хачатрян Н.Н., и др. Хирургическая помощь ВИЧ-инфицированным больным и больным СПИДом // Хирургия.- 2000. – № 7. - С.47-50.
- 89.Сокрут В.Н. Формы реактивности и заживление инфаркта миокарда: Автореф. дисс...д-ра мед. наук. – Донецк, 1992. – 30 с.
- 90.Сокрут В.Н., Казаков В.Н., Синяченко О.В. и др. Медицинская реабилитация в артрологии - Донецк: ООО "Лебедь", 2000. – С. 15-17.
- 91.Сокрут В.Н., Романенко В.Н., Проценко Т.В., Лавриненко О.А. Синдромально-патогенетический подход в новой классификации заболеваний кожи // Український медичний альманах, 2003. – Т.7. – № 1. – С. 159-161.
- 92.Страхов С.Н., Косырева Н.Б. Патология бронхиальных артерий при хронических неспецифических заболеваниях легких // Вестн. хир. – 1987. – №5. – С. 140-142.
- 93.Структурные основы адаптации и компенсации нарушений функций / Под ред. Д.С.Саркисова.– М.: Медицина, 1987.– 410 с.
- 94.Стручков В.И., Недвецкая Л.М., Долина О.А., Бирюков Ю.В. Хронические нагноительные заболевания легких, осложненные кровотечением.– М.: Медицина, 1985. –426 с.

95. Счастный С.А., Есипова И.К. Экспериментальное обоснование эндобронхиального метода лечебной облитерации хрящевого бронха // Грудная и серд-сосуд. хир. – 2000. – № 3. – С. 30-36.
96. Тевит Б.М., Смородин А.А., Малюгина Е.П. Пластика культи бронха твердой мозговой оболочкой при пневмонэктомии у больных раком легкого // Грудная хир. – 1990. – № 5. – С. 51-53.
97. Титаренко О.Т. Система перекисного окисления липидов – антиоксиданты – ингибиторы протеиназ при костно-суставном туберкулезе // Проблемы туберкулеза. – 1994. - № 4. – С. 54-56.
98. Трахтенберг А.Х. Рак легкого.– М.: Медицина, 1987.– 304 с.
99. Трахтенберг А.Х., Попов М.И., Захарченков А.В., Ким И.К. Методика обработки культи бронха при хирургическом и комбинированном лечении больных раком легкого // Хирургия. – 1990. – №4. – С. 45-48.
100. Харченко В.П., Чхиквадзе В.Д. Послеоперационные осложнения при хирургическом и комбинированном лечении рака легкого // Вестн. хир. – 1988. – №1. – С. 13-17.
101. Хасанов Р.М., Курбангалеев А.И., Вайсенберг А.Я. Клинический опыт применения перевязки бронха у основания при резекциях легких // Вестн. хир.– 1995.– №3.– С. 97-99.
102. Ходкевич Б.С. Скрепочно-клеевое закрытие культи бронха при резекции облученного легкого // Медицинская радиология.– 1976.– №3.– С. 42-45.
103. Цеймах Е.А., Мальченко Т.Д., Гуревич Ю.Ю. и др. Уровень молекул средней массы в сыворотке крови и плевральном экссудате у больных острыми эмпиемами плевры // Грудная и серд-сосуд. хир. – 2000. – №3.– С. 36-40.
104. Чаленко В.В. Возможные причины повышения концентрации молекул средней массы при патологии // Патол. физиол. эксп. тер. – 1991. - №4. – С. 13-14.

105. Шанин Ю.Н., Бисенков Л.Н., Замятин М.Н. и др. Общебиологические закономерности формирования послеоперационных осложнений у пациентов с хирургической патологией легких // Анестезиол. и реаниматол. – 1998. – №2. – С. 30-35.
106. Шаров Б.К. Бронхиальное дерево в норме и патологии.– М.: Медицина, 1970.– 279 с.
107. Шехтер А.Б., Серов В.В. Воспаление, адаптивная регенерация и дисрегенерация // Арх. патол. – 1991. – Т. 53, №7. – С. 7-14.
108. Шикторов Д.И. Эндобронхиальная лазерная терапия в комплексной предоперационной подготовке больных с хирургическими заболеваниями легких // Хирургия. – 2000. – №12.– С55-60.
109. Шкварковський І.В., Алексеєнко О.В., Більсан О.В. Застосування великого сальника для регенерації кукси бронха // Клін. хір. – 1999. – №10. – С. 34-35.
110. Шойхет Я.Н., Заремба С.В., Дуков Л.Г. и др. Проккоагулянтная и протеолитическая активность лейкоцитов в очаге поражения у больных острыми абсцессами и гангреней легких // Клин. мед. – 1991. – №1. – С. 88-91.
111. Яковлев В.А., Удальцов Б.Б., Чумак Г.Е. и др. Метаболизм эйкозаноидов, глюкокортикоидов и циклических нуклеотидов у молодых людей с острой пневмонией // Тер. арх. – 1992. – Т. 64, №3. – С. 22-26.
112. Agrenius V., Chmielewska J., Widström O., Blombäck M. Increased coagulation activity of the pleura after tube drainage and quinacrine instillation in malignant pleural effusion // Eur. Respir. J. – 1991. – №9. – P 1135-1139.
113. Akamine S., Kawahara K., Takahashi T. et all. Bronchoscopic evaluation of bronchial healing after carinal reconstruction // Surg. today. – 1996. – Vol. 26, №6. – P. 407-412.

114. Albes J.M., Klenzner T., Kotzerke J. et al. Improvement of tracheal autograft revascularization by means of fibroblast growth factor // *Ann. Thorac. Surg.* – 1994. – Vol. 57, №2. – P. 444-449.
115. Algar F.J., Alvarez A., Aranda J.L., et al. // Prediction of early bronchopleural fistula after pneumonectomy: a multivariate analysis // *Ann. Thorac. Surg.* – 2001. – Vol. 72, № 5. – P. 1662-1667.
116. Alifano M., Sepulveda S., Mulot A. et al.. A new method for detection of postpneumonectomy bronho-pleural fistulas // *Ann. Thorac. Surg.* – 2003 Mar. – Vol. 75, №5. – P. 1662-1664.
117. al-Kattan K., Cattelani L., Goldstraw P. Bronchopleural fistula after pneumonectomy for lung cancer // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 1995. – Vol. 9, №9. – P. 479-482.
118. Anglès-Cano E. Overview on fibrinolysis: plasminogen activation pathways on fibrin and cell surfaces // *Chem. Phys. Lipids.* – 1994. – Vol. 67-68, №8 - P. 353-362.
119. Asamura H., Naruke T., Tsuchiya R., et al. Bronchopleural fistulas associated with lung cancer operations. Univariate and multivariate analysis of risk factors, management, and outcome // *J Thorac. Cardiovasc .Surg.* – 1992. – Vol. 104, №5. – P. 1456-1464.
120. Asimakopoulos G. Mechanisms of the systemic inflammatory response // *Perfusion.* – 1999. – Vol. 14. – №4. – P. 269-277.
121. Athanassiadi K., Kalavrouziotis G., Bellenis I. Bronchopleural fistula after pneumonectomy: a major challenge // *Acta Chir. Hung.* – 1999. – Vol. 38, №1. – P. 5-7.
122. Ayaia A., Chung C.S., Grutkoski P.S., Song G.Y. Mechanisms of immune resolution // *Crit. Care. Med.* – 2003. – Vol. 31, №8. – P. 558-571.
123. Baxter C.R. Immunologic reactions in chronic wounds // *Am. J. Surg.* – 1994 Jan. – Vol. 167. – №1. – P. 12-14.

124. Bernard A., Deschamps C., Allen M.S., et al. Pneumonectomy for malignant disease: factors affecting early morbidity and mortality // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2001. – Vol. 121, № 6. – P. 1076-1082.
125. Bernard S.L., Glenny R.W., Polissar N.L. et al. Distribution of pulmonary and bronchial blood supply to airways measured by fluorescent microspheres // *J. Appl. Physiol.* – 1996. – Vol. 80, №2 – P. 430-436.
126. Best T.M., Fiebig R., Corr D.T., Brickson S., Ji L. Free radical activity, antioxidant enzyme, and glutathione changes with muscle stretch injury in rabbits // *J. Appl. Physiol.* – 1999. – Vol. 87, №1. – P. 74-82.
127. Bhatia D.S., Allen J.E. The prevention of experimentally induced postoperative adhesions // *Am. Surg.* – 1997. – Vol. 63, №9. – P. 775-777.
128. Blosser S., Mitzner W., Wagner E.M. Effects of increased bronchial blood flow on airway morphometry, resistance, and reactivity // *J. Appl. Physiol.* – 1994. – Vol. 76, №4. – P. 1624-1629.
129. Budzynski A.Z. Fibrinogen and fibrin: biochemistry and pathophysiology // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* – 1986. – Vol.6., №2. – P. 97-146.
130. Carrico T.J., Mehrhof A.I.Jr., Cohen I.K. Biology of wound healing // *Surg. Clin. North Am.* – 1984. – №4. – P. 721-733.
131. Cerfolio R.J. The incidence, etiology, and prevention of postresectional bronchopleural fistula // *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2001. – Vol. 13, № 1. – P. 3-7.
132. Coleridge H.M., Coleridge J.C. Neural regulation of bronchial blood flow // *Respir. Physiol.* – 1994. – Vol. 98, №1. – P. 1-13.
133. de Boer W.J., Mehta D.M., Timens W., Hoekstra H.J. The short and long term effects of intraoperative electron beam radiotherapy (IORT) on thoracic organs after pneumonectomy an experimental study in the canine model // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1999. – Vol. 45, №2. – P. 501-506.

134. Dean R.T., Thomas S.M., Vince G., Wolff S.P. Oxidation induced proteolysis and its possible restriction by some secondary protein modifications // *Biomed. Biochim. Acta.* – 1986. – Vol. 45, №11-12. – P. 1563-1573.
135. Deschamps C., Bernard A., Nichols F.C., et al. Empyema and bronchopleural fistula after pneumonectomy: factors affecting incidence // *Ann. Thorac. Surg.* – 2001. – Vol. 72, № 1. – P. 243-247.
136. Dziedzic D., Orłowski T.M., Jakimiuk R. Experimental study of the effects of different stapling devices in healing of the mechanically sutured bronchial stump // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2000. – Vol. 17, № 2. – P. 111-116.
137. Ebisui C., Tsujinaka T., Morimoto T. et al. Interleukin-6 induces proteolysis by activating intracellular proteases (cathepsins B and L, proteasome) in C2C12 myotubes // *Clin. Sci. (Colch.)* . – 1995. – Vol. 89, №4. – P. 431-439.
138. Emerit J., Klein J.M., Coutellier A., Congy F. Radicaux libres et peroxydation lipidique en biologie cellulaire: perspectives physio-pathologiques // *Pathol. Biol.* – 1991. – Vol. 39, №4. – P. 316-327.
139. Esmon C.T., Fukudome K., Mather T. et al. Inflammation, sepsis, and coagulation // *Haematologica.* – 1999. – Vol. 84, №3. – P. 254-259.
140. Evans D.M., McAree K., Guyton D.P., et al. Dose dependency and wound healing aspects of the use of tissue plasminogen activator in the prevention of intra-abdominal adhesions // *Am. J. Surg.* – 1993. – Vol. 165, №2. – P. 229-232.
141. Fahimi H., Casselman F., Mariani M.A., et al. Wedge carinal resection for closure of the main bronchus after pneumonectomy // *Ann. Thorac. Surg.* – 2000. – Vol. 70, № 3. – P. 987-989.
142. Fisseler-Eckhoff A., Rothstein D., Müller K.M. Neovascularization in hyperplastic, metaplastic and potentially preneoplastic lesions of the bronchial mucosa // *Virchows. Arch.* – 1996. – Vol. 429, №2-3. – P. 95-100.
143. Francis C.W., Marder V.J. Physiologic regulation and pathologic disorders of fibrinolysis // *Hum. Pathol.* – 1987. – Vol. 18, №3. – P. 263-274.

144. Frangogiannis N.G., Youker K.A., Rossen R.D. et al. Cytokines and the microcirculation in ischemia and reperfusion // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 1998. – Vol. 30, №12. – P. 2567-2576.
145. Fritz H., Jochum M., Geiger R. et al. Granulocyte proteinases as mediators of unspecific proteolysis in inflammation // *Folia. Histochem. Cytobiol.* – 1986. – Vol. 24, №2. – P. 99-115.
146. Fujimoto T., Zaboura G., Fechner S., et al. Completion pneumonectomy: current indications, complications, and results // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2001. – Vol. 21, № 3. – P. 484-490.
147. Gabay C., Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 340, №6. – P. 448-454.
148. Gibson T.L., Cohen P. Inflammation-related neutrophil proteases, cathepsin G and elastase, function as insulin-like growth factor binding protein proteases // *Growth. Horm. IGF Res.* – 1999. – Vol. 9, №4. – P. 241-253.
149. Haraguchi S., Koizumi K., Gomibuchi M. et al. Analysis of risk factors for development of bronchopleural fistula after pneumonectomy for lung cancer // *Nippon. Kyobu. Geka. Gakkai. Zasshi.* – 1996. – Vol. 44, №10. – P. 1835-1839.
150. Hofer H.P., Kukovetz E., Egger G. et al. Polymorphonuclear leucocyte migration response in uneventful wound healing following trauma surgery. A contribution to the search for objectifiable criteria in wound healing monitoring // *Arch. Orthop. Trauma. Surg.* – 1994. – Vol. 113, №3. – P. 170-173.
151. Hollaus P.H., Lax F., el-Nashef B.B., et al. Natural history of bronchopleural fistula after pneumonectomy: a review of 96 cases // *Ann. Thorac. Surg.* – 1997. – Vol. 63, №5. – P. 1391-1396.
152. Hollaus P.H., Wilfing G., Wurnig P.N., Pridun N.S. Risk factors for the development of postoperative complication after bronhial sleeve resection for malignancy: a univariate and multivariate analysis // *Ann. Thorac. Surg.* – 2003 . – Vol. 75, №3. – P. 966-972.

153. Holmdahl L., Eriksson E., al-Jabreen M., Risberg B. Fibrinolysis in human peritoneum during operation // *Surgery*. – 1996. – Vol. 119, №6. – P. 701-705.
154. Holmdahl L., Falkenberg M., Ivarsson M.L., Risberg B. Plasminogen activators and inhibitors in peritoneal tissue // *APMIS*. – 1997. – Vol. 105, №1. – P. 25-30.
155. Holmdahl L., Risberg B., Beck D.E., et al. Adhesions: pathogenesis and prevention // *Eur. J. Surg. Suppl.* – 1997. – №5. – P. 56-62.
156. Hua C.C., Chang L.C., Chen Y.C., Chang S.C. Proinflammatory cytokines and fibrinolytic enzymes in tuberculous and malignant pleural effusions // *Chest*. – 1999. – Vol. 116, №5. – P. 1292-1296.
157. Hubaut J.J., Baron O., Al Habash O., et al. Closure of the bronchial stump by manual suture and incidence of bronchopleural fistula in a series of 209 pneumonectomies for lung cancer // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 1999. – Vol. 16, №4. – P. 418-423.
158. Hunt T.K. Vascular factors govern healing in chronic wounds // *Prog. Clin. Biol. Res.* – 1991. – №5. – P. 1-17.
159. Ichinose Y., Kato H., Koike T., et al. Overall survival and local recurrence of 406 completely resected stage IIIa-N2 non-small cell lung cancer patients: questionnaire survey of the Japan Clinical Oncology Group to plan for clinical trials // *Lung Cancer*. – 2001. – Vol. 34, № 1. – P. 29-36.
160. Idell S. Coagulation, fibrinolysis and fibrin deposition in acute lung injury // *Crit. Care. Med.* – 2003. – Vol. 31, №4. – P.213-220.
161. Idell S. Extravascular coagulation and fibrin deposition in acute lung injury // *New Horiz.* – 1994. – Vol. 2, №4. – P. 566-574.
162. Idell S., Kumar A., Zwieb C., et al. Effects of TGF-beta and TNF-alpha on procoagulant and fibrinolytic pathways of human tracheal epithelial cells // *Am. J. Physiol.* – 1994. – Vol. 267, №6. – P. 693-703.

163. Iioka S., Nezu K., Tojo T., et al. Comparison of various methods to close the stump of the main bronchus after pneumonectomy // *Nippon. Kyobu. Geka. Gakkai. Zasshi.* – 1993. – Vol. 41, №12. – C. 2333-2340.
164. Inui K., Takahashi Y., Hasegawa S., et al. Effect of preoperative irradiation on wound healing after bronchial anastomosis in mongrel dogs // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1993. – Vol. 106, №6. – P. 1059-1064.
165. Inui K., Wada H., Yokomise H., et al. Evaluation of a bronchial anastomosis by laser Doppler velocimetry // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1990. – Vol. 99. – №4. – P. 614-619.
166. Iversen L.H., Thomsen G.H., Thorlacius-Ussing O. Systemic coagulation activation and anastomotic leakage after colorectal cancer surgery // *Dis. Colon. Rectum.* – 1999. – Vol. 42, №1. – P. 56-65.
167. Jagels M.A., Daffern P.J., Zuraw B.L., Hugli T.E. Mechanisms and regulation of polymorphonuclear leukocyte and eosinophil adherence to human airway epithelial cells // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* – 1999. – Vol. 21, №3. – P. 418-427.
168. James L.P. Cytopathology of mesenchymal repair // *Diagn. Cytopathol.* – 1985. – Vol. 1, №2. – P. 91-104.
169. Jones D.R., Stiles B.M., Denlinger C.E., et al. Pulmonary segmentectomy: results and complications // *Ann. Thorac. Surg.* – 2003. – Vol. 76, №2. – P. 348-349.
170. Jonsson K., Jensen J.A., Goodson W.H., et al. Tissue oxygenation, anemia, and perfusion in relation to wound healing in surgical patients // *Ann. Surg.* – 1991. – Vol. 214, №5. – P. 605-613.
171. Kanellos I., Kavouni A., Zaraboukas T., et al. Influence of intraperitoneal 5-fluorouracil plus folinic acid on the healing of colonic anastomoses in rats // *Eur. Surg. Res.* – 1996. – Vol. 28, №5. – P. 374-379.

172. Kanellos I., Odisseos C., Kazantzidou D., et al. Effect of early versus delayed postoperative injection of 5-fluorouracil plus interferon-alpha on colonic healing // *Eur. Surg. Res.* – 1998. – Vol. 30, №6. – P. 414-418.
173. Kawashima O., Kamiyoshihara M., Sakata S., et al. Comparison of two automatic staplers for closing the bronchial stump after pulmonary resection // *Scand. Cardiovasc. J.* – 2000. – Vol. 34, № 1. – P. 87-89.
174. Kecskés L., Bători G., Gehér P., Kiss B. The value of Asamura-Naruke type main bronchus stump closure and pleuro-pericardial flap covering by own method to avoid broncho-pleural fistula (BPF) // *Acta Chir. Hung.* – 1999. – Vol. 38, №1. – P. 71-73.
175. Kemper P., Köhler D. Current value of intrapleural fibrinolysis in the treatment of exudative fibrinous pleural effusions in pleural empyema and hemothorax // *Pneumologie.* – 1999. – Vol. 53, №8. - P. 373-384.
176. Kim I.G., Park S.Y. Requirement of intact human ceruloplasmin for the glutathione-linked peroxidase activity // *FEBS Lett.* – 1998. – Vol. 437, №3. – P. 293-296.
177. Kinnula V.L., Yankaskas J.R., Chang L., et al. Primary and immortalized (BEAS 2B) human bronchial epithelial cells have significant antioxidative capacity in vitro // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* – 1994. – Vol. 11, №5. – P. 568-576.
178. Klepetko W., Taghavi S., Pereszlenyi A., et al. Impact of different coverage techniques on incidence of postpneumonectomy stump fistula // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 1999. – Vol. 15, №6. – P. 758-763.
179. Korpela A., Aarnio P., Taskinen E., et al. Healing of bronchial allografts in pigs // *Scand. Cardiovasc. J.* – 2000. – Vol. 34, № 4. – P. 433-437.
180. Kretzschmar M., Pfeiffer L., Schmidt C., Schirrmeister W. Plasma levels of glutathione, alpha-tocopherol and lipid peroxides in polytraumatized patients; evidence for a stimulating effect of TNF alpha on glutathione synthesis // *Exp. Toxicol. Pathol.* – 1998. – Vol. 50, №4-6. – P. 477-483.

181. Krishnadasan B., Sherbin V.L., Vallieres E., Karmy-Jones R. Surgical management of lung gangrene // *Can. Respir. J.* – 2000. – Vol. 7, № 5. – P. 401-404.
182. Kurita M. The effects of bacterial infection in bronchial stump healing and the usefulness of the mechanical stapling device // *Nippon Geka Gakkai Zasshi.* – 1994. – Vol. 95, №1. – P. 21-29.
183. Lai H.S., Chen Y., Chang K.J., Chen W.J. Tissue plasminogen activator reduces intraperitoneal adhesion after intestinal resection in rats // *J. Formos. Med. Assoc.* – 1998. – Vol. 97, №5. – P. 323-327.
184. Lanevski A., Kramer J.W., Greene S.A., Meyers K.M. Fibrinolytic activity in dogs after surgically induced trauma // *Am. J. Vet. Res.* – 1996. – V. 57, №8. – P. 1137-1140.
185. Lapinski M., Skokowski J., Jadczyk E., et al. Application of mechanical and manual sutures enclosing the bronchus // *Rocz. Akad. Med. Bialymst.* – 2000. – Vol. 45. – P. 240-245.
186. Lardinois D., Horsch A., Krueger T., et al. Mediastinal reinforcement after induction therapy and pneumonectomy: comparison of intercostal muscle versus diaphragm flaps // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2002. – Vol. 21, № 1. – P. 74-78.
187. Laserna Martinez E., Rodriguez Panadero F. Fibrinolysis in pleural effusion // *Arch. Bronconeumol.* – 2000. – Vol.36, №1. – P 41-46.
188. Levi M., Shultz M.J., Rijneveld A.W., van der Poll T. Bronhoalveolar coagulation and fibrinolysis in endotoxemia and pneumonia // *Crit. Care. Med.* – 2003. – Vol. 31, №4. – P.238-242.
189. Lijnen H.R., Collen D. Mechanisms of physiological fibrinolysis // *Baillieres. Clin. Haematol.* – 1995. – Vol. 8, №2. – P. 277-290.
190. Lopez Pujol J., Alvarez Kindelan A., Algar Algar J., et al. Perioperative morbimortality in pneumonectomy. Analysis of risk factors // *Arch. Bronconeumol.* – 2000. – Vol. 36, № 5. – P. 251-256.

191. Lorimier S., Gillery P., Hornebeck W., et al. Tissue origin and extracellular matrix control neutral proteinase activity in human fibroblast three-dimensional cultures // *J. Cell. Physiol.* – 1996. – Vol. 168, №1. – P. 188-198.
192. Loscalzo J. The macrophage and fibrinolysis // *Semin. Thromb. Hemost.* – 1996. – Vol. 22, №6. – P. 503-506.
193. Lundberg C., Lebel L., Gerdin B. The inflammatory reaction in healing wounds: the role of polymorphonuclear leucocytes // *Int. J. Tissue React.* – 1984. – №6. – P. 477-483.
194. Macchiarini P., Wain J., Almy S., Darteville P. Experimental and clinical evaluation of a new synthetic, absorbable sealant to reduce air leaks in thoracic operations // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1999. – Vol.117, №4. – P. 751-758.
195. Martin A. The use of antioxidants in healing // *Dermatol. Surg.* – 1996. – Vol. 22, №2. – P. 156-160.
196. Martinet Y., Menard O., Vaillant P., et al. Cytokines in human lung fibrosis // *Arch. Toxicol. Suppl.* – 1996. – Vol. 18. – P. 127-139.
197. Mateo R.B., Reichner J.S., Albina J.E. Interleukin-6 activity in wounds // *Am. J. Physiol.* – 1994. – Vol. 266, №6. – P.1840-1844.
198. Mawatari T., Watanabe T., Takahashi N., et al. Bronchial stump reinforcement in right pneumonectomy with fascia lata and gelatin resorcin formalin (GRF) glue: case report // *Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2001. – Vol. 7, № 3. – P. 159-161.
199. McDaniel D.N., Ash K., Lord J., Newman J., Zukowski M. Accelerated laser resurfacing wound healing using a triad of topical antioxidants // *Dermatol. Surg.* – 1998. – Vol. 24, №6. – P. 661-664.
200. Meyer N.A., Muller M.J., Herndon D.N. Nutrient support of the healing wound // *New Horiz.* – 1994. – Vol. 2, №2. – P. 202-214.
201. Mimuro J. Type 1 plasminogen activator inhibitor: its role in biological reactions // *Rinsho. Ketsueki.* – 1991. – Vol. 32, №5. – P. 487-489.

202. Mio T., Liu X.D., Adachi Y., et al. Human bronchial epithelial cells modulate collagen gel contraction by fibroblasts // *Am. J. Physiol.* – 1998. – Vol. 274, №1. – P. 119-126.
203. Mylonas C., Kouretas D. Lipid peroxidation and tissue damage // *In Vivo.* – 1999. – Vol. 13, №3. – P. 295-309.
204. Nakstad B., Lyberg T., Skjonsberg O.H., Boye N.P. Local activation of the coagulation and fibrinolysis systems in lung disease // *Thromb. Res.* – 1990. – Vol. 57, №6. – P. 827-838.
205. Nambu Y., Tamamura H., Ohguchi M., et al. Bronchial arterial hemodynamics after thoracic irradiation therapy in lung cancer patients // *Nihon. Kyobu. Shikkan. Gakkai. Zasshi.* – 1994. – Vol. 32, №7. – P. 644-649.
206. Nesheim M. Trombin and fibrinolysis. // *Chest.* – 2003. – V. 124. – №3. – P. 33-39.
207. Neuhof H., Seeger W., Wolf H.R. Generation of mediators by limited proteolysis during blood coagulation and fibrinolysis--its pathogenetic role in the adult respiratory distress syndrome (ARDS) // *Resuscitation.* – 1986. – Vol. 14. – №1-2. – P. 23-32.
208. Nielsen L.G. Diagnostic potential of phosphoenolpyruvate carboxykinase and gamma-glutamyl transpeptidase activity // *Am. J. Med. Tehnol.* – 1987. – Vol. 44. – P. 279-285.
209. Norris S.O., Provo B., Stotts N.A. Physiology of wound healing and risk factors that impede the healing process // *AACN Clin. Issues. Crit. Care Nurs.* – 1990. – №3. – P. 545-552.
210. Nguyen H., Paut J., Honod J., Nguyen V. Bilan de sept annes de structure automatique en chirurgie pulmonarie // *J. Chir (Paris).* – 1985. – Vol. 122, №3. – P. 187-191.
211. Owen C.A., Campbell E.J. The cell biology of leukocyte-mediated proteolysis // *J. Leukoc. Biol.* – 1999. - Vol. 65, №2. – P. 137-150.

212. Ozdemir O., Emri S., Karakoca Y., et al. Fibrinolytic system in plasma and pleural fluid in malignant pleural mesotheliom // *Thromb. Res.* – 1996. – Vol. 84, №2. - P. 121-128.
213. Patston P.A., Roodi N., Schifferli J.A., et al. Reactivity of alpha 1-antitrypsin mutants against proteolytic enzymes of the kallikrein-kinin, complement, and fibrinolytic systems // *J. Biol. Chem.* – 1990. – Vol. 265, №18. – P. 10786-10791.
214. Pearse D.B., Wagner E.M. Role of the bronchial circulation in ischemia-reperfusion lung injury // *J. Appl. Physiol.* – 1994 – Vol. 76, №1. – P. 259-265.
215. Perelman M.I., Strelzov V.P. Surgery for pulmonary tuberculosis // *World J. Surg.* – 1997. – Vol. 21, №5 – P. 457-467.
216. Pin I., Godard P. Mechanisms of bronchial hyperreactivity: role of airway inflammation and atopy // *Rev. Mal. Respir.* – 1994. – Vol. 11, №2. – P. 111-122.
217. Pinsker K.L., Veith F.J., Kamholz S.L. et al. Influence of bronchial circulation and corticosteroid therapy on bronchial anastomotic healing // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1984. – №3. – P. 439-444.
218. Poloskuhin V.V. Ultrastructural study of the destructive and repair processes in pulmonary inflammation and following endobronchial laser therapy // *Virchows Arch.* – 1999. – Vol. 435, №1. – P. 13-19.
219. Pomerantz B.J., Cleveland J.C. Jr., Olson H.K., Pomerantz M. Pulmonary resection for multi-drug resistant tuberculosis // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2001. – Vol. 121, № 3. – P. 448-453.
220. Porhanov V., Poliakov I., Kononenko V. et al. Surgical treatment of short stump bronchial fistula // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2000. – Vol. 17, № 1. – P. 2-7.
221. Rae D., Porter J., Beechey-Newman N., et al. Type 1 phospholipase A2 propeptide in acute lung injury // *Lancet.* – 1994. – Vol. 344, №8. – P. 1472-1473.
222. Ranger W.R., Halpin D., Sawhney A.S., et al. Pneumostasis of experimental air leaks with a new photopolymerized synthetic tissue sealant // *Am. Surg.* – 1997. – Vol. 63, №9. – P. 788-795.

223. Rapala K. The effect of tumor necrosis factor-alpha on wound healing. An experimental study // *Ann. Chir. Gynaecol. Suppl.* – 1996. – Vol. 211. – P. 51-53.
224. Regnard J.F., Icard P., Deneuille M., et al. Lung resection after high doses of mediastinal radiotherapy (sixty grays or more). Reinforcement of bronchial healing with thoracic muscle flaps in nine cases // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1994. – Vol. 107, №2. – P. 607-610.
225. Reiner A.P., Bell W.R. The fibrinolytic system in man // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* – 1994. – №1. – P 33-81.
226. Römisch J., Schяuler E., Pяques E.P., Heimbürger N. Hemostasis, fibrinolysis, proteolysis: interaction with inflammatory reactions // *Behring. Inst. Mitt.* – 1990. – Vol. 86. - P. 129-145.
227. Ruf W., Riewald M. Tissue factor-dependent coagulation protease signaling in acute lung injury // *Crit. Care. Med.* – 2003. – Vol. 31, №4. – P.231-237.
228. Russel J.A. Genetics of coagulation factors in acute lung injury // *Crit. Care. Med.* – 2003. – Vol. 31, №4. – P.243-247.
229. Sahnoun Z., Jamoussi K., Zeghal K.M. Free radicals and antioxidants: physiology, human pathology and therapeutic aspects (part II). Radicaux libres et anti-oxydants: physiologie, pathologie humaine et aspects therapeutiques // *Therapie.* – 1998. – Vol.53, №4. – P. 315-339.
230. Salo D.C., Pacifici R.E., Lin S.W., et al. Superoxide dismutase undergoes proteolysis and fragmentation following oxidative modification and inactivation // *J. Biol. Chem.* – 1990. – Vol. 265, №20. – P. 11919-11927.
231. Sayeed-Shah U., Strachan J., Elefteriades J.A. Diaphragm flap for routine prophylactic reinforcement of bronchial stump after pneumonectomy // *Ann. Thorac. Surg.* – 2001. – Vol. 71, № 6. – P. 2081-2083.
232. Schafer B.M., Maier K., Eickhoff U., et al. Plasminogen activation in healing human wounds // *Am. J. Pathol.* – 1994. – Vol. 144, №6. – P. 1269-1280.

233. Schneiderman J., Eguchi Y., Adar R., Sawdey M. Modulation of the fibrinolytic system by major peripheral ischemia // *J. Vasc. Surg.* – 1994. – Vol. 19, №3. – P. 516-524.
234. Seifried E. The fibrinolytic system and its activators // *Z. Gesamte. Inn. Med.* – 1993. – Vol. 48, №6-7. – P. 272-282.
235. Senel O., Cetinkale O., Ozbay G., et al. Oxygen free radicals impair wound healing in ischemic rat skin // *Ann. Plast. Surg.* – 1997. – Vol. 39, №5. – P. 516-523.
236. Sensaki K., Arai T., Tanaka S. Laser patch welding: experimental study for application to endoscopic closure of bronchopleural fistula, a preliminary report. // *Lasers Surg. Med.* – 1995. – Vol. 16, №1. – P. 24-33.
237. Shukla A., Rasik A.M., Dhawan B.N. Asiaticoside-induced elevation of antioxidant levels in healing wounds // *Phytother. Res.* – 1999. – Vol. 13, №1. – P. 50-54.
238. Sirbu H., Busch T., Aleksic I., et al. // Bronchopleural fistula in the surgery of non-small cell lung cancer: incidence, risk factors, and management // *Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2001. – Vol. 7, № 6. – P. 330-336.
239. Sköld M. The bronchial epithelium - more than a mechanical protection. The role of bronchial epithelial cells in defective healing has been determined // *Lakartidningen.* – 1999. – Vol. 96, №4. – P. 4423-4425.
240. Smiell J., Widmann W.D. Bronchopleural fistulas after pneumonectomy. A problem with surgical stapling. // *Chest.* – 1987. – Vol. 92, №6. – P. 1056-1060.
241. Sonobe M., Nakagawa M., Ichinose M., et al. Analysis of risk factors in bronchopleural fistula after pulmonary resection for primary lung cancer // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2000. – Vol. 18, № 5. – P. 519-523.
242. Sorensen J.V. Levels of fibrinolytic activators and inhibitors in plasma after severe trauma // *Blood. Coagul. Fibrinolysis.* – 1994. – Vol. 5, №1. – P. 43-49.
243. Tani K., Ogushi F., Kido H. et al. Chymase is a potent chemoattractant for human monocytes and neutrophils // *J. Leukoc. Biol.* – 2000. – №4. – P. 585-589.

244. Tetley T.D. New perspectives on basic mechanisms in lung disease. Proteinase imbalance: its role in lung disease // *Thorax*. – 1993. – Vol.48, №5. – P. 560-565.
245. Thompson W.D., Harvey J.A., Kazmi M.A., Stout A.J. Fibrinolysis and angiogenesis in wound healing // *J. Patol.* – 1991. – Vol. 165, № 4. – P. 311-318.
246. Toms A.P., Tasker A.D., Flower C.D. Intervention in the pleura // *Eur. J. Radiol.* – 2000. – Vol. 34, №2. - P. 119-132.
247. Tsuchihashi S., Yasuoka S., Terao T., et al. Fibrinogenolytic activity of a novel trypsin-like enzyme found in human airways // *Nihon. Kyobu. Shikkan. Gakkai. Zasshi.* – 1997. – Vol. 35, №1. – P. 49-55.
248. Urban T., Hurbain I., Urban M., et al. Oxidants and antioxidants. Biological effects and therapeutic perspectives // *Ann. Chir.* – 1995. – Vol. 49, №5. – P. 427-434.
249. van der Velden V.H., Naber B.A., Wierenga-Wolf A.F., et al. Interleukin 4 receptors on human bronchial epithelial cells. An in vivo and in vitro analysis of expression and function // *Cytokine*. – 1998. – №10. – P. 803-813.
250. van Hinsbergh V.W. Impact of endothelial activation on fibrinolysis and local proteolysis in tissue repair // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 1992. – № 4. – P. 151-162.
251. van Hinsbergh V.W., Kooistra T., Emeis J.J., Koolwijk P. Regulation of plasminogen activator production by endothelial cells: role in fibrinolysis and local proteolysis // *Int. J. Radiat. Biol.* – 1991. – Vol. 60, №1-2. – P. 261-272.
252. Van Schil P.E., Van Meerbeeck J.P. Early bronchopleural fistula after lung resection // *Monaldi. Arch. Chest. Dis.* – 1996. – Vol. 51, №5. – P. 421-423.
253. Vapaatalo H. Free radicals and anti-inflammatory drugs. // *Med. Biol.* – 1986. – Vol. 64, №1. – P. 1-7.
254. Varoli F., Sonnino D., Bonfioli C., et al. False radiographic appearance of a right bronchial stump following extended right pneumonectomy // *J. Thorac. Imaging.* – 1999. – Vol. 14, № 4. – P. 312-315.

255. Venkatesan N., Chandrakasan G. Modulation of cyclophosphamide-induced early lung injury by curcumin, an anti-inflammatory antioxidant // *Mol. Cell. Biochem.* – 1995. – Vol. 142, №1. – P. 79-87.
256. Watson A.M., Warren G., Howard G., et al. Activities of conjugating and antioxidant enzymes following endotoxin exposure // *J. Biochem. Mol. Toxicol.* – 1999. – Vol.13, №2. – P. 63-69.
257. Wertz H., Wagner B., Hasse J., et al. Experimental gluing of the bronchial stump after pneumonectomy in rats // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 1997. – Vol. 12, №1. – P. 88-91.
258. Whitney J.D. The influence of tissue oxygen and perfusion on wound healing // *AACN Clin. Issues. Cri. Care Nurs.* – 1990. – №3. – P. 578-584.
259. Whitney J.D., Heitkemper M.M. Modifying perfusion, nutrition, and stress to promote wound healing in patients with acute wounds // *Heart Lung.* – 1999. – Vol. 28, №2. – P. 123-133.
260. Wright C.D., Wain J.C., Mathisen D.J., Grillo H.C. Postpneumonectomy bronchopleural fistula after sutured bronchial closure: incidence, risk factors, and management // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1996. – Vol. 112, №5 – P. 1367-1371.
261. Yamamoto R., Tada H., Kishi A., Tojo T. Effects of preoperative chemotherapy and radiation therapy on human bronchial blood flow // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2000. – Vol. 119, № 5. – P. 939-945.
262. Yoo J.H., Erzurum S.C., Hay J.G., et al. Vulnerability of the human airway epithelium to hyperoxia. Constitutive expression of the catalase gene in human bronchial epithelial cells despite oxidant stress // *J. Clin. Invest.* – 1994. – Vol. 93, №1. – P. 297-302.
263. Yuki Y. Bronchial circulation following sleeve lobectomy and effects of the main residual bronchus length on this parameter // *Nippon. Kyobu. Geka. Gakkai. Zasshi.* – 1995. – Vol. 43, №4. – P. 423-431.

264. Zielinski M., Malejczyk J. Experimental closure of bronchial stump after pneumonectomy with the greater omentum // Pol. Merkuriusz. Lek. – 2001. – Vol. 11, № 6. – P. 323-326.