

ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД
“ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО” МОЗ УКРАЇНИ

На правах рукопису

СВАН Ольга Борисівна

УДК 616.001.18

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

14.03.04 — патологічна фізіологія

Дисертація
на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Науковий керівник:
ГУДИМА Арсен Арсенович
доктор медичних наук, професор

Тернопіль – 2008

ЗМІСТ

стор.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	5
ВСТУП.....	6
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПАТОГЕНЕЗ ХОЛОДОВОЇ ТРАВМИ І МЕТОДИ ЇЇ ЛІКУВАННЯ (огляд літератури).....	12
1.1. Патогенез відморожень і їх системного впливу на організм.....	13
1.2. Вплив стресу і холодової травми на морфо-функціональний стан печінки	20
1.3. Патогенетичне обґрунтування застосування ліофілізованих ксенодермотрансплантатів у хірургічній корекції відморожень.....	26
РОЗДІЛ 2. ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	34
РОЗДІЛ 3. ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ І МОРФОЛОГІЧНИЙ СТАН ПЕЧІНКИ ПІСЛЯ ЛОКАЛЬНОЇ КРІОДЕСТРУКЦІЇ ШКІРИ ТА ЙОГО КОРЕКЦІЇ КСЕНОДЕРМОТРАНСПЛАНТАТАМИ.....	41
3.1. Функціональний стан печінки на 3 добу після кріодеструкції шкіри.....	41
3.2. Функціональний стан печінки на 7 добу після кріодеструкції шкіри.....	46
3.3. Функціональний стан печінки на 14 добу після кріодеструкції шкіри.....	51
3.4. Функціональний стан печінки на 21 добу після кріодеструкції шкіри.....	55

3.5. Функціональний стан печінки на 28 добу після кріодеструкції шкіри.....	60
3.6. Динаміка загоєння рани після кріодеструкції шкіри і застосування ліофілізованих ксенодермотрансплантатів.....	63
3.7. Морфологічний стан печінки після локальної кріодеструкції шкіри та корекції рани ксенодермотрансплантатами.....	68
РОЗДІЛ 4. ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ПЕЧІНКИ ПІСЛЯ ГОСТРОГО ХОЛОДОВОГО СТРЕСУ І ЛОКАЛЬНОЇ КРІОДЕСТРУКЦІЇ ШКІРИ ТА ЙОГО КОРЕКЦІЯ КСЕНОДЕРМОТРАНСПЛАНТАТАМИ.....	79
4.1. Функціональний стан печінки на 3 добу після гострого холодового стресу і кріодеструкції шкіри.....	79
4.2. Функціональний стан печінки на 7 добу після гострого холодового стресу і кріодеструкції шкіри.....	84
4.3. Функціональний стан печінки на 14 добу після гострого холодового стресу і кріодеструкції шкіри.....	89
4.4. Функціональний стан печінки на 21 добу після гострого холодового стресу і кріодеструкції шкіри.....	94
4.5. Функціональний стан печінки на 28 добу після гострого холодового стресу і кріодеструкції шкіри.....	98
4.6. Динаміка загоєння рани після гострого холодового стресу, кріодеструкції шкіри і застосування ліофілізованих ксенодермотрансплантатів.....	102
4.7. Морфологічний стан печінки після локальної кріодеструкції шкіри та корекції рани ксенодермотрансплантатами.....	105
РОЗДІЛ 5. ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ПЕЧІНКИ В УМОВАХ МОДЕЛЮВАННЯ КРІОТРАВМИ ТА ЇЇ ПОЄДНАННЯ З ГОСТРИМ	

ХОЛОДОВИМ СТРЕСОМ.....	113
5.1. Особливості показників жовчоутворюючої функції печінки.....	113
5.2. Динаміка показників жовчовидільної функції печінки.....	123
5.3. Вплив гострого холодового стресу на поглинально-видільну і глікоген-синтезувальну функції печінки.....	130
5.4. Зміни динаміки загоєння рани на суми деструктивних змін у печінці на тлі гострого холодового стресу.....	134
РОЗДІЛ 6. АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	141
ВИСНОВКИ.....	161
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	164
ДОДАТКИ.....	187

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ГГАС	–	гіпоталамо-гіпофізарно-адренокортикальна система;
ГХС	–	гострий холодний стрес;
ПОЛ	–	перекисне окислення ліпідів;
М	–	середня арифметична величина;
m	–	похибка середньої арифметичної;
n	–	число спостережень у групі.

ВСТУП

Актуальність теми. Зростання частоти стихійних лих, аварій і катастроф – актуальна проблема сьогодення. За останні 100 років, як свідчать дані ЮНЕСКО, вони стали причиною загибелі більше як 9 млн чоловік [1, 2].

Вплив екстремальних чинників на організм людини нерідко зумовлює тяжкі травматичні ураження й вимагає патогенетично обґрунтованих методів лікування і профілактики ускладнень [3]. Вагоме значення у патогенезі травматичної хвороби відіграють обмороження і холодний стрес. Комбінація цих видів уражень, їх вплив на стан внутрішніх органів вивчені недостатньо, що ставить серйозні проблеми в комплексному лікуванні тяжкої травми [4, 5].

На сьогодні відомо, що локальна дія наднизьких температур, окрім розвитку запалення і некрозу шкіри, зумовлює системний вплив на організм, викликаючи зміни у внутрішніх органах, у тому числі і в печінці [6]. Існують переконливі докази порушення структурного стану печінки при локальній кріодеструкції шкіри в експерименті [7-9]. Цьому сприяє й неспецифічна відповідь організму в умовах стресу, яка супроводжується накопиченням легкоокиснюваних ліпідів, модифікацією клітинних мембран, надлишковим утворенням вільнорадикальних продуктів, порушенням мікроциркуляції та поступовим виснаження біоантиоксидантів [10-12]. Однак динаміка морфофункціонального стану печінки в умовах холодного стресу і кріодеструкції шкіри вивчена недостатньо.

Дискусійною продовжує залишатися лікувальна тактика стосовно глибоких локальних кріоуражень шкіри. Одним з її напрямків є раннє видалення нежиттєздатних тканин з подальшим місцевим лікуванням ран і проведенням відновних операцій після стихання явищ запалення [13-16].

З метою тимчасового закриття опікових, донорських і скальпованих

ран, трофічних виразок і механічних дефектів шкіри останніми роками широко впроваджуються ліофілізовані ксенотрансплантати шкіри свині [17-18]. Їх ефективність у комплексному лікуванні опечених показана в багатьох роботах [20-26]. Після ранньої некректомії і ксенодермопластики суттєво знижується інтоксикація з вогнища ураження, попереджується розвиток інфекції в ранах, знижується інтенсивність опікової хвороби, швидше відновлюється шкірний покрив [27-34].

Ліофілізовані ксенодермотрансплантати, виготовлені за розробленою технологією в Тернопільському державному медичному університеті імені І.Я. Горбачевського (Бігуняк В.В., 1993), затверджені Державним департаментом МОЗ України (свідоцтво про державну реєстрацію № 1067/2003), що дозволяє застосовувати їх у практичній охороні здоров'я.

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

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедр загальної та оперативної хірургії з топографічною анатомією, травматологією та ортопедією, гістології, цитології та ембріології “Зміни ксенодермотрансплантата при впливі на нього фізичних чинників та ефективність їх використання у хворих з опіковою травмою“ (номер держреєстрації № 0105U004112). Автор є співвиконавцем даної НДР. Тема дисертаційної роботи затверджена вченою радою Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського (протокол № 15 від 15.03.2005 року) та проблемною

комісією МОЗ України “Патологічна фізіологія та імунологія” (протокол № 55 від 22.11.2008 року).

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

Завдання дослідження.

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

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

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

Методи дослідження: функціональні (показники жовчоутворюючої, жовчовидільної, поглинально-видільної та глікогенсинтезувальної функцій

печінки), гістологічні і морфометричні (якісна і кількісна оцінка структурної організації печінки), макроскопічні (визначення площі рани на шкірі), математичні (статистична обробка одержаних даних).

Наукова новизна одержаних результатів. Внаслідок проведених досліджень вперше доведена можливість використання лабораторних білих нелінійних щурів як об'єкта для дослідження лікувальних властивостей ліофілізованих ксенотрансплантатів шкіри свині.

Вперше встановлено, що в умовах локальної кріодеструкції шкіри III ступеня виникає порушення функціонального стану печінки, максимум якого настає на 14 добу експерименту з поступовим відновленням показників до 28 доби. Раннє, через 1 добу, видалення на цьому тлі нежиттєздатної шкіри і накладання ліофілізованих ксенодермотрансплантатів супроводжується позитивним впливом на структурно-функціональну організацію печінки впродовж 3-14 діб після ураження.

На тлі ГХС і локальної кріодеструкції шкіри виникають глибші порушення морфофункціонального стану печінки з максимумом на 7 добу експерименту. Використання в цих умовах ксенодермопластики здійснює позитивний вплив на організм протягом усього терміну спостереження.

Практичне значення одержаних результатів. У роботі розкрито закономірності відповіді організму на локальне кріоураження шкіри в поєднанні з ГХС, а також на доклінічному рівні проведено апробацію і доведено нові лікувальні властивості ліофілізованих ксенодермотрансплантатів в умовах обмороження і ГХС.

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

Результати досліджень впроваджені у наукову роботу Центральної науково-дослідної лабораторії і навчальний процес на кафедрі медицини

катастроф і військової медицини Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського (Додатки А, Б), на кафедрі оперативної хірургії та топографічної анатомії Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова (Додаток В), патологічної фізіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (Додаток Г), госпітальної хірургії медичного факультету Ужгородського національного університету (Додаток Д).

Особистий внесок здобувача. Автор самостійно здійснив розробку основних теоретичних і практичних положень роботи. Самостійно провів літературний і патентний пошуки за темою дисертаційної роботи, опанував методи і виконав експериментальну програму дослідження, здійснив статистичну обробку отриманих результатів, написання розділів дисертаційної роботи та публікацій, разом з керівником сформулював основні наукові положення та висновки. За безпосередньої участі автора виконано усі оперативні втручання на лабораторних тваринах та вивчено жовчоутворюючу, жовчовидільну, поглинально-видільну та глікоген-синтезувальну функції печінки, а також динаміку загоєння рани на шкірі. Самостійно проведено забір матеріалу для гістологічних досліджень. Експериментальна частина роботи виконана на базі Центральної науково-дослідної лабораторії Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського (атестат акредитації серія КДЛ № 001488 від 3.10.2003 р.). Гістологічне дослідження та мікрофото зйомка здійснена на кафедрі патологічної анатомії з секційним курсом та судової медицини Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського.

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

фактичний матеріал автора.

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

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

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПАТОГЕНЕЗ ХОЛОДОВОЇ ТРАВМИ І МЕТОДИ ЇЇ ЛІКУВАННЯ (огляд літератури)

Холодова травма є тяжким ураженням і на сьогоднішній день вважається однією із ключових причин, яка призводить до стійкої інвалідизації або навіть загибелі пацієнтів. Хоча цей вид травми є сезонним і не досить часто спостерігається в середніх широтах, проте за даними деяких авторів відмороження шкіри і прилеглих тканин складають від 14 до 23 випадків на 1000 травмованих. Його наслідки нерідко призводять до утворення ран, некрозу тканин сегментів кінцівок і шкіри обличчя [35-37]. Особливу увагу заслуговують глибокі відмороження кінцівок, оскільки саме в цих випадках залишається високим відсоток інвалідизуючих ампутацій.

В цілому холодова травма зустрічається у всіх частинах нашої планети і у структурі травм мирного часу складає від 1 до 10 %, а серед госпіталізованих у відділення термічної травми уражені холодом складають від 3 до 30 %. Слід зазначити, що в Україні в 2002 і 2003 роках кількість таких хворих збільшилася в два рази в порівнянні з 2001 роком, з них 31 % складають люди без певного місця проживання [38-44].

Головними причинами і факторами ризику холодової травми вважаються: авансований вік, розумова відсталість, алкогольне сп'яніння, автодорожня аварія, черепно-мозкова травма при пограбуванні, заняття зимовими видами спорту, альпінізм. Також трапляються одиничні випадки на виробництві при роботі з холодними речовинами. У структурі постраждалих від холодової травми найбільшу питому вагу (до 30 % випадків) складають хронічні алкоголіки [45-50].

За статистикою серед альпіністів частота відморожень складає 366 випадків на 1000 осіб за рік. Основними причинами відморожень автори вважають невідповідність одяжі умовам навколишнього середовища,

некоректне використання обладнання, відсутність знань як діяти у випадку холодної і суворой погоди [51].

Актуальним питанням холодової травми є і в умовах сучасної війни, під час якої у структурі хірургічної патології відмороження прогноуються в 1-2 % поранених. У холодну пору року їх частота може зрости до 10 % [52, 53].

Корекція холодової травми вважається досить вартісним методом лікування. Так, матеріальні затрати на лікування постраждалих від відморожень у 3 рази переважають вартість лікування загальнохірургічного хворого [54-55]. У той же час незадовільні результати лікування відморожень коливаються від 15 до 50 %. Повна працездатність відновлюється тільки в 59 % постраждалих, які були піддані впливу низьких температур, а ускладнення сягають 63 % випадків [56].

1.1. Патогенез відморожень і їх системного впливу на організм

Клінічні і морфологічні ознаки відморожень дозволили виділити такі періоди перебігу цього патологічного процесу [57, 58]:

- а) дореактивний період, що включає фазу холодової дії і триває до початку розвитку травматичного набряку;
- б) реактивний період, що складається з фаз травматичного набряку й розвитку некрозу тканин і триває до закінчення захворювання.

Саме у реактивному періоді остаточно визначається глибина ураження тканинних структур, у зв'язку з чим виділяють чотири ступені відморожень:

- I ступінь – морфологічні зміни виникають тільки в поверхневих шарах шкіри, як правило, в цьому випадку пацієнти не звертаються за медичною допомогою;
- II ступінь – межа змертвіння шкіри проходить у верхніх відділах сосочково-епітеліального шару;
- III ступінь – некроз дерми і підшкірно-жирової клітковини;

- IV ступінь – некроз шкіри, м'язів, кісток.

Протікання глибоких і обширних відморожень проходить шокову, токсемічну, інфекційно-септичну і репаративну стадії [35, 59].

Найповніше патогенез відморожень відображає нейрогуморальна теорія. Згідно з її даними, пусковими моментами в розвитку відморожень у дореактивному періоді є судинний спазм, який настає в результаті активації симпатико-адреналової системи, деактивації протизгортальної системи крові, що призводить до погіршення реологічних властивостей крові і порушення тканинного дихання за рахунок пригнічення окиснювально-відновних процесів [60-64].

Критична точка пошкодження тканин знаходиться в діапазоні від мінус 4 до мінус 10 °С. Дихання і кровообіг припиняються при температурі тіла 28-24 °С, холодний параліч центру терморегуляції відбувається при 30-31 °С. Проте температура тіла 22-24 °С не є для людини абсолютно смертельною, у ряді випадків за допомогою комплексу реанімаційних заходів вдається відновити його функції і життя [65-67].

У зв'язку з тим, що зниження температури тканин нерівномірне в часі (іззовні до середини і від периферії до центру), а незворотні некротичні процеси починаються після шести годин ішемії, формуються зони ішемії, які розрізняються клінічно і патологоанатомічно. Це чотири зони уражень: тотального некрозу, незворотних дегенеративних процесів, зворотних дегенеративних процесів і висхідних патологічних процесів [68].

Зона тотального некрозу представлена чорними тканинами, які при обмороженні кінцевих фаланг пальців швидко муміфікуються. Зона незворотних дегенеративних процесів знаходиться за крайовою лінією спазму артерій, по якій після зігрівання розвивається демаркація відморожених тканин. Секвеструються не тільки змертвілі, але й пошкоджені тканини. Зона зворотних дегенеративних процесів представлена вираженими проявами порушень мікроциркуляції – посттравматичним набряком аж до розвитку

компартмент-синдрому. Зона висхідних патологічних процесів може охоплювати досить віддалені від некрозів ділянки кінцівки. В основному це ендотеліт, який у кінцівках сприяє розвитку хвороби Бюргера, висхідного невриту і остеопорозу [69].

Тканини спершу пошкоджуються завдяки фактичному утворенню кристалів льоду внутрішньоклітинно і у позаклітинній рідині [70]. Остаточо не з'ясованим залишається механізм ураження клітин при утворенні і рекристалізації внутрішньоклітинного льоду. Автори вважають, що пошкодження клітин зумовлює механічне руйнування клітинних структур кристалами, що ростуть (деформація і розрив цитоплазматичних мембран, порушення міжклітинних контактів, деструкція просторової організації клітин) [71, 72]. Ці процеси у свою чергу залежать від швидкості охолодження, швидкості відігрівання, глибини охолодження, тривалості впливу низьких температур, кількості циклів кріовпливів [70].

Руйнування клітин після локального холодого впливу супроводжується ознаками запалення і некрозу в пошкодженій шкірі. При цьому активуються протеолітичні ферменти, які гідролізують білки постраждалих тканин. Збільшується проникність гістогематичного бар'єру шкіри, що супроводжується виходом у кров продуктів розпаду тканин і призводить до розвитку токсемії [73].

Крім цього, льодяні кристали формуються і в крові, що призводить до сладж-синдрому – прилипанню один до одного формених елементів крові, підвищенню її в'язкості, і, як наслідок, погіршенню перфузії крові через мікросудини, аж до зупинки капілярного кровотоку [74, 75]. Розвивається гіпоксія, вивільняються медіатори запалення [76]. Ці зміни призводять до зростання кількості позаклітинної рідини в тканині, виникає набряк тканин, циркуляційний застій, прогресуючий тромбоз, який в подальшому зумовлює некроз тканин з його розповсюдженням на ділянки, які не піддавалися кристалізаційним ушкодженням [77-79]. Відмічається пригнічення

холінергічної активності і протизгортальної системи крові, що поглиблює кріоспазм і розвиток тромбоутворення з подальшою вторинною альтерацією [80, 81].

Процесам пошкодження тканин сприяє підвищення в крові сумарних катехоламінів, які здійснюють деструктивний вплив на стінки судин, сприяють виходу в циркулюючу кров тканинного тромбопластину з наступною активацією функціональної активності тромбоцитів [35]. Із тромбоцитів при їх агрегації вивільнюється серотонін, який сприяє підвищенню чутливості мікросудин до адреналіну і норадреналіну [73], що посилює звуження артерій і вен, розширення й підвищення проникності капілярів. Крім того, серотонін має властивість пошкоджувати ендотелій, особливо у венулах, що сприяє утворенню тромбоцитарних і лейкоцитарних тромбів [82].

Методом електронної мікроскопії встановлено, що навіть в клітинах шкіри, які не підлягали некрозу, спостерігаються зміни цитоплазматичних структур, які можуть характеризувати пригнічення синтетичних і метаболічних процесів [83, 84].

У роботі [3] показано суттєву роль тромбоксану і простагландинів – метаболітів арахідонової кислоти у патогенезі сукупності відхилень, які відмічаються при відмороженнях. Простагландини і тромбоксани утворюються під впливом фермента циклооксигенази. Простагландини проявляють судиннорозширюючі ефекти, підвищують проникність капілярів, викликаючи еритему і набряк, а пірогени викликають гарячку; потенціюють дію брадикініну, сприяючи розвитку больового синдрому. Тромбоксани в найбільшій кількості утворюються в тромбоцитах, селезінці і легенях, надзвичайно активні як вазоконстриктори, стимулятори агрегації і дегрануляції тромбоцитів з розвитком гіперкоагуляції.

За даними інших авторів, аварійна продукція арахідонової кислоти є посередником прогресуючої шкірної ішемії як при холодних, так і теплових

пошкодженнях. Підтвердженням цьому є висока ефективність від застосування інгібіторів тромбоксану і антипростагландинів, що призводить до істотного збільшення виживання тканин після відмороження [85].

Важливу роль у патогенезі відморожень відводиться балансу між про- і протизапальними цитокінами [86, 87]. Останні вважаються важливою ланкою, яка зв'язує системи імунітету, гемостазу і неспецифічної резистентності. Дослідження вмісту цитокінів у різні періоди відмороження кінцівок III-IV ступеня показало, що вміст фактора некрозу пухлин – α , , інтерлейкінів-1, -4, -8 у крові хворих з відмороженнями кінцівок досягає максимуму в ранньому реактивному періоді (підвищується у 2,3-19,0 разів). Концентрація інтерлейкіну-1 перевищує контрольний рівень у всі періоди відмороження. У ранньому і пізньому реактивному періодах відморожень рівень прозапальних цитокінів у крові, яка відтікає від пошкодженої кінцівки, більший, ніж у венозній крові інтактною кінцівки в 1,2-8,0 разів, а інтерлейкіну-4 – менше в 2-5 разів.

Важливою патогенетичною ланкою ураження холодом є ушкодження нервових елементів. За даними [88] встановлено, що відразу після дії холоду відмічається порушення з боку судинного русла як епіневрію, так і ендоневрію. В епіневрії спостерігається різка констрикція артеріального русла і тотальна венозна дилатація, причому ступінь розширення вен залежить від їх калібру. Найбільш мобільними є вени. Феномен розширення венозного русла розцінюється як здатність до депонування крові, внаслідок чого зменшується венозний відтік, що призводить до своєрідного накопичення тепла і зниження тепловіддачі [89].

Гемокапіляри зменшуються в діаметрі, виникає нерівномірне заповнення їх ін'єкційною масою та еритроцитарні складжі. Більш ніж в два рази зменшується кількість гемокапілярів в одиниці площі, внаслідок зниження числа крупної і середньої їх популяції. Подібні зміни спостерігаються також і при стресових ситуаціях, коли бере участь

симпатоадреналова система, термінальні волокна якої сконцентровані переважно в місцях розміщення судин та гладком'язових елементів, а також усть проток залози, що суттєво впливає на регуляцію мікроциркуляції.

Більшість дослідників відмічають, що основні патологічні процеси у відморожених тканинах розвиваються при їх зовнішньому зігріванні, коли виникає підвищена потреба в кисні, що, разом з відсутністю адекватного кровообігу, призводить до важкої гіпоксії і некробіотичних змін. В цих умовах реперфузовані капіляри з їх пошкодженим ендотелієм сприяють виходу рідини і протеїнів з крові з розвитком набряку і міхурів [74, 77, 90].

Після відігрівання відморожених тканин відбувається часткове відновлення кровотоку. Однак, в подальшому повторно виникає стаз крові, агрегація формених елементів і тромбоутворення [80, 91, 92]. Ці незворотні зміни зумовлені порушенням процесів обміну і подальшим поглибленням деструктивних змін, які відіграють велику роль у формуванні ішемічного некрозу [93-96].

Токсичні продукти метаболізму, які при цьому виникають, зумовлюють системний вплив на організм і сприяють розвитку локальних некротичних змін, порушують подальше відновлення мікроциркуляції і зумовлюють незворотність наслідків реперфузійного синдрому. Тому важливим в лікуванні обморожень є зігрівання “зсередини” за рахунок кровотоку, який би стимулювався медикаментозно [97-99].

За даними окремих авторів, у патогенезі реперфузійного синдрому ключову роль відіграє активація перексидного окислення ліпідів (ПОЛ), зміни мікроелементного складу кісткової тканини і крові [100-101], накопичення у крові ендотоксинів [102].

За даними В.П. Котельнікова [35, 73], у розвитку кріоураження виділяють такі етапи:

- руйнування клітинних мембран, що обумовлено виникненням кристалів льоду під час гіпотермії та відігрівання;

- зневоднення клітин внаслідок формування кристалів льоду, підвищення концентрації електролітів, що має токсичний та летальний вплив на клітини;
- денатурація білків та деструкція клітинних мембран ядер, мітохондрій, лізосом;
- порушення клітинного метаболізму, накопичення токсичних продуктів в летальних концентраціях, виділення медіаторів запалення;
- ішемія та гіпоксія за рахунок порушення тканинного кровообігу в результаті спаджу та тромбоутворення;
- імунологічна реакція внаслідок формування антитіл до замороженої тканини.

Отже, загибель тканин настає як при їх замороженні, так і в подальшому при дії зовнішнього тепла, що призводить до активації обмінних процесів в поверхневих шарах шкіри за відсутності кровотоку в глибокорозташованих тканинах. Все це визначає першочергову увагу відновленню кровотоку по магістральних судинах і відігрівання відмороженої кінцівки зсередини. Крім цього, велике значення в патогенезі холодового ураження мають вторинні розлади мікроциркуляції, пов'язані з розвитком прогресуючого набряку тканин з їх стисканням в кістково-фасціальних футлярах і компресійною ішемією, що супроводжується розвитком мікротромбозів.

Таким чином, холодове ураження шкіри супроводжується сукупністю динамічних відхилень, здатних здійснити системний вплив на організм: активацію протеолітичних ферментів, виділення медіаторів запалення, активацію ПОЛ і вихід токсичних продуктів у системний кровотік на тлі порушення гістогематичного бар'єру у вогнищі ураження, виділення бактеріальних токсинів при розвитку інфекційно-септичної стадії. Джерелом ендотоксикозу є ділянка ураженої холодом шкіри, що націлює на вдосконалення методик локального лікування відморожень і стало

предметом наших досліджень.

1.2. Вплив стресу і холодової травми на морфо-функціональний стан печінки

Загальновідомо, що стрес – неспецифічна реакція організму на дію пошкоджувальних факторів. Суть цієї реакції визначає метаболічна перебудова, спрямована на утворення додаткової кількості енергії, необхідної для нейтралізації пошкоджуючого агента та виживання організму. Комплекс метаболічних змін, які спостерігаються в умовах стресу, знаходиться під нейроендокринним контролем, в якому провідна роль надається гіпоталамо-гіпофізарно-адренокортикальній системі (ГГАС). У своєму розвитку стрес послідовно проходить три стадії: тривоги, резистентності та виснаження. Стадії тривоги та виснаження є катаболічними, тоді як стадія резистентності – анаболічною.

Стадія тривоги відображає гостру неспецифічну реакцію організму на ушкодження. На цій стадії відбувається активація ГГАС, що приводить до мобілізації метаболічних, у першу чергу, вуглеводних джерел енергоутворення. Формування стадії резистентності означає адаптацію організму до тривалої дії ушкоджувального фактора за рахунок переключення енергоутворення на більш економний ліпідний обмін. При цьому знижується напруга ГГАС. Стадія виснаження розвивається по мірі вичерпання резервного фонду організму і характеризується зміною величини всіх показників метаболізму на такі, що є нижчими за норму.

Однією з провідних патогенетичних ланок у реакціях організму на дію стресорного фактора є активація ПОЛ. Оксидативний стрес, що виникає в результаті посилення ПОЛ, є універсальним фактором, який включається в патогенез багатьох захворювань [11].

В умовах стресу після стадії первинної інгібіції ПОЛ, обумовленої

підвищеним виходом у кров з наднирників катехоламінів та кортикостероїдів, які здатні перехоплювати вільні радикали, перш за все супероксидний, в подальшому спостерігається посилення цього процесу. Причинами активації ПОЛ є модифікація клітинних мембран внаслідок накопичення легкоокиснюваних ліпідів; надлишкове утворення радикальних продуктів у результаті порушення мікроциркуляції та дисбалансу станів “гіпоксія-гіпероксія”, поступове виснаження біоантиоксидантів; інгібіція активності супероксиддисмутази радикалами та продуктами ПОЛ; аутоокиснення катехоламінів і генерація ними вільних радикалів [10, 103].

За даними багатьох досліджень, активація ПОЛ при стресі приводить до пошкодження мембран гепатоцитів, пригнічення різних функцій печінки, розвитку гепатиту [104-108].

Відомо, що гострий стрес викликає підвищення в печінці вмісту глікогену на 53 %, а глюкози на 77 %. Активність супероксиддисмутази при цьому збільшувалася більш ніж в 2 рази, а вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ в тканині печінки зростав на 59 % в порівнянні з контролем, що свідчить про підвищення продукції активних метаболітів кисню і проміжних продуктів ПОЛ під впливом стресора. Індуковані стресом зрушення у вмісті глюкози і глікогену в печінці, автори пояснюють одночасним підвищенням рівня катехоламінів, які стимулюють глікогеноліз, і глюкокортикоїдів, які сприяють підтримці адекватного метаболізму при стресі і, зокрема, накопиченню глікогену в печінці [109].

Закономірністю ураження печінки при іммобілізаційному стресі є розвиток в гепатоцитах до кінця стадії тривоги гідропічної (23 %), а потім балонної дистрофії (40 %) з подальшою некротизацією клітин (23 %). Нормальну структуру зберігають лише близько 9 % гепатоцитів. У початковий період стадії резистентності дистрофічні порушення залишаються на попередньому рівні, але об'ємна частка вогнищ некрозу зменшується до 20 %. Через 7 діб спостереження істотно знижуються і

дистрофічні, і некротичні явища [108]. Автори відмічають, що до кінця стадії тривоги синусоїдальні капіляри розширюються, більшість з них (65 %) були повнокровними, в стадію резистентності застійні явища наростали і розповсюджувалися на венозне русло притоку (міжчасточкові вени) і відтоку крові (центральні вени). Зміни в судинному руслі супроводжувалися порушенням обміну глікогену. Застійні явища в печінці стресованих тварин, разом з іншими ушкоджувальними чинниками (накопичення продуктів ПОЛ, катаболічна дія глюкокортикоїдів), знижували здатність гепатоцитів до утилізації глікогену, кількість якого до кінця стадії тривоги і в початковий період стадії резистентності залишалася високою. Ці факти автори пов'язують з розвитком ферментемії при стресі, зниженням активності ферментів глікогенолізу, гліколізу і глікогенсинтетази.

Таким чином, при іммобілізаційному стресі до кінця стадії тривоги альтерація печінки досягає максимуму. Це виявляється розширенням синусоїдальних капілярів і застійними явищами в них, утворенням вогнищ некрозу, унаслідок розпаду частини дистрофічно змінених гепатоцитів, значним руйнуванням сполучнотканинної строми. На початок стадії резистентності деструктивні зміни печінці зменшуються, активізуються відновні процеси, що виражаються в проліферації гепатоцитів, які збереглися, і активному колагеногенезі. Через 7 діб після закінчення іммобілізації сполучнотканинна строма нормалізується, але зберігаються повнокров'я, дрібні вогнища некрозу, клітини з балонною дистрофією, запаси глікогену не відновлюються.

За даними [12] при ГХС у печінці щурів різко знижується вміст мікосомального цитохрому Р-450 – ферменту, який відіграє важливу роль в детоксикації й метаболізмі широкого кола ендогенних сполук та ксенобіотиків. Автори припускають, що причиною зниження рівня цитохрому Р-450 в мікосомах печінки щурів, які зазнали холодового стресу, є посилення ПОЛ. Це зумовлено високою чутливістю ізоферментів

цитохрому P-450 до деструктивної дії ліпідних перекисів як *in vitro*, так і *in vivo* [110, 111].

Висловлене припущення не суперечить сучасним уявленням про провідну роль ГГАС у змінах ферментного спектру після стресових впливів, оскільки підвищені концентрації катехоламінів та глюкокортикоїдів здатні інтенсифікувати ПОЛ у тканинах тварин, що зазнали стресових впливів [112].

Останніми роками показано, що кріодеструкція шкіри викликає значні морфологічні зміни в печінці. Їх інтенсивність залежить від тривалості деструктивного процесу в шкірі [113]. Вже через добу після ураження шкіри холодом в печінковій часточці на тлі судинних порушень виявляються дистрофічні зміни гепатоцитів. Найбільшої інтенсивності вони досягають через 7 діб після ураження. Відмічається порушення балочної будови часточки, гідропічна дистрофія клітин печінки та некроз гепатоцитів навколо центральних вен, значні порушення васкуляризації. На ультраструктурному рівні у відповідь на кріодеструкцію шкіри в гепатоцитах спостерігаються зміни, які свідчать про пошкодження клітинних органел та зниження функцій клітин: внутрішньоклітинне депонування ліпідів у вигляді великих або численних мілких крапель, зменшення кількості гранул глікогену, локальна деструкція органел, виражений набряк клітинного матриксу, парціальні некрози гепатоцитів [114, 115].

Спостерігається гальмування екскреторної функції печінки, на що вказують розширення жовчних капілярів та редукція мікроворсинок на біліарній поверхні гепатоцитів. Через місяць після холодового ураження шкіри спостерігається збільшення вмісту колагенових фібрил у просторах Діссе.

Показано, що після кріодеструкції шкіри виникає комплекс компенсаторно-приспосувальних реакцій, проявами яких є вогнищева гіперплазія фрагментів ендоплазматичної сітки, поява щільних мітохондрій

невеликого розміру та локальна концентрація гранул глікогену.

В роботах І.В. Гунаса з співавт. [116-124] встановлено, що кріодеструкція шкіри площею лише 9-10 % поверхні тіла на глибину включно до підшкірної основи (III ступеня) зумовлює значні відхилення структури печінки лабораторних щурів. Так, через добу після холодowego пошкодження шкіри в печінці виникають явища зернистої дистрофії гепатоцитів, відмічається мозаїчна картина кровонаповнення синусоїдів і крупних судин. На 3 добу в паренхімі з'являються ділянки видимого порушення трабекулярної будови. Через 7 діб спостерігалися максимальні деструктивні і дистрофічні зміни в печінці. У гепатоцитах були виражені явища зернистої і гідропічної дистрофії. Найбільш виражені пошкодження гепатоцитів відмічаються навколо центральних вен. Зрідка видно некрози в проміжній зоні печінкової часточки. Через 14 діб відмічалася помірне порушення трабекулярної будови паренхіми печінки, синусоїди були більш повнокровні. Ділянки некрозів навколо центральних вен і в проміжній зоні часточки проростали множинні синусоїдальні капіляри, явища жирової і гідропічної дистрофії ставали менш вираженими. До 28 доби після кріодеструкції шкіри більшість гепатоцитів була не змінена, порушення трабекулярної будови в печінковій часточці не спостерігалася. Рідко в проміжній зоні часточки зустрічалися дрібні, добре васкуляризовані постнекротичні ділянки, (обмежені острівці сполучної тканини). За даними субмікроскопічного дослідження автори констатують пригнічення біосинтетичної функції гепатоцитів (відмічалася фрагментація гранулярної ендоплазматичної сітки з нерівномірно розташованими і рідкими рибосомами на його мембранах), значні зміни енергетичних процесів (часткова або повна редукція крист мітохондрій, руйнування зовнішньої мембрани, гомогенізація або значне прояснення матриксу), процеси аутолізу в печінкових клітинах (надмірна активація лізосомального апарату, поява множинних вторинних лізосом в різних ділянках цитоплазми гепатоцитів).

Крім цього, кількість глікогену в деструктивно змінених гепатоцитах була значно знижена, на місці його звичайного розташування видно ділянки прояснення цитоплазми. Відмічалася значна вакуолізація цитоплазми гепатоцитів. У ядрах пошкоджених клітин виникали множинні вогнища розрідження нуклеоплазми, скупчення гетерохроматину по периферії ядра, в окремих випадках – руйнування ядерної оболонки і конденсація хроматину (каріопікноз).

В роботах окремих авторів показано, що дані кількісного морфологічного аналізу гепатоцитів на тлі 10 % кріодеструкції шкіри III ступеня були зв'язані з тяжкістю біохімічних порушень [117, 120, 125]. Ряд показників, що свідчили про ПОЛ мембран, їхній гідроліз і зниження активності ферментів позитивно корелювали зі зменшенням фракції мембранних органел, що були виявлені при їх морфометрії.

Подібні відхилення при холодоровому пошкодженні шкіри відмічено й іншими авторами [126-129]. Інші автори роблять висновок про те, що структурні перетворення гепатоцитів внаслідок термічного ушкодження шкіри різного генезу були зумовлені прямою дією цитотоксичних агентів, зокрема продуктів ПОЛ, що порушують цілісність мембранних компонентів клітини [130-132].

Цю думку підтверджують результати досліджень Маєвського О.Є. і співавт. [7-9, 133-135]. Згідно з їхніми даними, профілактичне застосування в умовах 10 % кріодеструкції шкіри III ступеня препарату з антиоксидантними, антигіпоксичними і цитопротекторними властивостями мексидолу вже в перші 3 доби значно зменшувало кількість ділянок печінки з дистрофічно зміненими гепатоцитами, прояви гідропічної дистрофії взагалі не спостерігалися, були відсутні крововиливи в паренхіму печінки та дрібновогнищеві некрози гепатоцитів в проміжних зонах печінкових часточок. Через 7 діб на тлі мексидолу виявляються помірні дистрофічні і некротичні зміни гепатоцитів, проте значно збільшується кількість

гіпертрофованих гепатоцитів із зернистістю в цитоплазмі. Починаючи з 14 доби і до кінця експерименту дистрофічні зміни гепатоцитів (у тому числі і ліпідна дистрофія) практично не відмічалися.

Таким чином, на тлі гострого стресу і локальної кріодеструкції шкіри виникають порушення функціонального і морфологічного стану печінки. Спільною ланкою патогенезу цих уражень є інтенсифікація ПОЛ, яка здійснює прямий цитотоксичний вплив на гепатоцити. Порушення структури гепатоцитів в умовах локальної кріодеструкції шкіри є додатковим свідченням системного впливу ураженої холодом шкіри на організм експериментальних тварин.

1.3. Патогенетичне обґрунтування ліофілізованих ксеродермо-трансплантатів у хірургічній корекції відморожень

На сьогоднішній час можна виділити два основні конкуруючі підходи до хірургічного лікування глибоких відморожень. Перший – це рання некректомія, що виконується в найближчу добу після формування некрозу, з подальшим місцевим лікуванням ран і їх хірургічним закриттям на завершальному етапі [13, 14]. Другий варіант передбачає відносно тривале консервативне лікування до формування демаркаційної лінії і обмеження некротичних тканин з подальшою одномоментною оперативною допомогою, що включає їх видалення і формування кукси кінцівки [136-138].

Всі оперативні втручання в зоні ураження можна розділити на три основні групи: 1) операції, направлені на боротьбу з набряком і здавленням тканин, – фасціотомія і некротомія, які, як правило, виконуються в ранньому реактивному періоді; 2) втручання, під час яких відбувається видалення тканин, що змертвіли (некректомії, ампутації); 3) відновні операції (різні види пластичних операцій для закриття постнекректомічної раневої поверхні і формування придатної для протезування кукси).

Важливим моментом у виборі тактики хірургічного лікування є визначення зони нежиттєздатних тканин. Сучасна медицина володіє широким спектром таких методів, починаючи від динамічної топографічної термометрії, комплексної оцінки мікроциркуляції за допомогою черезшкірної оксигеметрії, лазерної доплерівської флоуметрії і ультразвукової доплерографії судин кінцівок [139-142], закінчуючи радіологічною оцінкою життєздатності тканин [143]. Все це, на думку авторів, дозволить ставити показання до ранньої хірургічної тактики.

Роботами ряду авторів [144, 145] розроблено стандарт лікування відморожень, в який входять першочергові, чергові і відстрочені заходи. Авторами визначена програма проведення консервативно-оперативного комплексу лікувальних заходів при відмороженнях:

- у дореактивному періоді – теплоізолююча пов'язка і спокій відморожених тканин на тлі інфузійної і антикоагуляційної терапії;
- у реактивному періоді – фасціофенестротомії для запобігання компартмент-синдрому, з одного боку, й інфузійна, медикаментозна профілактика реперфузійних ускладнень – з іншого.

Розроблена класифікація оперативних втручань при відмороженнях, що включає ранні і пізні операції. До ранніх належать дренаж, ампутації до 7 діб, а до пізніх – ампутації, реконструктивно-відновні операції.

Весь комплекс оперативних втручань при глибоких відмороженнях автори розглядають у взаємозв'язку з клінічним перебігом патологічного процесу в уражених ділянках шкіри, що визначає активність хірургічної тактики.

Значний інтерес представляють дослідження [13, 14], в яких порівнюються результати хірургічного лікування хворих з глибокими відмороженнями із застосуванням активної і вичікувальної хірургічної тактики. Автори показали, що некротичні зміни в тканинах при глибоких відмороженнях чітко визначалися вже на 3-5-у добу у вигляді вираженого

ціанозу шкіри аж до її почорніння і характеризувалися відсутністю всіх видів чутливості й різким зниженням шкірної температури. При цьому у всіх випадках відмічається дифузний набряк тканин в ділянці ураження, що розповсюджується також і на сусідні життєздатні тканини. Демаркаційна лінія в ці терміни не спостерігалася.

Активна хірургічна тактика полягала у виконанні на першому етапі ранньої некректомії протягом доби з моменту поступлення пацієнта, на другому етапі проводилося місцеве лікування ран до їх очищення і стихання запальних явищ і на третьому – здійснювалося хірургічне закриття ранової поверхні. Вичікувальна тактика полягала в тому, що некректомія проводилася лише після повного обмеження некрозу і формування демаркаційної лінії і завершувалася в більшості випадків одномоментним формуванням кукси.

Результати показали, що протягом 2-3 діб після ранньої некректомії у більшій частини хворих істотно зменшувався набряк тканин, а на 6-7-у добу ранева поверхня починала покриватися дрібнозернистою грануляційною тканиною, що свідчило про активацію репаративних процесів. При вичікувальній тактиці тільки у 18 % хворих відбулися демаркація і муміфікація некротизованих тканин без розвитку ускладнень. У решти пацієнтів виявлялося приєднання мікробної інфекції з вираженим перифокальним запаленням і розвитком вологої гангрені. Саме ця негативна обставина примушувала проводити інтенсивну антибіотикотерапію і віддаляла терміни виконання радикальної операції.

Автори констатують, що при виконанні ранньої некректомії гнійно-некротичні ускладнення склали 21,7 %, при вичікувальній тактиці – в 4 рази більше – 78,4 %. Середній ліжко-день в першій групі становив 29,2, у другій – 40,7.

Таким чином, при глибоких відмороженнях чітко визначається зона некротизованих тканини, що дозволяє проводити ранню некректомію з

подальшим їх місцевим лікуванням і наступним хірургічним закриттям раневої поверхні, що супроводжується більшою ефективністю, ніж вичікувальна тактика.

Останнім часом для місцевого лікування опікових ран, скальпованих ран і трофічних виразок з успіхом використовуються ліофілізовані ксенодермотрансплантати, виготовлені за розробленою технологією в Тернопільському державному медичному університеті імені І.Я. Горбачевського (Бігуняк В.В., 1993), затверджені Державним департаментом МОЗ України (свідоцтво про державну реєстрацію № 1067/2003), що дозволяє їх застосовувати у практичній охороні здоров'я [19, 21, 146].

При тяжких опіках (ША ст.) хворим в строк до 2-3 днів проводять поверхневу некректомію і закивають рану ліофілізованими ксенодермотрансплантатами. Це запобігає розвитку опікової хвороби та пов'язаних з нею ускладнень, прискорює одужання, попереджує формування патологічних рубців. Накладені ксенодермотрансплантати щільно прилягають до рани, що супроводжується покращанням загального стану хворого, значним зниженням, а, в ряді випадків і повною відсутністю больового синдрому, нормалізацією температури тіла [17, 18, 22, 24].

На 6-7 добу після отримання травми спостерігається підсихання ксенодермотрансплантата по краях рани, де вони відторгуються, і під ними настає епітелізація ранової поверхні. В інших ділянках рани ксенодермотрансплантати залишаються щільно фіксованими до прилеглих тканин. При морфологічному дослідженні біоптатів з рани відмічаються значна оксифілія цитоплазми клітин росткового шару епідермісу, каріопікноз і каріолізис, значне порушення міжклітинних зв'язків і десквамація поверхневого шару епітелію. У дермі відзначається розширення багатьох гемокапілярів сосочкового шару, гомогенізація колагенових волокон, що свідчить про активне загоєння рани. На 11-12 доби трансплантати ущільнюються, підсихають з країв і відпадають. Ранова поверхня

вкривається добре розвинутим епітеліальним регенератом [147].

При глибоких опіках (ШБ-IV ст.) використання ранньої некректомії з ксенодермопластикою попереджує прогресуючу інтоксикацію з вогнища ураження і розвиток інфекції в ранах, зменшує больовий синдром, плазмовтрату, створює сприятливі умови для подальшої аутодермопластики [20, 16, 25, 26].

На 3-4 добу після ксенопластики при морфологічному дослідженні біоптатів відмічається проростання гемокапілярів грануляційної тканини в дерму ксенотрансплантата, що забезпечує тимчасове приживлення їх до рани. Під ксенодермотрансплантатами в цей час проходить повноцінне дозрівання грануляційної тканини, в якій спостерігаються клітини гістогенного і гематогенного походження (фібробласти і гістіоцити). Одночасно з формуванням грануляційної тканини проходить більш активний перебіг епітелізації ранової поверхні, при цьому поряд із крайовою епітелізацією спостерігається місцеве розповсюдження епітелію і вигляді широких клітинних розростань із збереженням дериватів шкіри.

Таким чином, при застосування ліофілізованих ксеродермотрансплантатів не потрібно проводити щоденних болючих перев'язок, загоєння рани проходить без нагноєння, немає втрати білків, води та електролітів, що дозволяє скоротити термін перебування на стаціонарному лікуванні на 6-8 діб і знизити вартість лікування.

Останніми роками з'явилися повідомлення про біоактивацію ксенодермотрансплантатів ультрафіолетовим світлом та іншими фізичними чинниками. За цих обставин крім місцевого виникає системний позитивний вплив, який відмічається як в експерименті, так і в клініці. Автори допускають, що через спеціальну обробку ксенодермотрансплантатів можна здійснювати специфічні лікувальні впливи на організм [27-32].

У роботах ряду авторів досліджувався корегувальний вплив ліофілізованих ксенодермотрансплантатів на печінку при опіках ША-Б

ступеня в експерименті [33, 34, 148]. Встановлено, що на тлі ранньої некретомії і ксенодермотрансплантації помітно знижується вміст токсичних продуктів у плазмі крові, зменшується ступінь деструктивних змін і судинних розладів печінкових часточок, активізуються регенераторні процеси у всі терміни спостереження, порівняно із некорегованими тваринами. На 7 добу при ультраструктурному дослідженні на тлі ксенодермопластики відмічається покращення структурної організації синусоїдних гемокапілярів, у часточках печінки менше пошкоджуються плазматичні, ядерні та органоїдні мембрани, активізуються регенераторні процеси та покращуються гістохімічні показники. На 14 і особливо на 21 доби на тлі ксеношкіри завдяки активному перебігу регенераторних процесів спостерігається значне покращення морфофункціонального стану печінки і відносна нормалізація всіх її структурних компонентів. Зменшуються судинні розлади, лейкоцитарна інфільтрація, збільшується число двоядрних гепатоцитів, покращуються морфометричні показники та ядерно-цитоплазматичні співвідношення. Поступово відновлюється вміст глікогену.

Таким чином, застосування ксеношкіри при термічних опіках позитивно впливає на структурний і функціональний стан внутрішніх органів, зокрема печінки. Ці дані вказують на значну вірогідність позитивного ефекту ранньої некретомії і ксенодермотрансплантації й на тлі глибоких відморожень.

Додатковим доказом цього припущення можуть бути результати порівняльних досліджень морфофункціонального стану печінки на тлі опікової травми ША-Б ступеня і кріодеструкції шкіри III ступеня в експерименті [116, 118-120]. Авторами встановлено, що термічне пошкодження шкіри щурів (локальна опікова і холодова травми) супроводжується суттєвими, принципово однотипними, морфологічними і функціональними змінами в печінці експериментальних тварин. Тканинні і клітинні прояви пошкодження печінки після опіку шкіри і кріодії різняться

тільки особливостями часової динаміки, ступенем вираженості і ефективності компенсаторно-приспосувальних процесів.

Автори припускають, що подібна динаміка морфологічних і функціональних показників стану тканини печінки після локального опіку і кріопошкодження дозволяє обговорювати спільність цитологічних механізмів, що лежать в основі розвитку реактивної відповіді печінки і компенсації порушених функцій при обох видах дії.

Ці результати підтверджуються й іншими дослідженнями, в яких встановлено, що зміни ультраструктури гепатоцитів при дії різних за своєю природою пошкоджуючих факторів (інтоксикація, ішемія, аноксія та ін.) носять в основному стереотипний характер [149-152].

Всі ці дані патогенетично обґрунтовують доцільність застосування ксенодермотрансплантації при корекції глибоких відморожень, що практично не вивчено і вимагає спеціального дослідження.

Резюме

Кріоураження у структурі травм мирного часу складає від 1 до 10 %. В Україні щорічно відмічається постійний ріст числа уражених холодом. Вартість лікування постраждалих від відморожень у 3 рази переважають вартість лікування загальнохірургічного хворого, у той же час незадовільні результати лікування відморожень коливаються від 15 до 50 %.

У патогенезі загибелі тканин від дії холоду провідне місце займає процес замороження, проте більшою мірою – вплив у подальшому зовнішнього тепла, що призводить до активації обмінних процесів в поверхневих шарах шкіри за відсутності кровотоку в глибокорозташованих тканинах. При цьому виникає активація протеолітичних ферментів, розвиток токсемії, порушення аж до зупинки капілярного кровотоку, вивільнення медіаторів запалення, прогресуючий тромбоз. Системний вплив на організм здійснюють токсичні продукти, біологічно активні речовини і продукти ПОЛ, які виникають у вогнищі відмороження. Велике значення в патогенезі холододового ураження мають вторинні розлади мікроциркуляції, пов'язані з розвитком прогресуючого набряку тканин з їх здавленням в кістково-

фасціальних футлярах і компресійною ішемією, що супроводжується розвитком мікротромбозів.

На тлі гострого стресу і локальної кріодеструкції шкіри виникають порушення функціонального і морфологічного стану печінки. Спільною ланкою патогенезу цих уражень є інтенсифікація ПОЛ, яке здійснює прямий цитотоксичний вплив на гепатоцити. Порушення структури гепатоцитів в умовах локальної кріодеструкції шкіри є додатковим свідченням системного впливу ураженої холодом шкіри на організм експериментальних тварин.

На сьогоднішній час можна виділити два основні конкуруючі підходи до хірургічного лікування глибоких відморожень. Перший – це рання некректомія, що виконується в найближчу добу після формування некрозу, з подальшим місцевим лікуванням ран і їх хірургічним закриттям на завершаючому етапі. Другий варіант передбачає відносно тривале консервативне лікування до формування демаркаційної лінії і обмеження некротичних тканин з подальшою одномоментною оперативною допомогою, що включає їх видалення і формування кукси кінцівки. При глибоких відмороженнях некротичні зміни в тканинах чітко визначалися вже на 3-5-у добу, що дозволяє застосовувати активну хірургічну тактику – виконувати ранню некректомію в першу добу після поступлення пацієнта з подальшим консервативним і хірургічним лікуванням ранової поверхні. Такий метод у чотири рази знижує вірогідність розвитку гнійно-септичних ускладнень, в 1,5 рази прискорює тривалість одужання пацієнтів.

Останнім часом з успіхом при лікуванні опіків, скальпованих ран і трофічних виразок використовуються ліофілізовані ксеродермо-трансплантати. Їх накладання при глибоких опіках після ранньої некректомії супроводжується вираженим клінічним ефектом. Спільність патогенних відхилень, які виникають при глибоких опіках і відмороженнях дозволяють припустити їх корегувальний вплив і за умов кріодеструкції шкіри, що вимагає спеціального вивчення і спонукало нас до проведення даного дослідження.

РОЗДІЛ 2

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Для реалізації поставленої мети і завдань проведено експериментальні дослідження, в яких використано 146 нелінійних білих щурів-самців масою 170-180 грам. Дослідження відповідали санітарно-гігієнічним нормам та принципам Європейської конвенції із захисту лабораторних тварин [153] та ухвалі Першого національного конгресу з білетики (Київ, 2000). Комісією з питань білетики Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського (протокол № 14 від 18 жовтня 2007 року) порушень морально-етичних норм при проведенні науково-дослідної роботи не виявлено.

Виконано 3 серії експериментів.

У першій серії (20 тварин) проведено апробацію ліофілізованих ксенотрансплантатів шкіри свині виробництва ПМП “Комбустіолог” (Тернопіль, Україна) при механічному дефекті 10 % поверхні шкіри щура. Завдання цього етапу роботи полягало у встановленні можливості використання лабораторних білих щурів як об'єкта для вивчення лікувальної ефективності таких ксенотрансплантатів, оскільки до останнього часу експерименти виконувалися виключно на морських свинках [33, 34, 140, 148].

Під тіопентало-натрієвим знечуленням (60 мг/кг) в умовах асептики і антисептики у тварин на спині викроювали шкірний клапоть розміром 10 % від загальної площі поверхні тіла щура. В дослідній групі дефект шкіри покривали ліофілізованими ксенодермотрансплантатами відповідного розміру, які підшивали до країв рани і додатково покривали стерильною пов'язкою. У контрольній групі на рану накладали стерильну пов'язку. Через

З доби після операції рани вели відкритим способом.

Було встановлено, що в дослідній групі через 5-6 діб відмічалися ознаки приживлення трансплантата, про що свідчила капілярна кровотеча при спробі зняти трансплантат з поверхні рани. Поступово розміри рани зменшувалися й спостерігалось відторгнення трансплантата. На його місці від периферії до центру вросла здорова шкіра. Через 28-30 діб від трансплантата залишалися лише сліди. Візуальних ознак нагноєння рани не відмічалось.

В контрольній групі після зняття пов'язки формувался струп, під яким у більшості випадків відмічалися ознаки нагноєння, що вимагало оперативного зняття елементів струпа для створення відтоку. Через 28-30 діб площа рани так само зменшувалася, проте була істотно більшою, ніж на тлі застосування ксенотрансплантатів.

У дослідній групі протягом експерименту тварини були активнішими, не втрачали у вазі. У контрольній групі на тлі повільного процесу загоєння тварини були в'ялими, втрачали у вазі. Звертає на себе увагу той факт, що у дослідній групі всі тварини вижили, в той час як у контрольній 20 % тварин загинуло.

Таким чином, характер змін шкіри після накладання ксенотрансплантата в лабораторних білих щурів відповідав тим закономірностям, які спостерігаються і в морських свинок [148]. Це дозволило використати білих щурів як об'єкт для вивчення ефективності ліофілізованих ксенодермотрансплантатів при різних станах з дефектом шкірних покривів і було висвітлено на науково-практичних конференціях [154, 155].

У другій серії (66 тварин) виконували кріодеструкцію шкіри і досліджували ефективність ранньої некректомії і ксенодермотрансплантації.

З метою наближення досліджуваної моделі до реальних умов, в яких можливі обмороження, виконали третю серію експериментів (60 тварин) в

якій перед кріодеструкцією у тварин викликали ГХС.

Локальну холодову деструкцію шкіри (близько 10 % від загальної площі поверхні шкіри) виконували в умовах легкого ефірного знечулення за методикою І.В. Гунаса і співавторів (1997 рік) [156] у нашій модифікації. До депільованої ділянки шкіри спини тварини прикладали на шість секунд мідну пластину (площею 28 см²), яка попередньо знаходились в рідкому азоті (t= -196 °С). При цьому площа ушкодження складала 9-10 %.

При цій моделі у щурів розвивалася кріотравма III ступеня з омертвінням всіх шарів шкіри. Відразу після кріообробки, в місцях контакту з холодоагентом, спостерігалось побіління поверхні шкіри, яке зникало через 2-3 хв. На 2-у добу шкіра, що піддавалася кріоохолодженню, була вишневого відтінку з різко окресленими межами, що вказувало на зону некрозу.

ГХС моделювали шляхом розміщення іммобілізованої тварини в холодильну камеру на 2 год при температурі 4 °С [157].

Через 1 добу після кріодеструкції під легким ефірним знечуленням у половини тварин в обох серіях експериментів з дотриманням правил асептики і антисептики видаляли некротизовані тканини шкіри. Одержаний дефект покривали ліофілізованими ксенотрансплантатами виробництва ПМП “Комбустіолог” (м. Тернопіль, Україна) відповідного розміру, який підшивали до країв рани і додатково накладали стерильну пов’язку [26]. У решти тварин некректомію не виконували, на рану накладали стерильну пов’язку. З третьої доби експерименту рани вели відкритим способом. Тварин утримували ізольовано одна від одної. Контрольну групу склали інтактні тварини.

Функціональний стан печінки оцінювали за показниками жовчоутворюючої, жовчовидільної і поглинально-видільної функцій [158] на 3, 7, 14, 21 і 28 доби експерименту [159]. У ці ж періоди фіксували площу раневих дефектів шкіри шляхом прикладання прозорої лінійки, розграфленої 5 × 5 мм. Підраховували кількість повних квадратів, які знаходилися над

поверхнею шкіри.

Визначення жовчовиділення проводили за методикою М.П. Скакуна і А.М. Олійник [160]. Під тіопентало-натрієвим знечуленням у тварин катетеризували загальну жовчну протоку і збирали жовч протягом 1 год.

Доза тіопенталу натрію у цьому експерименті становила 60 мг на кілограм маси. Її величина була встановлена нами у спеціально проведеному дослідженні. Вона викликає наркотичний сон практично у всіх експериментальних тварин і супроводжується мінімальною смертністю [161].

Розташування катетера в загальній жовчній протоці в усіх експериментах стандартизувалося, оскільки, як показали наші попередні дослідження, подразнення проксимальної чи дистальної його частини по-різному впливає на інтенсивність виділення жовчі [162]. Отриманий об'єм жовчі розраховували за годину і на кілограм маси тварини – $\text{мл}\cdot\text{год}^{-1}\cdot\text{кг}^{-1}$.

В отриманій жовчі за методикою Мірошніченко В.П. і співавт. визначали концентрацію сумарних жовчних кислот і холестеролу [163]. Як відомо, ці сполуки синтезуються в мікросомальній системі печінки. Визначення їхньої концентрації в жовчі і швидкості екскреції є одним з вагомих тестів оцінки функціональної активності печінки, зокрема стану біологічних мембран мікросом гепатоцитів [164]. Синтез жовчних кислот відбувається за участю монооксигеназних реакцій. Вони є першою обов'язковою стадією перетворення гідрофобних молекул у полярні водорозчинні сполуки, які виводяться з організму екскреторними органами. Констатується, що ця схема детоксикації є однаковою як для ксенобіотиків, так і для гідрофобних молекул ендogenousного походження, наприклад, холестеролу, що дозволяє за вмістом холатів жовчі оцінювати синтетичну, детоксикаційну і кон'югуючу функції печінки.

Методика визначення сумарних жовчних кислот і холестеролу в жовчі полягає у здатності 0,1 % розчину хлорного заліза в суміші рівних об'ємів льодяної оцтової та концентрованої сірчаних кислот реагувати з цими

сполуками. Внаслідок реакції утворюються продукти з максимальним поглинанням при різних довжинах хвиль: 480 нм – для холестеролу і 385 нм – для жовчних кислот.

Вміст сумарних жовчних кислот і холестеролу виражали у грамах на літр, а також розраховували швидкість їхньої екскреції у міліграмах за годину на кілограм маси тварини ($\text{мг} \cdot \text{год}^{-1} \cdot \text{кг}^{-1}$). Крім цього, оцінювали літогенні властивості жовчі [134] за холато-холестероловим коефіцієнтом:

$$\text{Холато-холестероловий коефіцієнт} = \frac{\text{Холат} + \text{Холестерол}}{\text{Холестерол}}.$$

У жовчі визначали також концентрації загального, прямого і непрямого білірубину за методом Ван ден Берга в модифікації М.П. Скакуна [165]. Їх виражали в мікромолях на літр, а також розраховували швидкість екскреції цих речовин у мікромолях на годину на кілограм маси тварини ($\text{мкмоль} \cdot \text{год}^{-1} \cdot \text{кг}^{-1}$). Крім цього, обчислювали ступінь кон'югації білірубину за формулою:

$$\text{Ступінь кон'югації білірубину (\%)} = \frac{\text{прямий білірубін}}{\text{загальний білірубін}} \cdot 100.$$

Цей показник є інформативним критерієм оцінки стану мембран гладенької ендоплазматичної сітки гепатоцитів, де за допомогою ферменту УДФ-глюкуронілтрансферази відбувається кон'югація непрямого білірубину з глюкуроновою кислотою [165].

Після закінчення збирання жовчі щурам у стегову вену вводили 0,6 % водний розчин бромсульфалеїну із розрахунку 5 мг на кілограм маси тварини. Визначали тривалість зникнення барвника в жовчі. Даний показник відноситься до одного з найчутливіших тестів в оцінці функціонального стану печінки [158].

Тварин умертвляли методом швидкої декапітації, й забирали шматочки печінки з середньої частини центральної частки масою 25 мг для гістологічного дослідження вмісту глікогену. Метод ґрунтується на екстрагуванні глюкози з тканин печінки метанолом. Розчин глікогену в подальшому нагрівають з концентрованою сірчаною кислотою. В цих умовах створюються умови для гідролізу глікогену до глюкози й відбувається кольорова реакція внаслідок взаємодії розчину глюкози з концентрованою сірчаною кислотою. Інтенсивність забарвлення оцінювали на фотоелектроколориметрі при зеленому світлофільтрі й виражали в міліграмах на грам тканин печінки ($\text{мг}\cdot\text{г}^{-1}$) [166]. У ході виконання зазначеної методики, її було вдосконалено шляхом заміни екстрагуючої речовини метанолу на етанол, що здешевило методику й знизило ймовірність токсичного впливу метанолу на організм. Спеціальне порівняльне дослідження показало ідентичні величини рівня глікогену в печінковій тканині, що було оприлюднено на науково-практичній конференції [167].

При гістологічному дослідженні печінки тканину фіксували в 10 % нейтральному формаліні. Після відповідного проведення через розчини етилового спирту різної концентрації досліджувану тканину заливали в парафін. Зрізи забарвлювали гематоксиліном і еозином [168]. Для вивчення препаратів використовували мікроскоп “ЛОМО Биолам И” і систему цифрового виводу зображень гістологічних препаратів. При вивченні морфологічної організації печінки звертали увагу на зміни паренхіми і основних структурних компонентів [169-171].

Отриманий цифровий матеріал був оброблений на персональному комп'ютері методом варіаційної статистики з використанням критерію Стьюдента [172, 173]. Розраховували середні арифметичні величини, середні квадратичні відхилення, похибки середніх арифметичних, а також коефіцієнти варіації. Відмінності між середніми величинами вважали достовірними при вірогідності альтернативної гіпотези не менше як 0,95.

Матеріали розділу знайшли своє відображення в наступних публікаціях [154, 155, 161, 167].

1. Гудима А.А., Сван О.Б. Використання лабораторних білих щурів як об'єкту вивчення лікувальних властивостей ліофілізованих ксенодермотрансплантатів // Матер. підсумкових наук.-практ. конф. “Здобутки клінічної і експериментальної медицини”. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2006. – С. 157-158.

2. Модифікація методу визначення вмісту глікогену в печінці / О. Сван, О. Максимова, Ю. Підгірний, О. Гудима // Матер. 10 міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2006. – С. 196-197.

3. Підгірний В., Сван О., Максимова О. Особливості застосування тіопенталу натрію для знечулення лабораторних білих щурів // Матер. 10 міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2006. – С. 192.

4. Гудима А.А., Сван О.Б. Застосування ліофілізованих ксенодермотрансплантатів при механічних дефектах шкірного покриву в експерименті // Матер. II всеукраїнської науково-практичної конф. з між нар. участю “Політравма – сучасна концепція надання медичної допомоги”. – Київ, 2006. – С. 114-115.

РОЗДІЛ 3

ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ І МОРФОЛОГІЧНИЙ СТАН ПЕЧІНКИ ПІСЛЯ ЛОКАЛЬНОЇ КРІОДЕСТРУКЦІЇ ШКІРИ ТА ЙОГО КОРЕКЦІЇ КСЕНОДЕРМОТРАНСПЛАНТАТАМИ

З метою вивчення морфо-функціонального стану печінки в динаміці після локальної кріодеструкції шкіри проведено дві групи дослідних експериментальних тварин. В першій групі моделювали кріоураження й рану покривали стерильною пов'язкою, у другій – через 24 год після кріодеструкції висікали некротизовану шкіру й рану покривали ліофілізованим ксенодермотрансплантатом, фіксуючи його лігатурами його до країв. В обох дослідних групах з третьої доби рани вели відкритим способом. Вивчення функціонального і морфологічного стану печінки здійснювали на 3, 7, 14, 21 і 28 доби після кріоураження шкіри. Контрольну групу склали інтактні тварини.

3.1. Функціональний стан печінки на 3 добу після кріодеструкції шкіри

Як видно з табл. 3.1, на тлі локальної гіпотермії шкіри при накладанні на рану пов'язки відмічалось істотне зниження концентрації в жовчі загальних жовчних кислот (на 17,8 %, $p < 0,01$). Спостерігалася тенденція до підвищення вмісту холестеролу (на 11,2 %, $p > 0,05$). Внаслідок цього статистично достовірно знижувалося холато-холестеролове співвідношення (на 26,8 %, $p < 0,05$). Рівень загального білірубіну практично не змінювався, проте спостерігалось статистично достовірне зниження концентрації прямого білірубіну (на 24,1 %, $p < 0,05$) і підвищення непрямого (на 39,1 %, $p < 0,01$), що зумовило суттєве зменшення ступеня кон'югації білірубіну (на 19,5 %, $p < 0,01$).

Після проведення ксенодермотрансплантації концентрація загальних

жовчних кислот у жовчі понижувалася тільки (на 12,3 %, $p < 0,05$). Рівень холестеролу в жовчі практично не змінювався, відмічалася тенденція до зниження холато-холестеролового співвідношення (на 19,6 %, $p > 0,05$). Концентрація загального, прямого і непрямого білірубину, а також ступінь кон'югації білірубину істотно не відрізнялися від рівня контрольної групи. Разом з тим відмічалася тенденція до зниження величини прямої фракції, підвищення непрямої, і, як наслідок, зниження ступеня кон'югації білірубину.

Таблиця 3.1

Показники жовчоутворюючої функції печінки після кріодеструкції шкіри та її корекції ліофілізованими ксенодермотрансплантатами на 3 добу експерименту ($M \pm m$)

Показник	Контроль (n=6)	3 доба експерименту		p
		Пов'язка (n=6)	Ксенотранс- плантат (n=6)	
Загальні жовчні кислоти, $г \cdot л^{-1}$	3,650± 0,148	3,000± 0,055**	3,200± 0,132*	>0,05
Холестерол, $г \cdot л^{-1}$	0,294± 0,019	0,327± 0,017	0,299± 0,014	>0,05
Холато- холестероловий коефіцієнт	12,7± 1,0	9,3± 0,4*	10,2± 0,6	>0,05
Загальний білірубін, $мкмоль \cdot л^{-1}$	98,3± 6,4	94,1± 4,3	91,2± 5,3	>0,05
Прямий білірубін, $мкмоль \cdot л^{-1}$	67,6± 5,1	51,3± 3,1*	56,3± 4,1	>0,05
Непрямий білірубін, $мкмоль \cdot л^{-1}$	30,7± 2,3	42,7± 5,3*	35,7± 5,6	>0,05
Ступінь кон'югації білірубину, %	68,6± 1,9	55,2± 4,4**	61,9± 4,8	>0,05
Примітка. Тут і на інших рисунках розділу 3* – достовірність відмінностей показників дослідних і контрольної груп (* – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$); p – достовірність відмінностей між дослідними групами.				

Порівнюючи одержані результати жовчоутворюючої функції, з'ясувалося, що статистично достовірних відмінностей між групами порівняння не було, однак на тлі застосування ксенодермотрансплантата відмічалася тенденція до більших величин концентрацій жовчних кислот, холато-холестеролового співвідношення, прямого білірубину і ступеня кон'югації білірубину, ніж у групі тварин, рану яких покривали стерильною пов'язкою.

Показники жовчовидільної функції печінки наведені в табл. 3.2.

Таблиця 3.2

Показники жовчовидільної функції печінки після кріодеструкції шкіри та її корекції ліофілізованими ксенодермотрансплантатами на 3 добу експерименту ($M \pm m$)

Показник	Контроль	3 доба експерименту		P
		Пов'язка (n=6)	Ксенотрансплантат (n=6)	
Швидкість жовчовиділення, $\text{мл} \cdot \text{год}^{-1} \cdot \text{кг}^{-1}$	2,223± 0,113	1,606± 0,077**	1,821± 0,054**	<0,05
Швидкість екскреції загальних жовчних кислот, $\text{мг} \cdot \text{год}^{-1} \cdot \text{кг}^{-1}$	8,082± 0,431	4,830± 0,284***	5,822± 0,278*	<0,05
Швидкість екскреції холестеролу, $\text{мг} \cdot \text{год}^{-1} \cdot \text{кг}^{-1}$	0,649± 0,041	0,527± 0,039*	0,542± 0,019*	>0,05
Швидкість екскреції загального білірубину, $\text{мкмоль} \cdot \text{год}^{-1} \cdot \text{кг}^{-1}$	215,5± 7,5	150,1± 6,8***	167,5± 11,3*	>0,05
Швидкість екскреції прямого білірубину, $\text{мкмоль} \cdot \text{год}^{-1} \cdot \text{кг}^{-1}$	147,9± 6,5	82,8± 7,4***	102,5± 8,5***	<0,05
Швидкість екскреції непрямого білірубину, $\text{мкмоль} \cdot \text{год}^{-1} \cdot \text{кг}^{-1}$	67,6± 4,6	67,3± 6,8	65,0± 10,7	>0,05

З таблиці видно, що на тлі локальної кріодеструкції шкіри, яку покривали стерильною пов'язкою, швидкість жовчовиділення статистично достовірно знижувалася (на 27,8 %, $p < 0,01$). Так само зменшувалася швидкість екскреції загальних жовчних кислот (на 40,2 %, $p < 0,001$), холестеролу (на 18,8 %, $p < 0,05$), загального білірубину і його прямої фракції (відповідно на 30,3 і 44,0 %, $p < 0,001$). Швидкість екскреції непрямого білірубину практично не змінювалася.

На тлі застосування ліофілізованих ксенодермотрансплантатів порівняно з контрольною групою швидкість жовчовиділення теж знижувалася – на 18,1 % ($p < 0,01$). Зменшувалася швидкість екскреції загальних жовчних кислот (на 28,0 %, $p < 0,05$), холестеролу (на 16,5 %, $p < 0,05$), а також загального білірубину (на 22,3 %, $p < 0,05$) і його прямої фракції (на 30,7 %, $p < 0,001$). Швидкість виділення непрямого білірубину істотно не змінювалася.

Порівнюючи одержані результати жовчовидільної функції, встановлено, що на тлі застосування ксенодермотрансплантатів, порівняно з некорегованими тваринами відмічалася статистично достовірно більша швидкість жовчовиділення (на 13,4 %, $p < 0,05$), швидкість екскреції загальних жовчних кислот (на 21,7 %, $p < 0,05$) та прямого білірубину (на 23,8 %, $p < 0,05$). За іншими показниками статистично достовірних відмінностей не спостерігалось, проте відмічалася тенденція до більших величин швидкостей екскреції холестеролу і загального білірубину у групі, в якій застосовувалася ксеношкіра.

Тривалість елімінації бромсульфалеїну з жовчі у тварин з локальною кріодеструкцією шкіри при застосування пов'язки (рис. 3.1) збільшувалася порівняно з контрольною групою на 40,1 % ($p < 0,001$). Концентрація глікогену у тканині печінки в цих експериментальних умовах зменшувалася на 9,8 % ($p < 0,01$). На тлі застосування ксенодермотрансплантатів, час виділення бромсульфалеїну збільшувався на 37,2 % ($p < 0,001$), а рівень

глікогену в тканині печінки практично не змінювався.

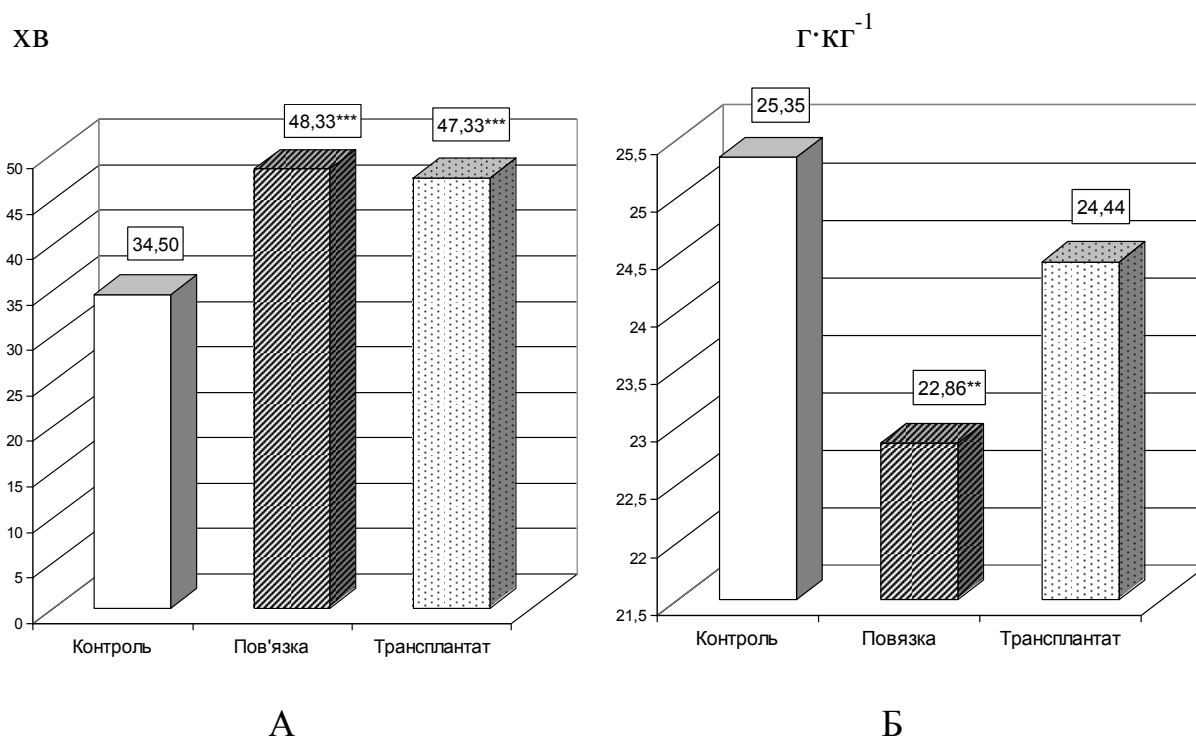


Рис. 3.1 Тривалість виділення бромсульфалеїну з жовчю (А) і вміст глікогену в печінці (Б) після кріодеструкції шкіри та її корекції ліофілізованими ксенодермотрансплантатами на 3 добу експерименту. (Тут і на інших рисунках розділу 3: * – достовірність відмінностей показників дослідних і контрольної груп (* – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$); # – достовірність відмінностей показників першої і другої дослідних груп (# – $p < 0,05$, ## – $p < 0,01$, ### – $p < 0,001$)).

Порівнюючи одержані результати в дослідних групах, можна констатувати, що істотних відмінностей за часом виділення бромсульфалеїну і вмістом глікогену у тканині печінки не виявлено. Спостерігалася тенденція до більшого вмісту глікогену у тканині печінки на тлі виконання ксенодермотрансплантації.

Таким чином, через три доби після локальної кріодеструкції шкіри відмічається істотне порушення функціональної активності печінки за більшістю із досліджуваних показників. Застосування ранньої некректомії і ліофілізованих ксенодермотрансплантатів зменшує інтенсивність порушення

функціонального стану печінки. В цих експериментальних умовах спостерігаються статистично достовірно менші відхилення швидкості жовчовиділення, швидкості екскреції загальних жовчних кислот і прямого білірубіну.

3.2. Функціональний стан печінки на 7 добу після кріодеструкції шкіри

Через 7 діб після кріодеструкції шкіри і застосування пов'язки встановлено (табл. 3.3), що концентрація загальних жовчних кислот у жовчі була на 25,3 % меншою, ніж у контрольній групі ($p < 0,01$). Рівень холестеролу у жовчі істотно не відрізнявся від контрольної величини. Внаслідок цього статистично достовірно зменшувалося холато-холестеролове співвідношення (на 27,6 %, $p < 0,05$). Концентрація загального білірубіну жовчі істотно не відрізнялася між групами порівняння. Проте вміст у жовчі прямого білірубіну виявився на 40,1 % меншим, ніж у контролі ($p < 0,001$). Концентрація непрямого білірубіну, навпаки, виявилася на 36,8 % більшою ($p < 0,05$). Ступінь кон'югації білірубіну понижувався на 31,2 % ($p < 0,001$).

Застосування ліофілізованих ксенодермотрансплантатів на тлі локальної кріодеструкції шкіри супроводжувалося статистично достовірним зниженням концентрацій в жовчі загальних жовчних кислот (на 15,8 %, $p < 0,05$) і прямого білірубіну (на 31,5 %, $p < 0,01$) та підвищенням рівня непрямого білірубіну (на 39,1 %, $p < 0,05$). Ступінь кон'югації білірубіну теж виявився статистично достовірно меншим, ніж у контролі (на 23,9 %, $p < 0,05$). За іншими показниками істотних відмінностей порівняно з контрольною групою не спостерігалось.

Порівнюючи одержані результати в обох дослідних групах, встановлено, що за більшістю показників не було статистично достовірних відмінностей. Хоча спостерігалася тенденція до меншого порушення вмісту

загальних жовчних кислот, прямого білірубіну і ступеню кон'югації білірубіну. Тільки величина холато-холестеролового співвідношення виявилася істотно більшою у групі, в якій застосовували ксенодермотрансплантати, порівняно з аналогічною, в якій на рану накладали тільки пов'язку (на 27,2 %, $p < 0,05$).

Таблиця 3.3

Показники жовчоутворюючої функції печінки після кріодеструкції шкіри та її корекції ліофілізованими ксенодермотрансплантатами на 7 добу експерименту ($M \pm m$)

Показник	Контроль (n=6)	7 доба експерименту		p
		Пов'язка (n=6)	Ксенотранс- плантат (n=6)	
Загальні жовчні кислоти, $г \cdot л^{-1}$	3,650± 0,148	2,725± 0,105**	3,075± 0,149*	>0,05
Холестерол, $г \cdot л^{-1}$	0,294± 0,019	0,300± 0,009	0,268± 0,011	>0,05
Холато- холестероловий коефіцієнт	12,7± 1,0	9,2± 0,6*	11,7± 0,9	<0,05
Загальний білірубін, $мкмоль \cdot л^{-1}$	98,3± 6,4	85,4± 4,5	89,0± 5,2	>0,05
Прямий білірубін, $мкмоль \cdot л^{-1}$	67,6± 5,1	39,9± 3,4***	46,3± 4,2**	>0,05
Непрямий білірубін, $мкмоль \cdot л^{-1}$	30,7± 2,3	42,0± 4,4*	42,7± 4,3*	>0,05
Ступінь кон'югації білірубіну, %	68,6± 1,9	47,2± 4,3***	52,2± 4,1*	>0,05

Як видно з табл. 3.4, показники жовчовидільної функції печінки на 7 добу спостереження після локальної кріодеструкції шкіри і накладання на рану тільки стерильної пов'язки істотно відрізнялися від контрольної групи. Так, швидкості жовчовиділення та екскреції загальних жовчних кислот виявилися статистично достовірно меншими, ніж у контрольній групі (відповідно на 38,2 і 53,5% $p < 0,001$). Так само знижувалися швидкості виділення холестеролу, загального і прямого білірубину (відповідно на 36,5, 45,4 і 59,1 %, $p < 0,001$). Відмічалася тенденція до меншої величини швидкості екскреції непрямого білірубину.

Таблиця 3.4

Показники жовчовидільної функції печінки після кріодеструкції шкіри та її корекції ліофілізованими ксенодермотрансплантатами на 7 добу експерименту (M±m)

Показник	Контроль (n=6)	7 доба експерименту		P
		Пов'язка (n=6)	Ксенотранс- плантат (n=6)	
Швидкість жовчовиділення, $\text{мл} \cdot \text{год}^{-1} \cdot \text{кг}^{-1}$	2,223± 0,113	1,373± 0,087***	1,714± 0,079***	<0,05
Швидкість екскреції загальних жовчних кислот, $\text{мг} \cdot \text{год}^{-1} \cdot \text{кг}^{-1}$	8,082± 0,431	3,757± 0,300***	5,289± 0,411***	<0,05
Швидкість екскреції холестеролу, $\text{мг} \cdot \text{год}^{-1} \cdot \text{кг}^{-1}$	0,649± 0,041	0,412± 0,029***	0,457± 0,018***	>0,05
Швидкість екскреції загального білірубину, $\text{мкмоль} \cdot \text{год}^{-1} \cdot \text{кг}^{-1}$	215,5± 7,5	117,6± 10,3***	153,2± 12,6**	<0,01
Швидкість екскреції прямого білірубину, $\text{мкмоль} \cdot \text{год}^{-1} \cdot \text{кг}^{-1}$	147,9± 6,5	60,5± 6,4***	78,9± 7,0***	<0,05
Швидкість екскреції непрямого білірубину, $\text{мкмоль} \cdot \text{год}^{-1} \cdot \text{кг}^{-1}$	67,6± 4,6	57,1± 6,4	74,2± 9,9	>0,05

На тлі застосування ліофілізований ксенодермотрансплантатів швидкість виділення жовчі теж була зменшеною порівняно з контрольною групою (на 23,2 %, $p < 0,001$). Так само зниженими були швидкості екскреції загальних жовчних кислот, холестеролу (відповідно на 34,5 і 29,6 %, $p < 0,001$), а також загального і прямого білірубину (відповідно на 28,9 %, $p < 0,01$ і 46,6 %, $p < 0,001$). Інтенсивність виділення непрямого білірубину між групами порівняння не відрізнялася, хоч мала тенденцію до збільшення.

Порівнюючи одержані результати між дослідними групами, встановлено, що застосування ксенодермотрансплантатів супроводжувалося вираженим профілактичним впливом на показники жовчовидільної функції. Так, швидкість жовчовиділення була на 24,8 % більшою, ніж у тварин, рани яких покривали стерильними пов'язками ($p < 0,05$), швидкість виділення загальних жовчних кислот – відповідно на 40,8 % ($p < 0,05$), загального білірубину – на 30,3 % ($p < 0,01$), прямого білірубину – на 30,4 % ($p < 0,05$). Відмічалася тенденція до менших порушень інтенсивності екскреції холестеролу.

Виражений профілактичний вплив на функціональну активність печінки на тлі кріодеструкції шкіри і ксенодермотрансплантації відмічався за тривалістю виділення бромсульфалеїну і вмістом глікогену в печінці (рис. 3.2).

З рисунків видно, що на тлі локального кріоураження шкіри і застосування стерильної пов'язки тривалість виділення бромсульфалеїну зростала на 71,0 % ($p < 0,001$). На тлі ксенодермотрансплантації – на 46,9 % ($p < 0,001$). Рівень глікогену в печінці під впливом локальної кріодеструкції шкіри і пов'язки зменшувався на 10,4 % ($p < 0,001$), на тлі ксенотрансплантації – на 5,9 % ($p < 0,01$).

Порівнюючи одержані результати між групами, встановлено, що при застосуванні ксенодермотрансплантації тривалість виділення бромсульфалеїну з жовчю була на 14,1 % меншою, ніж у тварин, яким на

рану накладали тільки пов'язку ($p < 0,001$). Так само меншими були й відхилення у вмісті глікогену в печінці. На тлі ксенодермотрансплантації вміст глікогену в печінці виявився на 10,5 % більшим, ніж у тварин з пов'язкою ($p < 0,05$).

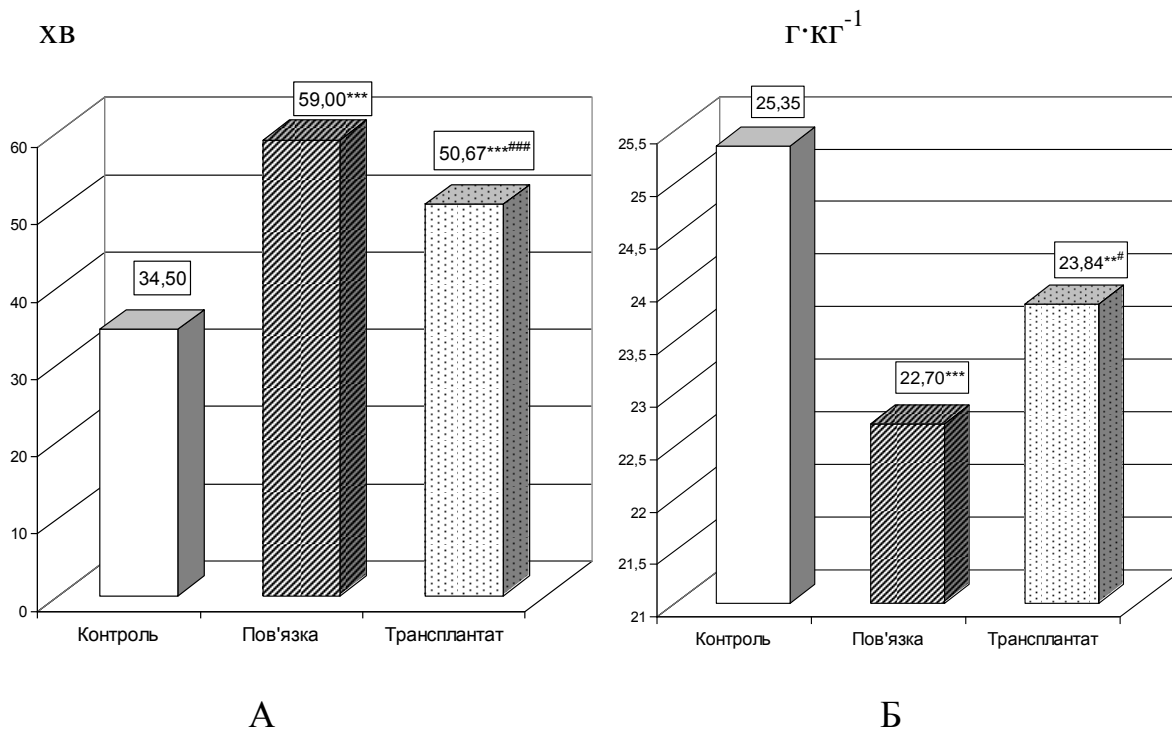


Рис. 3.2. Тривалість виділення бромсульфалеїну з жовчю (А) і вміст глікогену в печінці (Б) після кріодеструкції шкіри та її корекції ліофілізованими ксенодермотрансплантатами на 7 добу експерименту

Таким чином, на 7 добу після локальної кріодеструкції шкіри порушення функціональної активності печінки поглиблювалися. Проте застосування ксенодермотрансплантації суттєво обмежувало порушення жовчовидільної функції печінки, що знайшло своє відображення у статистично достовірно менших відхиленнях швидкості жовчовиділення, інтенсивності екскреції загальних жовчних кислот, загального і прямого білірубіну, холато-холестеролового співвідношення, а також тривалості елімінації з крові бромсульфалеїну та вмісту глікогену в печінці.

3.3. Функціональний стан печінки на 14 добу після кріодеструкції шкіри

На 14 добу експерименту (табл. 3.5) у тварин з локальною кріодеструкцією шкіри, яким не проводили ксенодермотрансплантацію, концентрація загальних жовчних кислот була нижчою порівняно з контрольною групою на 32,9 % ($p < 0,001$).

Таблиця 3.5

Показники жовчоутворюючої функції печінки після кріодеструкції шкіри та її корекції ліофілізованими ксенодермотрансплантатами на 14 добу експерименту ($M \pm m$)

Показник	Контроль (n=6)	14 доба експерименту		p
		Пов'язка (n=6)	Ксенотранс- плантат (n=6)	
Загальні жовчні кислоти, г·л ⁻¹	3,650± 0,148	2,450± 0,074***	2,775± 0,168**	>0,05
Холестерол, г·л ⁻¹	0,294± 0,019	0,282± 0,007	0,284± 0,008	>0,05
Холато- холестероловий коефіцієнт	12,7± 1,0	8,7± 0,3**	9,9± 0,8	>0,05
Загальний білірубін, мкмоль·л ⁻¹	98,3± 6,4	85,4± 5,7	86,9± 3,8	>0,05
Прямий білірубін, мкмоль·л ⁻¹	67,6± 5,1	36,4± 2,9***	44,9± 3,4***	>0,05
Непрямий білірубін, мкмоль·л ⁻¹	30,7± 2,3	49,1± 3,8***	42,0± 4,3*	>0,05
Ступінь кон'югації білірубину, %	68,6± 1,9	42,6± 2,2***	51,9± 4,2***	>0,05

Рівні холестеролу і загального білірубину жовчі істотно не відрізнялися від величини контрольної групи. Холато-холестероловий коефіцієнт ставав на 31,5 % меншим ($p < 0,01$). Вміст прямого білірубину зменшувався на 45,2 % ($p < 0,001$), концентрація непрямого, навпаки, статистично достовірно зростала – на 59,9 % ($p < 0,001$). Ступінь кон'югації білірубину досягав своєї мінімальної величини і на 37,9 % був нижчим від контролю ($p < 0,001$).

На тлі застосування ліофілізованих ксенодермотрансплантатів концентрації загальних жовчних кислот, прямого білірубину та ступінь кон'югації білірубину були статистично достовірно нижчими від контрольних величин (відповідно на 24,0 %, $p < 0,01$; 19,4 %, $p < 0,001$ і 24,3 %, $p < 0,001$). Вміст непрямого білірубину в жовчі у свою чергу перевищував контрольну величину на 36,8 %, ($p < 0,05$). За іншими показниками статистично достовірних відмінностей порівняно з контрольною групою не відмічалось.

Порівнюючи одержані результати між дослідними групами, можна констатувати, що вірогідних відмінностей не спостерігалось, хоча відмічалась тенденція до менших порушень показників жовчоутворення у групі, в якій застосовувалась ксенодермотрансплантація.

У свою чергу показники жовчовидільної функції печінки на тлі локальної кріодеструкції шкіри на 14 добу після початку експерименту досягали своїх максимальних відхилень від контрольної групи (табл. 3.6).

У тварин, яким не проводили ксенодермопластику, швидкість жовчовиділення зменшувалась на 44,7 % ($p < 0,001$), інтенсивність екскреції загальних жовчних кислот – на 62,7 % ($p < 0,001$), холестеролу – на 46,9 % ($p < 0,001$), загального білірубину – на 51,5 % ($p < 0,001$), прямого білірубину – на 70,0 % ($p < 0,001$). Швидкість виділення непрямого білірубину не відрізнялася від контрольної групи.

На тлі ксенодермотрансплантації зазначені показники теж були нижчими від контрольного рівня, проте у меншій мірі. Так, швидкість жовчовиділення була меншою порівняно з контрольною групою лише на

26,7 % ($p < 0,01$), швидкість екскреції загальних жовчних кислот – на 56,5 % ($p < 0,001$), холестеролу – на 29,0 % ($p < 0,001$), загального білірубину – на 24,8 % ($p < 0,001$), прямого білірубину – на 50,7 % ($p < 0,001$). Швидкість екскреції непрямого білірубину істотно не відрізнялася від контрольної групи.

Таблиця 3.6

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

Показник	Контроль (n=6)	14 доба експерименту		P
		Пов'язка (n=6)	Ксенотранс- плантат (n=6)	
Швидкість жовчовиділення, $мл \cdot год^{-1} \cdot кг^{-1}$	2,223± 0,113	1,230± 0,078***	1,630± 0,081**	<0,05
Швидкість екскреції загальних жовчних кислот, $мг \cdot год^{-1} \cdot кг^{-1}$	8,082± 0,431	3,016± 0,219***	4,565± 0,425***	<0,001
Швидкість екскреції холестеролу, $мг \cdot год^{-1} \cdot кг^{-1}$	0,649± 0,042	0,346± 0,020***	0,461± 0,022***	<0,01
Швидкість екскреції загального білірубину, $мкмоль \cdot год^{-1} \cdot кг^{-1}$	215,5± 7,5	104,6± 8,9***	140,4± 3,7***	<0,001
Швидкість екскреції прямого білірубину, $мкмоль \cdot год^{-1} \cdot кг^{-1}$	147,9± 6,5	44,4± 4,0***	72,9± 6,1***	<0,001
Швидкість екскреції непрямого білірубину, $мкмоль \cdot год^{-1} \cdot кг^{-1}$	67,6± 4,6	60,2± 5,8	67,5± 6,1	>0,05

Порівнюючи одержані результати між дослідними групами, було встановлено, що у групі, в якій застосовували ксенодермотрансплантати

швидкість жовчовиділення була більшою від некорегованих тварин на 32,5 % ($p < 0,05$), інтенсивність екскреції загальних жовчних кислот – на 51,4 % ($p < 0,001$), холестеролу – на 34,2 % ($p < 0,001$), прямого білірубину – на 64,2 % ($p < 0,001$). Інтенсивність виділення непрямого білірубину між групами порівняння статистично достовірно не відрізнялася.

Час виділення бромсульфалеїну (рис. 3.3) на тлі кріодеструкції шкіри в середньому зростав до $(60,37 \pm 2,23)$ хв і статистично достовірно відрізнявся від контрольної групи ($p < 0,001$). Після застосування ксенодермотрансплантатів він теж суттєво переважав рівень контрольної групи (на 58,5 %, $p < 0,001$).

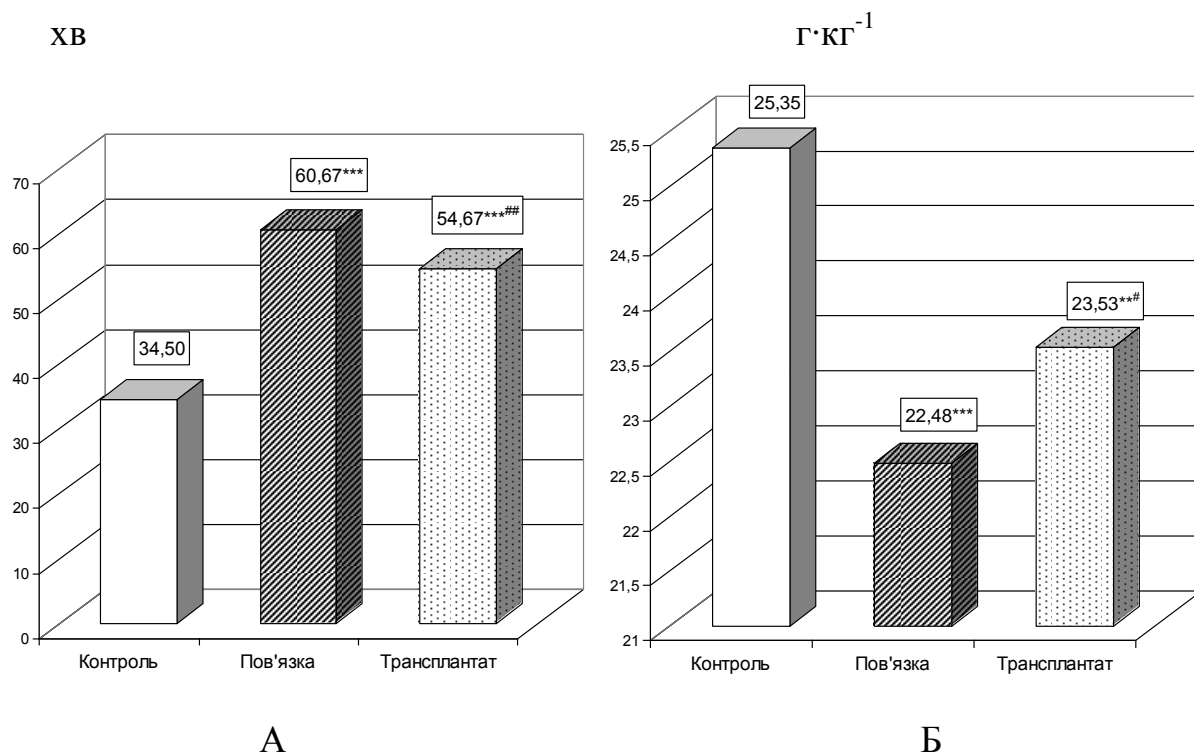


Рис. 3.3. Тривалість виділення бромсульфалеїну з жовчю (А) і вміст глікогену в печінці (Б) після кріодеструкції шкіри та її корекції ліофілізованими ксенодермотрансплантатами на 14 добу експерименту

Вміст глікогену в печінці на тлі локальної кріодеструкції без ксенодермотрансплантації знижувався до $(22,48 \pm 0,19)$ г·л⁻¹, що виявилось статистично достовірно меншим від контрольної групи ($p < 0,001$). На тлі

застосування ліофілізованих ксенодермотрансплантатів вміст глікогену в печінці був меншим, ніж в контролі на 7,2 % ($p < 0,01$).

Порівнюючи одержані результати між дослідними групами, можна констатувати, що тривалість виділення бромсульфалеїну та тлі застосування ксенодермотрансплантатів була на 9,9 % меншою, ніж у групі порівняння ($p < 0,01$), а вміст глікогену, навпаки – на 4,7 % більшим ($p < 0,05$).

Таким чином на 14 добу експерименту досліджувані показники функціональної активності печінки на тлі локальної кріодеструкції шкіри досягали свого мінімального рівня. За цих умов застосування ліофілізованих ксенодермотрансплантатів супроводжувалося вираженим профілактичним впливом за показниками жовчовидільної, поглинально-видільної і глікоген синтезуючої функцій печінки.

3.4. Функціональний стан печінки на 21 добу після кріодеструкції шкіри

На 21 добу після кріодеструкції шкіри у групі тварин, яким не виконували ксенодермопластику, показники жовчоутворюючої функції (табл. 3.7) покращувалися. Відхилення вмісту в жовчі загальних жовчних кислот, прямого білірубину, ступеня кон'югації білірубину було меншим, ніж на 14 добу, проте продовжувало залишатися нижчим, ніж у контролі (відповідно на 26,7 %, $p < 0,01$; на 26,2 %, $p < 0,001$ і на 20,0 %, $p < 0,05$). Вміст холестеролу і загального білірубину не відрізнявся від контрольної величини. Концентрація непрямого білірубину була достовірно більшою (на 44,0; $p < 0,05$), холато-холестеролове співвідношення, навпаки – нижчим (на 26,8 %, $p < 0,05$)

На тлі застосування ліофілізованих ксенодермотрансплантатів вміст загальних жовчних кислот був статистично достовірно меншим від контролю (на 35,6%, $p < 0,001$). Зниженим виявилися й рівні холато-холестеролового коефіцієнта (на 31,5 %, $p < 0,05$), прямого білірубину (на 41,0 %, $p < 0,001$), і

ступінь кон'югації білірубину (на 34,7 %, $p < 0,001$). Вміст непрямого білірубину, навпаки, був істотно більшим ніж у контролі (на 64,8 %, $p < 0,01$). Концентрація холестеролу і загального білірубину порівняно з контрольною групою статистично достовірно не відрізнялася.

Таблиця 3.7

Показники жовчоутворюючої функції печінки після кріодеструкції шкіри та її корекції ліофілізованими ксенодермотрансплантатами на 21 добу експерименту ($M \pm m$)

Показник	Контроль (n=6)	21 доба експерименту		p
		Пов'язка (n=6)	Ксенотранс- плантат (n=6)	
Загальні жовчні кислоти, $г \cdot л^{-1}$	3,650± 0,148	2,675± 0,072**	2,350± 0,074***	<0,01
Холестерол, $г \cdot л^{-1}$	0,294± 0,019	0,289± 0,008	0,274± 0,014	>0,05
Холато- холестероловий коефіцієнт	12,7± 1,0	9,3± 0,4*	8,7± 0,6*	>0,05
Загальний білірубін, $мкмоль \cdot л^{-1}$	98,3± 6,4	94,1± 4,3	90,5± 4,3	>0,05
Прямий білірубін, $мкмоль \cdot л^{-1}$	67,6± 5,1	49,9± 2,6***	39,9± 3,4***	<0,05
Непрямий білірубін, $мкмоль \cdot л^{-1}$	30,7± 2,3	44,2± 6,1*	50,6± 6,2**	>0,05
Ступінь кон'югації білірубину, %	68,6± 1,9	54,9± 4,9*	44,8± 4,9***	>0,05

Порівнюючи одержаний результат між дослідними групами, встановлено, що вміст загальних жовчних кислот у групі, в якій виконувалася ксенодермопластика, виявився на 12,1 % меншим, ніж у групі без корекції ксенодермотрансплантатами ($p < 0,01$), Так само меншим у

корегованих трансплантатами тварин виявився і вміст прямого білірубіну (на 20,0 %, $p < 0,05$). За рештою показників істотних відхилень між групами спостереження не відмічалось, проте виявлено тенденцію до кращих величин досліджуваних показників у групі, в якій ксенодермотрансплантація не проводилася.

Показники жовчовидільної функції теж на 21 добу мали свої особливості (табл. 3.8).

Таблиця 3.8

Показники жовчовидільної функції печінки після кріодеструкції шкіри та її корекції ліофілізованими ксенодермотрансплантатами на 21 добу експерименту ($M \pm m$)

Показник	Контроль (n=6)	21 доба експерименту		P
		Пов'язка (n=6)	Ксенотранс- плантат (n=6)	
Швидкість жовчовиділення, $мл \cdot год^{-1} \cdot кг^{-1}$	2,223± 0,113	1,560± 0,088***	1,501± 0,045***	>0,05
Швидкість екскреції загальних жовчних кислот, $мг \cdot год^{-1} \cdot кг^{-1}$	8,083± 0,431	4,173± 0,266***	3,519± 0,114***	<0,05
Швидкість екскреції холестеролу, $мг \cdot год^{-1} \cdot кг^{-1}$	0,649± 0,041	0,453± 0,035***	0,410± 0,022***	>0,05
Швидкість екскреції загального білірубіну, $мкмоль \cdot год^{-1} \cdot кг^{-1}$	215,5± 7,5	148,1± 13,7***	136,0± 8,3***	>0,05
Швидкість екскреції прямого білірубіну, $мкмоль \cdot год^{-1} \cdot кг^{-1}$	147,9± 6,5	77,6± 5,3***	60,2± 6,2***	>0,05
Швидкість екскреції непрямого білірубіну, $мкмоль \cdot год^{-1} \cdot кг^{-1}$	67,6± 4,6	70,5± 11,5	75,8± 9,7	>0,05

На тлі локальної кріодеструкції шкіри без застосування ксенодермотрансплантатів досліджувані показники жовчовидільної функції печінки статистично достовірно відрізнялись від контрольних величин. Так, величина швидкості жовчовиділення була статистично достовірно нижчою від контролю на 29,8 % ($p < 0,001$), швидкість виділення загальних жовчних кислот – на 48,3 % ($p < 0,001$), холестеролу – на 30,2 % ($p < 0,001$), загального білірубину – на 31,3 % ($p < 0,001$), прямого білірубину – на 47,5 % ($p < 0,001$). Інтенсивність екскреції непрямого білірубину статистично достовірно від контрольної величини не відрізнялася.

На тлі застосування ксенодермопластики швидкість жовчовиділення була на 32,5 % меншою від контрольного рівня ($p < 0,001$), інтенсивність екскреції загальних жовчних кислот – на 56,5 % ($p < 0,001$), холестеролу – на 36,8 % ($p < 0,001$), загального білірубину – на 36,9 % ($p < 0,001$), прямого білірубину – на 59,3 % ($p < 0,001$). Швидкість виділення непрямого білірубину істотно від контрольного рівня не відрізнялася.

Порівнюючи одержані результати між дослідними групами, з'ясувалося, що за більшістю показників статистично достовірних відмінностей між групами порівняння не спостерігалось, за виключенням інтенсивності екскреції загальних жовчних кислот, яка в умовах ксенодермотрансплантації виявилася істотно меншою, ніж без неї – на 15,7 % ($p < 0,05$). Відмічалася тенденція до гірших величин досліджуваних показників на тлі ксенодермотрансплантації.

Як видно з рис. 3.4, на тлі локальної кріодеструкції шкіри без ксенодермотрансплантації час виділення бромсульфалеїну з крові був достовірно більшим, а вміст глікогену в печінці – меншим, ніж у контрольній групі (відповідно на 46,5 і 7,2 %, $p < 0,001$). На тлі ксенодермотрансплантації результат виявився гіршим. Тривалість виділення бромсульфалеїну

перевищувала контрольний рівень на 72,5 % ($p < 0,001$), а вміст глікогену виявився нижчим від контролю на 14,2 % ($p < 0,001$).

Порівнюючи одержані результати між дослідними групами, з'ясувалося, що тривалість виділення бромсульфалеїну істотно переважала у групі тварин, якій виконували ксенодермотрансплантацію (на 17,8 %, $p < 0,001$), а вміст глікогену в печінці, навпаки в цій групі був нижчим ($p < 0,01$).

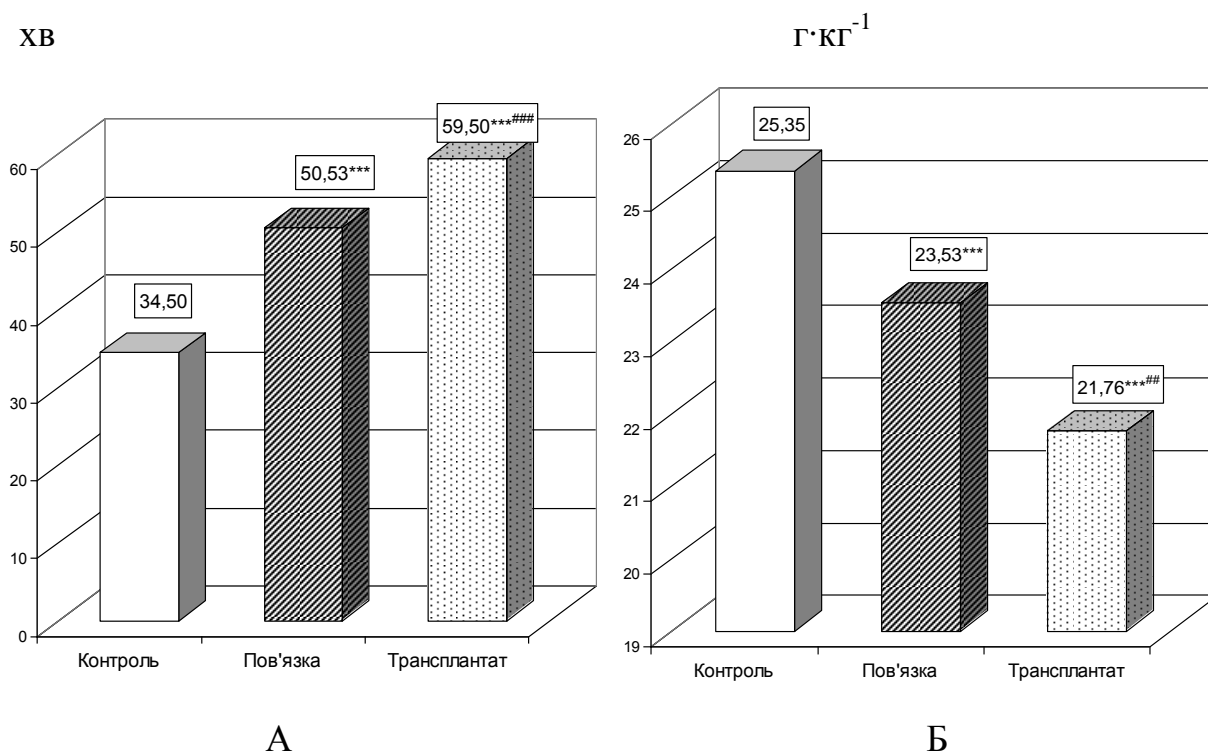


Рис. 3.4. Тривалість виділення бромсульфалеїну з жовчю (А) і вміст глікогену в печінці (Б) після кріодеструкції шкіри та її корекції ліофілізованими ксенодермотрансплантатами на 21 добу експерименту

Таким чином на 21 добу з моменту кріоураження у тварин відмічається покращення досліджуваних показників, хоча більшість з них продовжує залишатися вірогідно відмінними від контрольної групи. Особливістю реагування тварин, яким застосовували ліофілізовані ксенодермотрансплантати було істотне, порівняно з некорегованими тваринами зниження концентрацій загальних жовчних кислот і прямого білірубину в жовчі, вмісту глікогену в печінці, а також швидкості екскреції

загальних жовчних кислот і підвищення часу елімінації з крові бромсульфалеїну.

3.5. Функціональний стан печінки на 28 добу після кріодеструкції шкіри

На 28 добу експерименту відмічається покращення досліджуваних показників жовчоутворюючої функції печінки в обох дослідних групах (табл. 3.9).

Таблиця 3.9

Показники жовчоутворюючої функції печінки після кріодеструкції шкіри та її корекції ліофілізованими ксенодермотрансплантатами на 28 добу експерименту (M±m)

Показник	Контроль (n=6)	28 доба експерименту		p
		Пов'язка (n=6)	Ксенотранс- плантат (n=6)	
Загальні жовчні кислоти, г·л ⁻¹	3,650± 0,148	3,325± 0,196	2,950± 0,114**	>0,05
Холестерол, г·л ⁻¹	0,294± 0,019	0,274± 0,017	0,275± 0,011	>0,05
Холато- холестероловий коефіцієнт	12,7± 1,0	12,5± 1,3	10,8± 0,7	>0,05
Загальний білірубін, мкмоль·л ⁻¹	98,3± 6,4	100,5± 5,1	96,2± 3,4	>0,05
Прямий білірубін, мкмоль·л ⁻¹	67,6± 5,1	62,6± 3,4	56,2± 4,2	>0,05
Непрямий білірубін, мкмоль·л ⁻¹	30,7± 2,3	37,9± 5,5	40,0± 3,0	>0,05
Ступінь кон'югації білірубину, %	68,6± 1,9	62,9± 4,0	58,3± 3,1*	>0,05

З таблиці видно, що всі досліджувані показники жовчоутворюючої функції печінки на тлі кріодеструкції шкіри без ксенодермопластики істотно не відрізнялися від рівня контрольної групи, хоча відмічалася тенденція до зниження вмісту в жовчі загальних жовчних кислот і ступеня кон'югації білірубіну. Після застосування з лікувальною метою ліофілізованих ксенодермотрансплантатів результат був подібним, однак вміст у жовчі загальних жовчних кислот і ступінь кон'югації білірубіну статистично достовірно був нижчим від контрольної групи (на 19,2 %, $p < 0,01$ і 15,0 %, $p < 0,05$).

Порівнюючи групи між собою, не виявлено статистично значущих відмінностей між дослідними групами, хоча на тлі ліофілізованих ксенодермотрансплантатів відмічалася тенденція до нижчих величин більшості з досліджуваних показників.

Аналогічні відхилення відмічалися й за показниками жовчовидільної функції печінки (табл. 3.10). В умовах локальної кріодеструкції шкіри досліджувані показники істотно не відрізнялися від контрольної групи ($p > 0,05$). На тлі застосування ліофілізованих ксенодермотрансплантатів відмічалася аналогічна картина, хоча швидкість виділення загальних жовчних кислот була статистично достовірно нижчою порівняно з контрольною групою (на 23,8 %, $p < 0,01$), більшою виявилася швидкість екскреції непрямого білірубіну (на 22,2 %, $p < 0,05$).

Порівнюючи дослідні групи між собою, можна констатувати, що істотних відмінностей за показниками жовчовидільної функції не відмічалася, хоча спостерігалася тенденція до гірших величин на тлі ксенодермопластики.

Тривалість виділення бромсульфалеїну з жовчю в обох дослідних групах (рис. 3.5) була найнижчою в порівнянні з попередніми термінами спостереження, проте не досягала рівня контрольних величин і статистично

достовірно була більшою: без ксенодермопластики – на 15,0 % ($p < 0,05$), на тлі ксенодермопластики – на 28,5 % ($p < 0,01$).

Таблиця 3.10

Показники жовчовидільної функції печінки після кріодеструкції шкіри та її корекції ліофілізованими ксенодермотрансплантатами на 28 добу експерименту ($M \pm m$)

Показник	Контроль	28 доба експерименту		P
		Пов'язка (n=6)	Ксенотрансплантат (n=6)	
Швидкість жовчовиділення, $\text{мл} \cdot \text{год}^{-1} \cdot \text{кг}^{-1}$	2,223± 0,113	2,180± 0,105	2,087± 0,066	>0,05
Швидкість екскреції загальних жовчних кислот, $\text{мг} \cdot \text{год}^{-1} \cdot \text{кг}^{-1}$	8,082± 0,431	7,250± 0,465	6,156± 0,304**	>0,05
Швидкість екскреції холестеролу, $\text{мг} \cdot \text{год}^{-1} \cdot \text{кг}^{-1}$	0,649± 0,041	0,602± 0,053	0,571± 0,018	>0,05
Швидкість екскреції загального білірубіну, $\text{мкмоль} \cdot \text{год}^{-1} \cdot \text{кг}^{-1}$	215,5± 7,5	221,0± 18,7	201,1± 10,9	>0,05
Швидкість екскреції прямого білірубіну, $\text{мкмоль} \cdot \text{год}^{-1} \cdot \text{кг}^{-1}$	147,9± 6,5	135,8± 7,3	118,6± 12,3	>0,05
Швидкість екскреції непрямого білірубіну, $\text{мкмоль} \cdot \text{год}^{-1} \cdot \text{кг}^{-1}$	67,6± 4,6	85,2± 15,9	82,6± 4,3*	>0,05

У свою чергу вміст глікогену в печінці на тлі локальної кріодеструкції шкіри без ксенодермопластики нормалізувався (рис. 3.5). Після застосування ліофілізованих ксенодермотрансплантатів рівень глікогену в печінці був на 5,1 % меншим, ніж у контрольній групі ($p < 0,05$), проте статистично достовірно не відрізнявся від некорегованих тварин.

Таким чином, на 28 добу після локального кріоураження шкіри відмічається нормалізація більшості показників функціональної активності у групі тварин, якій ксенодермопластику не виконували, за виключенням

тривалості виділення бромсульфалеїну, яка продовжувала бути статистично достовірно більшою.

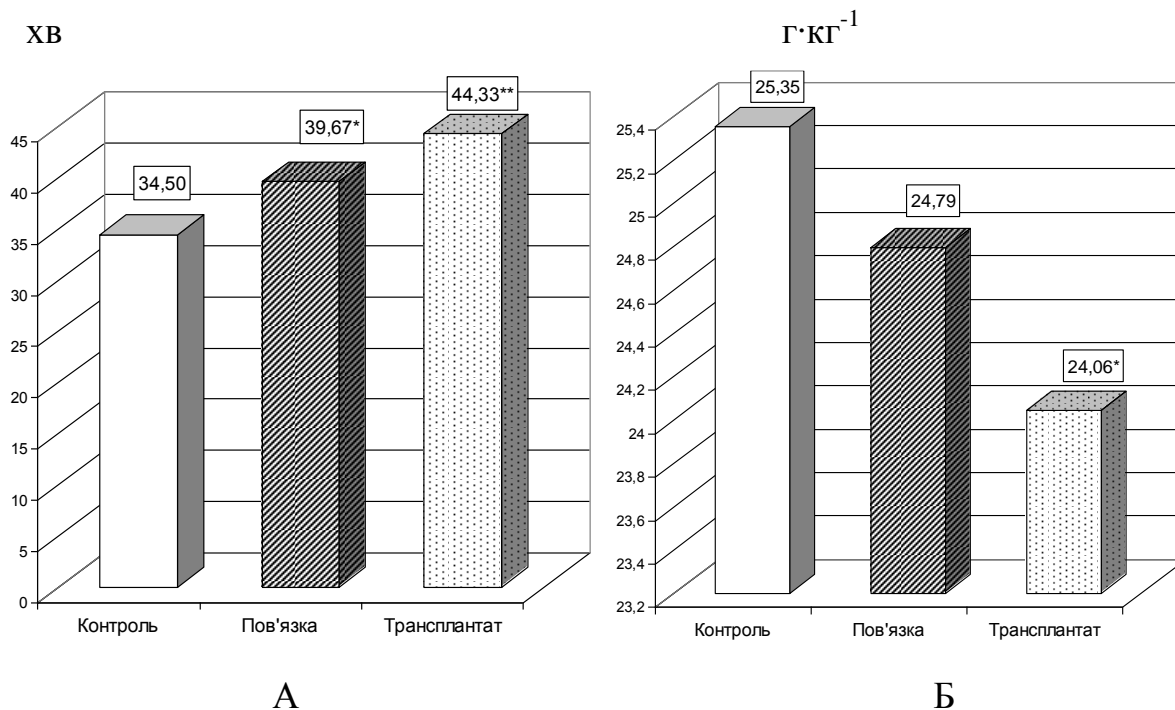


Рис. 3.5. Тривалість виділення бромсульфалеїну з жовчю (А) і вміст глікогену в печінці (Б) після кріодеструкції шкіри та її корекції ліофілізованими ксенодермотрансплантатами на 28 добу експерименту

На тлі ксенодермопластики досліджувані показники теж покращувалися, проте вміст загальних жовчних кислот, ступінь кон'югації білірубіну, швидкість екскреції загальних жовчних кислот і непрямого білірубіну, а також тривалість виділення бромсульфалеїну і вміст глікогену в печінці не досягали контрольного рівня. Незважаючи на це, істотних відмінностей досліджуваних показників між дослідними групами не спостерігалось.

3.6. Динаміка загоєння рани після кріодеструкції шкіри і застосування ліофілізованих ксенодермотрансплантатів

Загоєння ран в умовах кріодеструкції шкіри мало свої особливості. На 2-у добу шкіра, що піддавалася кріоохолодженню, була багрового відтінку з

різко окресленими межами, що вказувало на зону некрозу. До 7-14 доби у тварин, яким не проводилася ксенодермопластика утворювався струп, відмічалися ознаки нагноєння рани (рис. 3.6)



Рис. 3.6. Поверхня рани після кріодеструкції шкіри у тварин, яким не виконували ксенодермопластику (7 доба)

До 21 доби явища запалення зменшувалися. Від периферії до центру інтенсивно вросла здорова шкіра (рис. 3.7). Ознаки нагноєння у більшості тварин зникали.



Рис. 3.7. Поверхня рани після кріодеструкції шкіри у тварин, яким не виконували ксенодермопластику (21 доба)

До 28 доби струп переважно відпадав, рана суттєво зменшувалася в розмірах (рис. 3.8), відмічалися залишки елементів струпа.

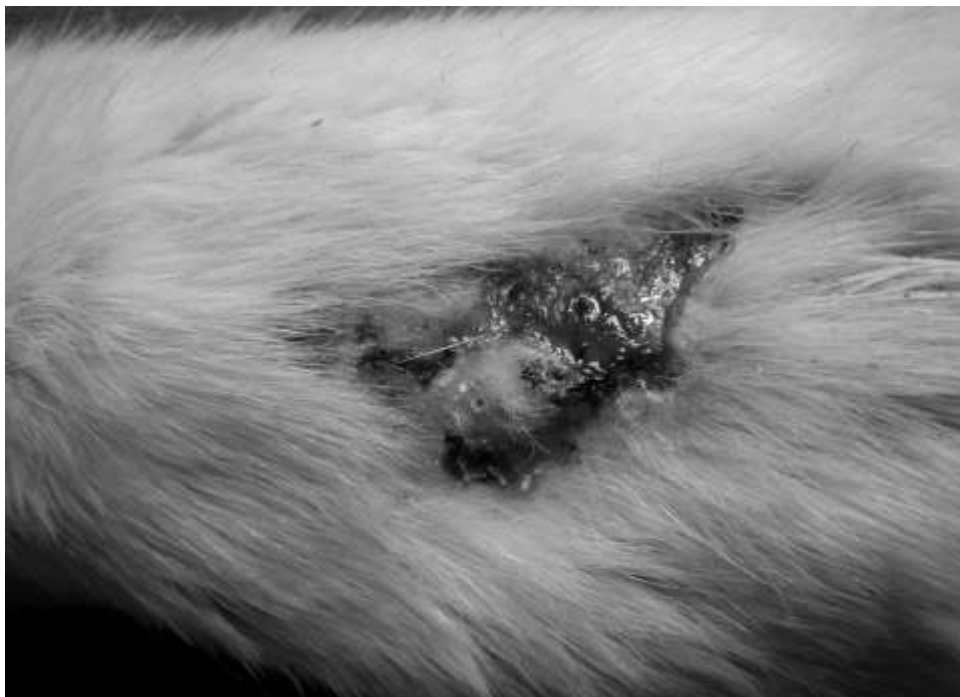


Рис. 3.8. Поверхня рани після кріодеструкції шкіри в некорегованих тварин (28 доба)

На тлі виконання ранньої некректомії і накладання ліофілізованих ксенодермотрансплантатів явища запалення були менш виражені. Ознаки нагноєння рани не відмічалися. На цьому добу відмічалось зменшення площі рани, за рахунок вrostання шкіри з периферії (рис. 3.9, а).

Ксенодермотрансплантат по мірі зменшення площі рани зморщувався, на складках руйнувався. Однак активних ознак запалення не відмічалось.

На 14 добу рана ще більше зменшувалася в розмірах, а трансплантат починав відторгатися. До 21 доби в рані залишалися його сліди. Однак відмічалися ознаки запалення, з'являлися серозні виділення з рани, інтенсивність зменшення рани в площі дещо зменшувалася (рис. 3.10).

До 28 доби рана істотно зменшувалася в розмірах. Її місце виповнювали шкіра (рис. 3.11).

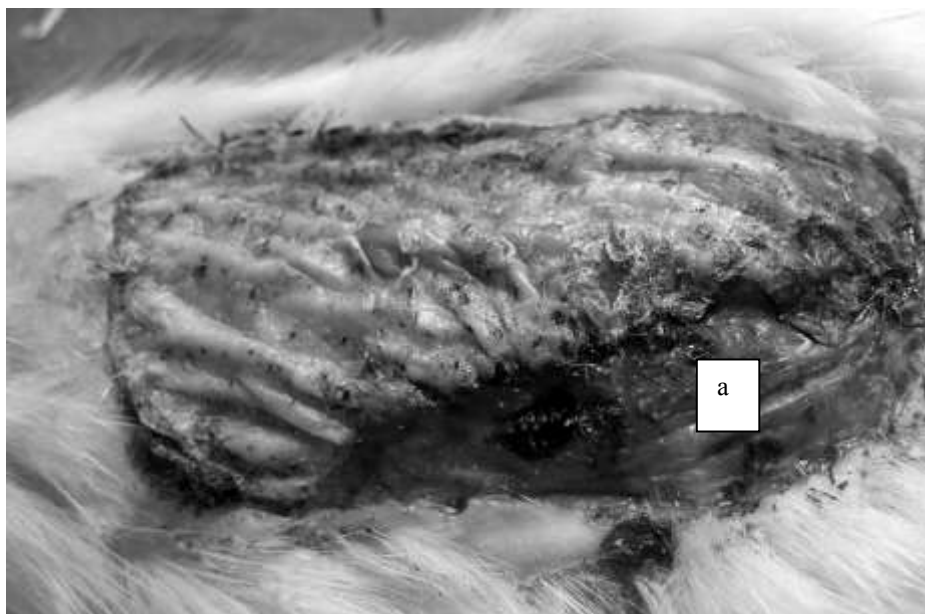


Рис. 3.9. Поверхня рани після кріодеструкції шкіри і накладання ліофілізованого ксенодермотрансплантата (7 доба):

а – зона вrostання здорової шкіри

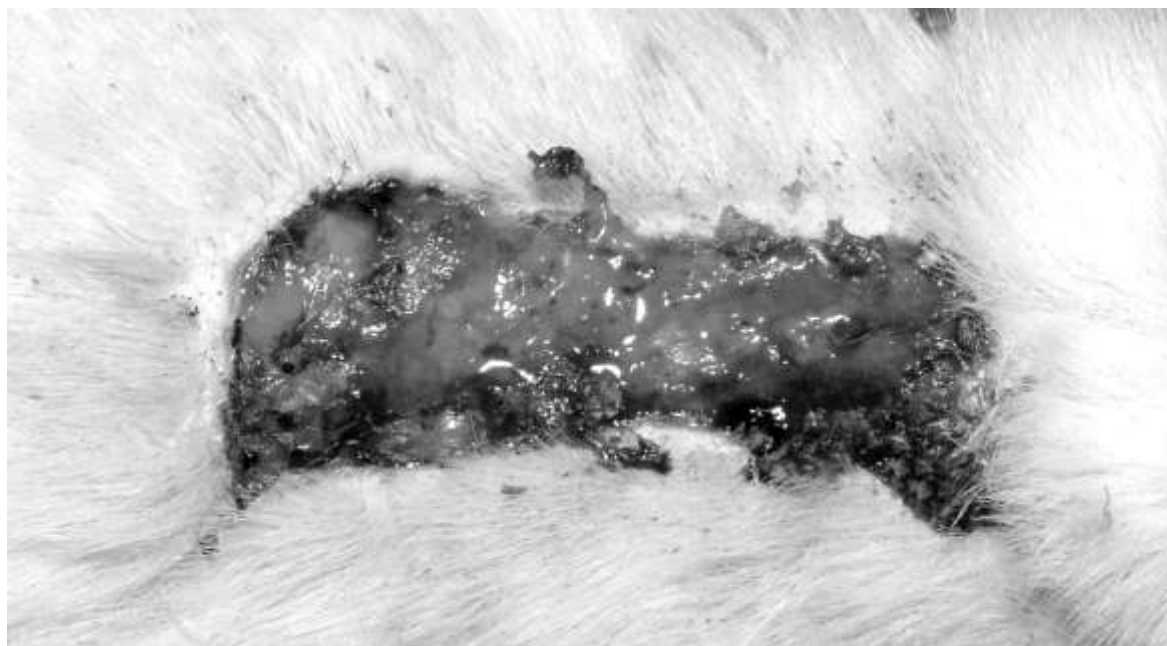


Рис. 3.10. Поверхня рани після кріодеструкції шкіри і накладання ліофілізованого ксенодермотрансплантата (21 доба). Серозні виділення з рани, ознаки запалення.

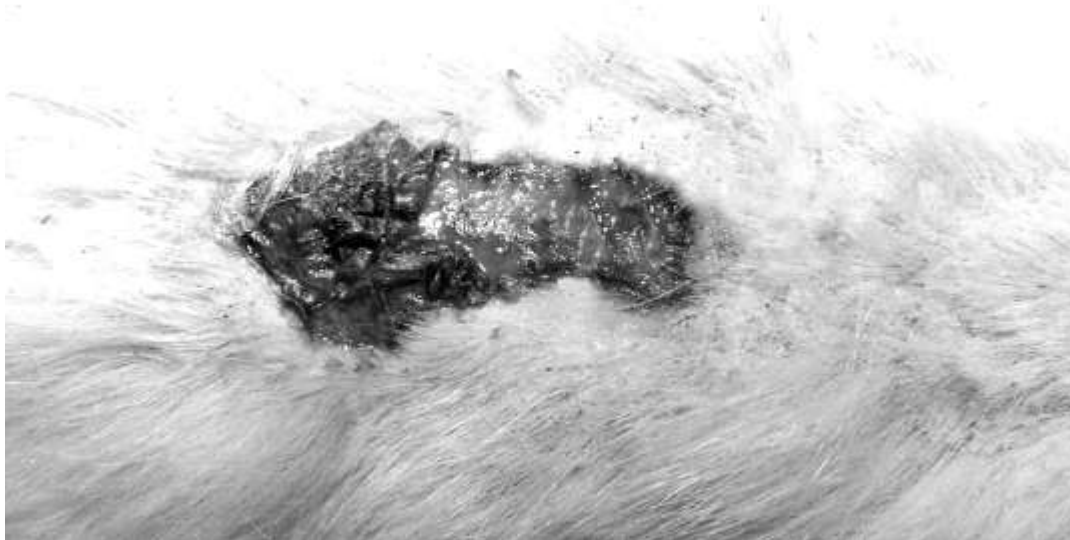


Рис. 3.11. Поверхня рани після кріодеструкції шкіри і накладання ліофілізованого ксенодермотрансплантата (28 доба).

Наочно характер загоєння рани характеризує динаміка зменшення площі поверхні рани (рис 3.12)

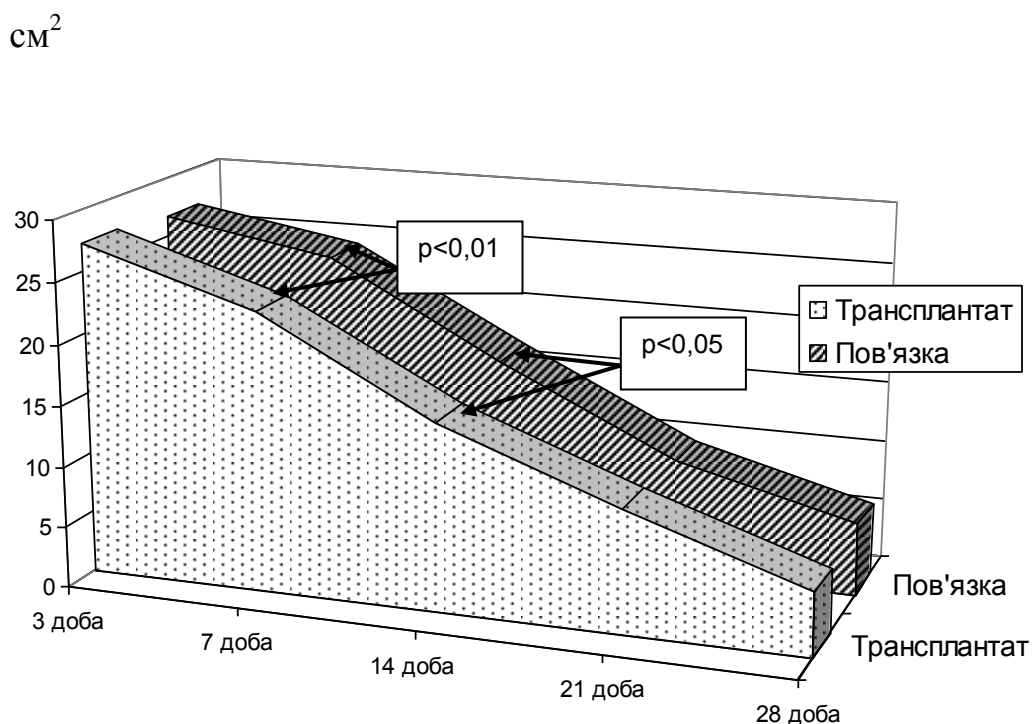


Рис. 3.12. Динаміка загоєння рани шкіри після локальної кріодеструкції шкіри та її корекція ліофілізованими ксенодермотрансплантатами

З рисунка видно, що на сьому добу після кріодеструкції шкіри у тварин, яким не виконували ксенодермопластику, площа поверхні рани зменшувалася на $2,5 \text{ см}^2$, на тлі застосування ліофілізованих ксенодермотрансплантатів – на $4,53 \text{ см}^2$ ($p < 0,01$). На чотирнадцяту добу площа поверхні рани після ксенодермопластики була теж статистично достовірно меншою, ніж у тварин без ксенодермотрансплантації. В подальшому рана зменшувалася в розмірах, однак відмінності в її площі між групами порівняння були статично не достовірними.

Таким чином застосування ліофілізованих ксенодермотрансплантатів створює сприятливі умови для загоєння рани на 7-14 доби. В умовах відторгнення трансплантата в рані виникають явища запалення, що сповільнює темпи її загоєння.

3.7. Морфологічний стан печінки після локальної кріодеструкції шкіри та корекції рани ксенодермотрансплантатами

Гістологічно структура печінки контрольного щура представлена класичною дольковою будовою. Гепатоцити мають полігональну форму і містять переважно одне ядро, формуються в балки. Жовчні протоки не розширені, звичайної форми, вистелені кубічним епітелієм. Центральні вени звичайної форми, в них відкриваються периферичні синусоїди. Фібозна тканина порталних трактів практично відсутня.

При гістологічному дослідженні печінки щурів, яким використовували в експерименті лише марлеву пов'язку на 3 добу експерименту виявлено дифузне ураження печінки, яке проявлялось переважно білковою гіаліново-крапельною дистрофією гепатоцитів по всій величині печінкової часточки. Центролобулярно зустрічались гепатоцити із ознаками пиловидної жирової дистрофії. Центральні вени і синусоїди розширювались, кровонаповнення їх зростало.

На 7 добу експерименту явища інтоксикації призводили до поглиблення дистрофічних і некротичних змін в паренхімі органа. В окремих часточках зустрічалась дисконплектація балок, збільшувалась кількість макрофагів в синусоїдальних просторах. Ці явища мали тенденцію до зростання аж до 14 доби (рис. 3.13). В гепатоцитах переважали дистрофічні зміни. Двоядерні гепатоцити виявлялися рідко. До 28 доби структура печінкової часточки частково відновлювалася, у більшій кількості з'являлися двоядерні гепатоцити.

При морфометричному дослідженні печінки виявлено, що на 3 добу після проведення кріодеструкції шкіри при накладанні стерильної марлевої пов'язки площа дистрофічних змін гепатоцитів зросла на 249 % у порівнянні з контролем ($p < 0,001$), при цьому площа некрозів у паренхімі збільшувалася на 73,1 % ($p < 0,5$) (табл. 3.9).

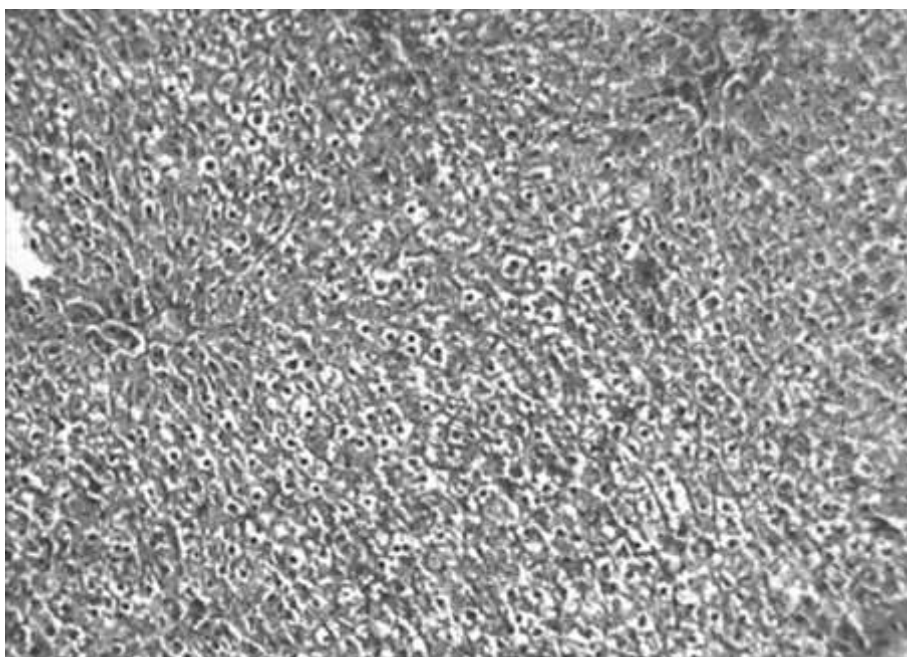


Рис. 3.13. Розлади кровообігу та зростання дистрофічних змін печінки у тварин, яким у експерименті використовували лише марлеву пов'язку. 14 доба експерименту. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 200$.

Таблиця 3.9

Морфометрична характеристика окремих структур печінки щурів після проведення кріодеструкції шкіри із застосуванням стерильної марлевої пов'язки ($M \pm m$)

Показник	Конт- роль (n=12)	3 доба (n=12)	7 доба (n=12)	14 доба (n=12)	21 доба (n=12)	28 доба (n=12)
Дистрофічні зміни в гепатоцитах (V_v)	6,1± 0,3	21,3± 0,8***	26,7± 2,1***	32,4± 2,0***	24,1± 2,1***	14,5± 2,8**
Некрози в паренхімі (V_v)	4,1± 1,1	7,1± 0,6*	11,0± 0,7***	13,1± 1,0***	9,7± 0,8***	7,3± 1,4
Сума деструктивних (некроз та дистрофія) змін в паренхімі печінки (V_v)	10,9± 0,4	28,4± 2,1***	37,7± 2,4	45,5± 3,1**	33,8± 3,0***	21,8± 2,4***
Двоядерні гепатоцити (V_v)	9,9± 0,6	8,1± 0,5*	10,2± 0,8	13,7± 1,4*	12,6± 1,5	14,0± 0,6***
Ступінь склерозування портальних трактів (V_v)	1,7± 0,6	1,7± 0,9	1,9± 1,0	4,1± 0,3**	5,4± 0,7***	5,2± 0,4***
Примітка: Тут і в табл. 3.10 * – достовірність відмінностей показників дослідних груп порівняно з контрольною групою (* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$).						

Ці зміни свідчать про переважання дистрофічних змін над некротичними, при цьому регенераторна функція печінки активувалась слабо, а ступінь склерозування портальних трактів не змінювалась. На 7 добу експерименту дистрофічні зміни продовжували зростати і на 14 добу вони в 5,3 рази перевищували норму ($p < 0,001$). При цьому в такій же прогресії зростали як дистрофічні зміни клітин так і некроз гепатоцитів. Регенераторна функція поступово активізувалась.

При гістологічному дослідженні структури печінки у щурів на 3 добу експерименту (рис. 3.14) при використанні ліофілізованих ксенодермотрансплантатів виявлено, що у центролобулярних гепатоцитах спостерігалася помірна білкова (зерниста) дистрофія внаслідок розширення

центральных вен та синусоїдальних просторів. Клітини при цьому набухали, цитоплазма їх виглядала зернистою, проте насиченою. В набухлих гепатоцитах ядра контурувалися добре.

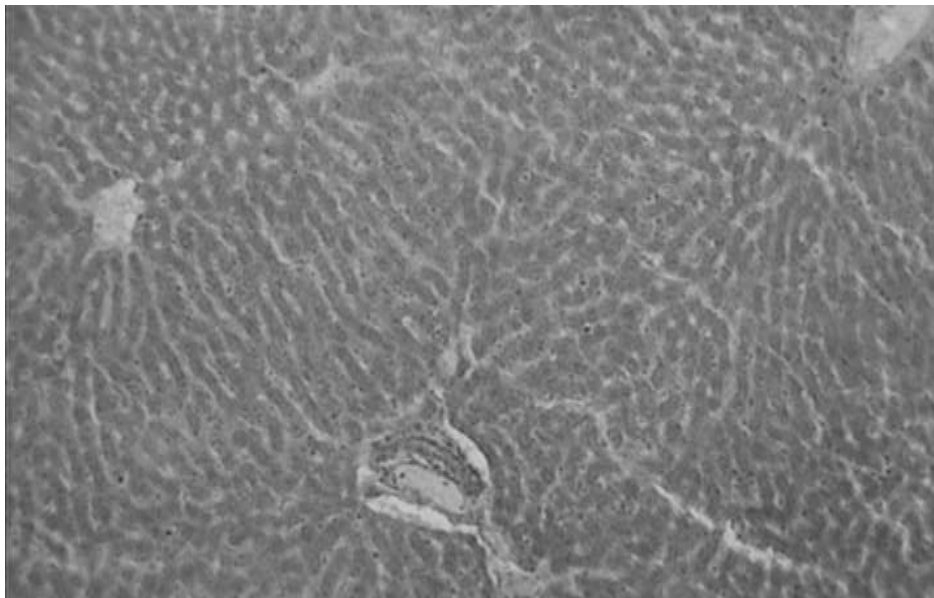


Рис. 3.14. Гістологічна структура печінки щура на 3 добу експерименту у тварин, яким використовували ксенотрансплантат. Помірна гіаліново-крапельна дистрофія гепатоцитів, розширення центральних вен. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 200$.

В окремих гепатоцитах периферичної ділянки часточки виявлена пилевидна жирова дистрофія. В більшості інших пошкоджених клітин – гідропічна дистрофія. В окремих полях зору – процес завершився коагуляційним некрозом, причому загиблі гепатоцити в синусоїдальні простори не виштовхувалися, а локалізувалися в печінковій пластинці. Такі явища переважали у третій зоні ацинусу. Про наявність некротизованих гепатоцитів свідчила поява великої кількості макрофагів (рис. 3.15). Часом накопичення макрофагів імітувало утворення гранулемоподібних структур. В портальних трактах виявлено помірний набряк, лімфоцитарну та гістіоцитарну інфільтрацію, особливо навколо жовчних ходів. Ці явища переважали у тварин, яким застосовували ксенотрансплантати.

У стінках синусоїдів локалізуються зірчасті ретикулоендотеліоцити, але їх кількість переважала навколо портальних трактів.

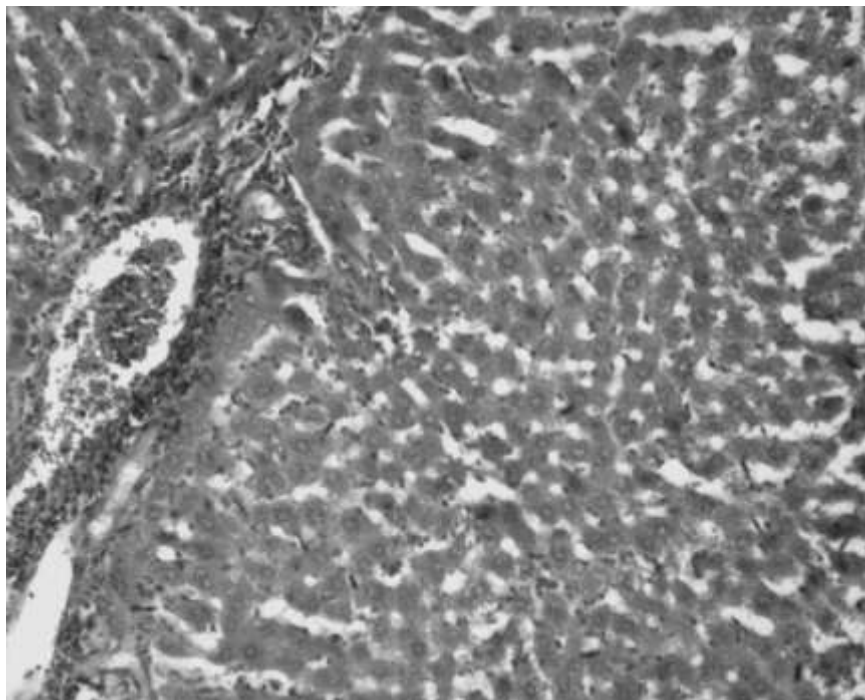


Рис. 3.15. Наявність гранулемоподібних структур у печінці тварин, яким в експерименті застосовували ксенотрансплантати. 3 доба експерименту. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 200$.

В периферичних гепатоцитах наростала гіаліново-крапельна дистрофія. Більшість клітин були збільшені у об'ємі, що відображалось збільшенням прозорості цитоплазми та вираженості контурів мембран. Залишки слабо-еозинофільної зернистої цитоплазми розміщувались навколо клітинних мембран. Ядра цих клітин були зменшеними, профарбовувались слабше, зустрічались ділянки каріолізису. Закономірністю було те, що уражались перицентрально відділи дольок, що характерно для колікваційного некрозу.

На 7 та 14 доби експерименту спостерігалися структурні зміни печінкових часточок, які проявлялися у розширенні центральних вен, синусоїдів, балкова структура деформувалась. В окремих полях зору збільшувалися ділянки некрозу централобулярних гепатоцитів (табл. 3.10, рис. 3.16) та зростали дистрофічні зміни ($p < 0,001$).

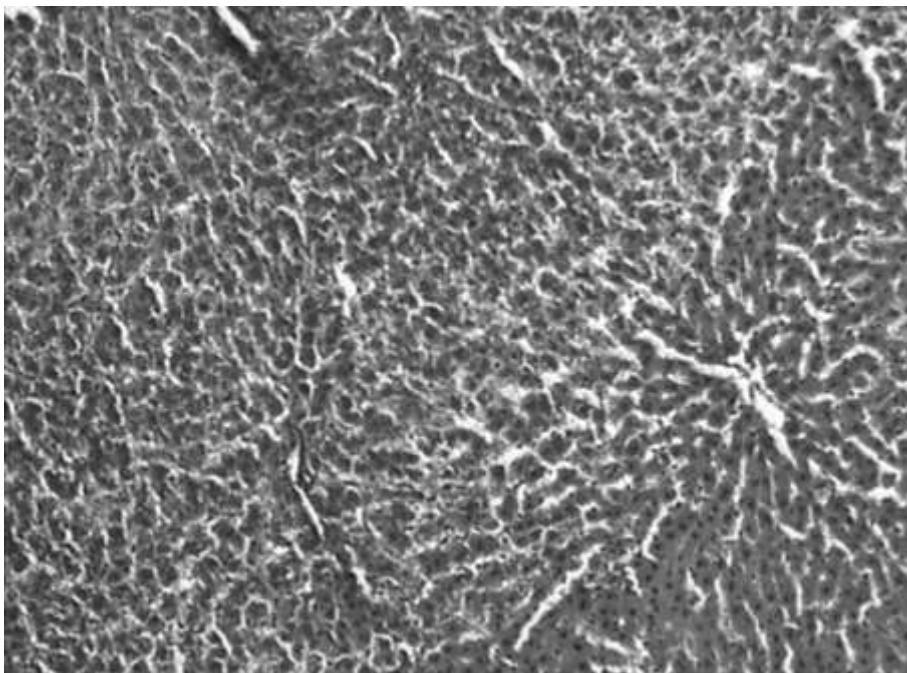


Рис. 3.16. Дистрофічно-некротичні зміни в структурі печінки без використання ксенотрансплантата на 14 добу експерименту. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 200$.

При порівнянні дистрофічних змін в гепатоцитах у тварин, яким використовували в експерименті ксенотрансплантати і без них, спостерігалось переважання останніх на 44,2 % у тварин із використанням стерильної марлевої пов'язки, при цьому некрози гепатоцитів переважали лише на 3 %, кількість двоядерних гепатоцитів не відрізнялась, а ступінь склерозування портальних трактів перевищував у двічі (табл. 3.9, 3.10, рис. 3.17, 3.18).

На 21 добу експерименту спостерігалось суттєве зниження дистрофічних (25,0 %) та дистрофічно-некротичних змін (27,0 %) у порівнянні із 14 добою. Проте, у другій групі тварин ці показники значно нижчі (табл. 3.10) 42,0, 8,3 і 44 % ($p < 0,01$), що свідчить про пригнічення деструктивних процесів у структурі печінки. У першій групі тварин переважає ступінь склерозування портальних трактів. У щурів, яким використовували ксеношкіру на протязі усього експерименту спостерігались

розширення і підвищення кровонаповнення центральних вен та синусоїдів, та дифузна лімфо-гістіоцитарна інфільтрація портальних трактів з присутністю в інфільтраті моноцитів, лімфоцитів та еозинофілів, що особливо проявлялось на 21 добу експерименту (рис. 3.17).

Таблиця 3.10

Морфометрична характеристика окремих структур печінки щурів після проведення кіродеструкції шкіри із застосуванням ксенодермотрансплантатів ($M \pm m$)

Показники	Конт- роль (n=12)	3 доба (n=12)	7 доба (n=12)	14 доба (n=12)	21 доба (n=12)	28 доба (n=12)
Дистрофічні зміни в гепатоцитах (V_v)	6,1± 0,3	10,7± 0,4***	13,1± 2,4***	15,2± 0,8***	14,1± 1,0***	9,3± 0,4***
Некрози в паренхімі (V_v)	4,1± 1,1	6,1± 0,4	8,0± 0,5**	10,0± 1,5**	8,1± 1,3*	6,7± 0,6*
Сума деструктивних (некроз та дистрофія) змін в паренхімі печінки (V_v)	10,9± 0,4	16,8± 3,0	21,3± 2,6***	25,4± 2,9***	22,3± 2,9***	16,0± 1,2***
Двоядерні гепатоцити (V_v)	9,9± 0,6	8,1± 0,5*	10,2± 0,8	13,7± 1,4*	12,6± 1,5	14,0± 0,6***
Ступінь склерозування портальних трактів (V_v)	1,7± 0,6	1,7± 0,6	1,9± 0,9	2,0± 0,7	1,9± 0,2	1,9± 0,5

На 28 добу експерименту регенераторні процеси зростають і відновлюють печінкову тканину, проте дистрофічні процеси у гепатоцитах у тварин, яким застосовували ксеношкіру, на 52,4 % перевищує норму, а у тварин яким використовували лише стерильну марлеву пов'язку – на 137,0 %.

Таким чином, проведені гістологічні і морфометричні дослідження показали, що в умовах локальної кіродеструкції виникають деструктивні явища в гепатоцитах, площа яких зростає до 14 доби в поступово зменшується до 28. З 21 доби суттєво зростають процеси регенерації.

збільшується кількість двоядерних гепатоцитів. Структура печінки до 28 дня не повертається до вихідного стану.

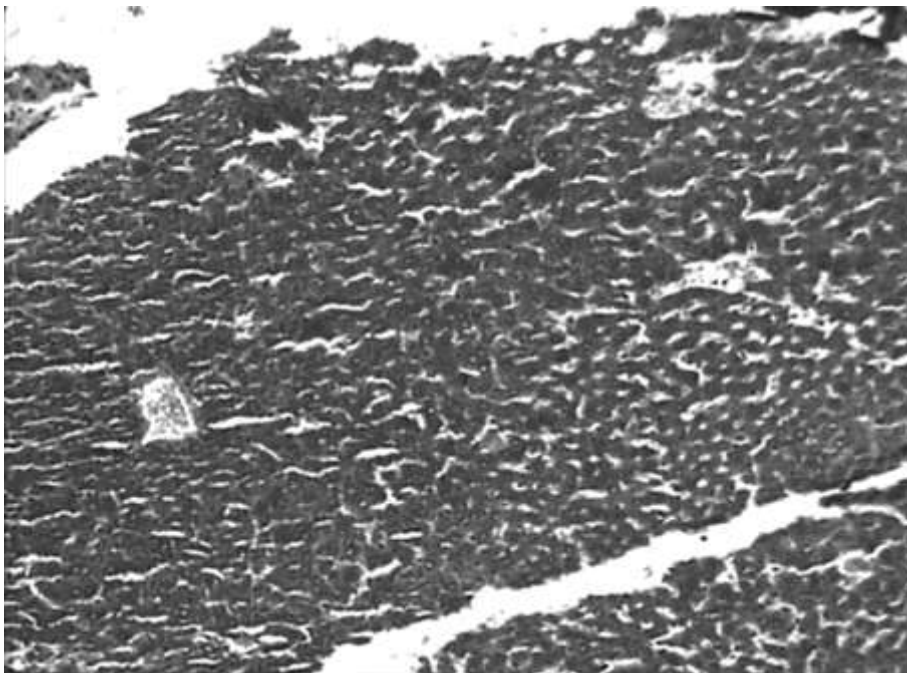


Рис. 3.17. Структура печінки з використанням ксенотрансплантата на 7 добу експерименту. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 200$.

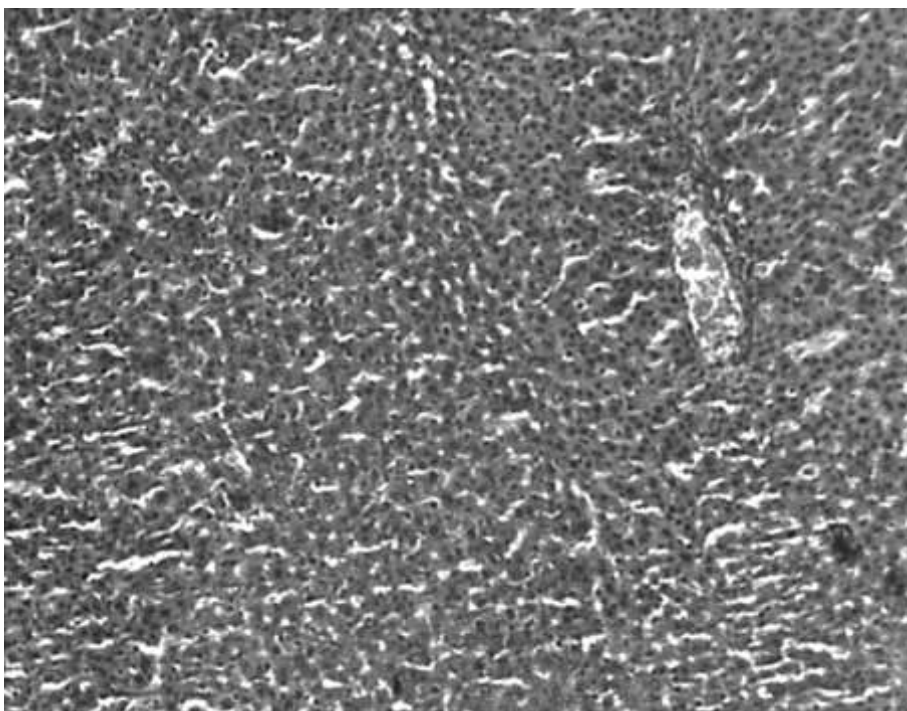


Рис. 3.18. Структура печінки з використанням ксенотрансплантата на 14 добу експерименту. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 200$.

В умовах застосування ксенодермотрансплантата в усі терміни спостереження відмічаються менші деструктивні явища. Однак на 21 добу їх динаміка змінюється в бік зростання, підвищується кровонаповнення центральних вен та синусоїдів, виникає дифузна лімфо-гістіоцитарна інфільтрація порталних трактів з присутністю в інфільтраті моноцитів, лімфоцитів та еозинофілів, які до 28 доби стихають.

На основі проведених досліджень можна сформулювати такі проміжні висновки:

- через три доби після локальної кріодеструкції шкіри у тварин, яким не виконували ксенодермотрансплантацію, відмічається істотне порушення функціональної активності печінки за вмістом у жовчі загальних жовчних кислот, холато-холестероловим коефіцієнтом, вмістом прямого білірубіну, ступенем кон'югації білірубіну, а також швидкістю жовчовиділення та інтенсивністю екскреції її основних компонентів, тривалістю елімінації бром-сульфалеїну та вмістом глікогену. Застосування ранньої некректомії і ліофілізованих ксенодермотрансплантатів зменшує інтенсивність порушення функціонального стану печінки. В цих експериментальних умовах спостерігаються статистично достовірно менші відхилення швидкості жовчовиділення, швидкості екскреції загальних жовчних кислот і прямого білірубіну;

- на сьому добу після локальної кріодеструкції шкіри порушення функціональної активності печінки поглиблюються. Проте застосування ксенодермотрансплантації суттєво обмежує порушення жовчовидільної функції печінки, що знайшло своє відображення у статистично достовірно менших відхиленнях швидкості жовчовиділення, інтенсивності екскреції загальних жовчних кислот, загального і прямого білірубіну, холато-холестеролового співвідношення, а також тривалості елімінації з крові бромсульфалеїну та вмісту глікогену в печінці;

- на чотирнадцяту добу експерименту досліджувані показники

функціональної активності печінки на тлі локальної кріодеструкції шкіри досягали свого мінімального рівня. За цих умов застосування ліофілізованих ксенодермотрансплантатів супроводжувалося вираженим профілактичним впливом за показниками жовчовидільної, поглинально-видільної і глікогенсинтезувальної функцій печінки;

- на двадцять першу добу з моменту кріоураження у тварин відмічається покращення досліджуваних показників, хоча більшість з них продовжує залишатися вірогідно відмінними від контрольної групи. Особливістю реагування тварин, яким застосовували ліофілізовані ксенодермотрансплантати було істотне, порівняно з не корегованими тваринами зниження концентрацій загальних жовчних кислот і прямого білірубіну в жовчі, вмісту глікогену в печінці, а також швидкості екскреції загальних жовчних кислот і підвищення часу елімінації з крові бромсульфалеїну;

- на двадцять восьму добу після локального кріоураження шкіри відмічається нормалізація більшості показників функціональної активності у групі тварин, якій ксенодермопластику не виконували, за виключенням тривалості виділення бромсульфалеїну, яка продовжувала бути статистично достовірно більшою. На тлі ксенодермопластики досліджувані показники теж покращувалися, проте вміст загальних жовчних кислот, ступінь кон'югації білірубіну, швидкість екскреції загальних жовчних кислот і непрямого білірубіну, а також тривалість виділення бромсульфалеїну і вміст глікогену в печінці не досягали контрольного рівня. Незважаючи на це, істотних відмінностей досліджуваних показників між дослідними групами не спостерігалось;

- застосування ліофілізованих ксенодермотрансплантатів створює сприятливі умови для загоєння рани на 7-14 доби. В умовах відторгнення трансплантата в рані виникають явища запалення, що сповільнює темпи її

загоєння;

- проведені гістологічні і морфометричні дослідження показали, що в умовах локальної кріодеструкції виникають деструктивні явища в гепатоцитах, площа яких зростає до 14 доби в поступово зменшується до 28. З 21 доби суттєво зростають процеси регенерації. збільшується кількість двоядерних гепатоцитів. Структура печінки до 28 дня не повертається до вихідного стану;

- в умовах застосування ксенодермотрансплантата в усі терміни спостереження відмічаються менші деструктивні явища. Однак на 21 добу їх динаміка змінюється в бік зростання, підвищується кровонаповнення центральних вен та синусоїдів, виникає дифузна лімфо-гістіоцитарна інфільтрація портальних трактів з присутністю в інфільтраті моноцитів, лімфоцитів та еозинофілів, які до 28 доби стихають.

Наведені в розділі результати опубліковані в таких працях [174, 175, 176, 177].

1. Сван О.Б., Гудима А.А. Застосування ліофілізований ксенодермотрансплантатів шкіри свині для корекції обморожень в експерименті // Бюлетень VI читань ім. В.В. Підвисоцького. – Одеса, 2007. – С. 105-106.

2. Сван О.Б., Гудима А.А. Вплив локальної кріодеструкції шкіри на динаміку функціональної активності печінки та її корекція // Актуальні проблеми транспортної медицини. – 2007. – № 3. – С. 108-111.

3. Гудима А.А., Сван О.Б., Дацко Т.В. Порушення морфофункціонального стану печінки в умовах локальної кріодеструкції шкіри та його корекція // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2007. – № 2. – С. 183-188.

4. Гудима А.А., Сван О.Б. Вивчення студентами медичного факультету на практичних заняттях застосування ліофілізований ксенодермотрансплантатів – нового напрямку лікування кріоуражень шкіри // Медична освіта. – 2007. – № 3. – С. 46-48.

РОЗДІЛ 4

ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ПЕЧІНКИ ПІСЛЯ ГОСТРОГО ХОЛОДОВОГО СТРЕСУ І ЛОКАЛЬНОЇ КРІОДЕСТРУКЦІЇ ШКІРИ ТА ЙОГО КОРЕКЦІЯ КСЕНОДЕРМОТРАНСПЛАНТАТАМИ

Досліджуючи вплив локального кріоураження шкіри на морфофункціональний стан печінки, з метою її наближення до реальних умов, в яких відбуваються відмороження, нами проведено експерименти на 60 тваринах, в якій перед кріодеструкцією викликали ГХС. Його моделювали шляхом розміщення іммобілізованої тварини в холодильну камеру на 2 год при температурі 4 °С.

У першій дослідній групі зразу після моделювання ГХС у тварин викликали кріоураження 10 % поверхні шкіри й рану покривали стерильною пов'язкою, у другій – через 24 год після ГХС і локальної кріодеструкції висікали некротизовану шкіру й рану покривали ліофілізованим ксенодермотрансплантатом, фіксуючи лігатурами його до країв. В обох дослідних групах з третьої доби рани вели відкритим способом. Вивчення функціонального і морфологічного стану печінки здійснювали на 3, 7, 14, 21 і 28 доби після ГХС і кріоураження шкіри. Контрольну групу склали інтактні тварини.

4.1. Функціональний стан печінки на 3 добу після ГХС і кріодеструкції шкіри

З табл. 4.1 видно що на тлі ГХС і локальної кріодеструкції шкіри порівняно з контрольною групою відмічалось істотне погіршення показників жовчоутворюючої функції печінки.

Так, концентрація загальних жовчних кислот знижувалася на 23,6 % ($p < 0,001$), прямого білірубину – на 34,1 % ($p < 0,001$), ступінь кон'югації

білірубину – на 31,3 % ($p < 0,001$). Не відмічалось істотних відхилень за вмістом холестеролу і загального білірубину. Внаслідок цього відмічалось суттєве зниження холато-холестеролового коефіцієнта (на 33,8 %, $p < 0,01$), а рівень непрямого білірубину підвищувався (на 71,3 %, $p < 0,001$).

Таблиця 4.1

Показники жовчоутворюючої функції печінки після ГХС і кріодеструкції шкіри та її корекції ліофілізованими ксенодермо-трансплантатами на 3 добу експерименту ($M \pm m$)

Показник	Контроль (n=6)	3 доба експерименту		p
		Пов'язка (n=5)	Ксенотранс- плантат (n=6)	
Загальні жовчні кислоти, г·л ⁻¹	3,650± 0,148	2,790± 0,082***	2,875± 0,090**	>0,05
Холестерол, г·л ⁻¹	0,294± 0,019	0,335± 0,013	0,325± 0,016	>0,05
Холато- холестероловий коефіцієнт	12,7± 1,0	8,4± 0,5**	9,0± 0,5*	>0,05
Загальний білірубін, мкмоль·л ⁻¹	98,3± 6,4	94,9± 3,6	94,9± 3,6	>0,05
Прямий білірубін, мкмоль·л ⁻¹	67,6± 5,1	44,5± 1,6***	49,3± 2,6***	>0,05
Непрямий білірубін, мкмоль·л ⁻¹	30,7± 2,3	52,6± 3,4***	50,4± 3,1***	>0,05
Ступінь кон'югації білірубину, %	68,6± 1,9	47,1± 1,8***	55,2± 4,5***	>0,05

Примітка. Тут і в інших таблицях розділу 4* – достовірність відмінностей показників дослідних і контрольної груп (* – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$); p – достовірність відмінностей між дослідними групами.

Застосування ліофілізованих ксенодермотрансплантатів в досліджуваних експериментальних умовах супроводжувалося теж істотним зниженням досліджуваних показників, порівняно з контрольною групою. Так, вміст загальних жовчних кислот у жовчі зменшувався на 21,2 % ($p < 0,001$), холато-холестероловий коефіцієнт – на 29,1 % ($p < 0,05$), прямий білірубін – на 26,8 % ($p < 0,001$), ступінь кон'югації білірубіну – на 19,5 % ($p < 0,001$). Рівень непрямого білірубіну зростав – на 64,2 % ($p < 0,001$). За іншими показниками статистично достовірних відмінностей в порівнянні з контрольною групою не спостерігалось.

Порівнюючи одержані результати між дослідними групами, статистично достовірних відмінностей між дослідними групами не виявлено. Проте відмічалася тенденція до менших відхилень досліджуваних показників на тлі застосування ліофілізованих ксенодермотрансплантатів.

Показники жовчовидільної функції (табл. 4.2) теж порушувалися. На тлі ГХС і локальної кріодеструкції шкіри швидкість жовчовиділення зменшувалася на 40,7 % ($p < 0,001$), інтенсивність екскреції загальних жовчних кислот знижувалася на 54,4 % ($p < 0,001$), також статистично достовірно меншим виявилися швидкість екскреції холестеролу, загального білірубіну і його прямої фракції (відповідно на 32,2, 41,8 і 60,3 %, $p < 0,001$). Швидкість екскреції непрямого білірубіну істотно не відрізнялася від контролю.

Аналогічні відхилення відмічалися й в умовах застосування ліофілізованих ксенодермотрансплантатів. Швидкість жовчовиділення була меншою від контрольної величини на 31,3 % ($p < 0,001$), інтенсивність екскреції загальних жовчних кислот – на 45,8 % ($p < 0,001$), холестеролу – на 23,1 % ($p < 0,001$), загального білірубіну – на 38,5 % ($p < 0,001$), прямого білірубіну – на 48,1 % ($p < 0,001$). Швидкість екскреції непрямого білірубіну, як і в попередній дослідній групі, статистично достовірно від аналогічної величини контрольної групи не відрізнялася.

Таблиця 4.2

Показники жовчовидільної функції печінки після ГХС і кріодеструкції шкіри та її корекції ліофілізованими ксенодермотрансплантатами на 3 добу експерименту (M±m)

Показник	Контроль (n=6)	3 доба експерименту		P
		Пов'язка (n=5)	Ксенотранс- плантат (n=6)	
Швидкість жовчовиділення, мл·год ⁻¹ ·кг ⁻¹	2,223± 0,113	1,318± 0,035 ^{***}	1,528± 0,073 ^{***}	<0,05
Швидкість екскреції загальних жовчних кислот, мг·год ⁻¹ ·кг ⁻¹	8,082± 0,431	3,686± 0,186 ^{***}	4,376± 0,179 ^{***}	<0,05
Швидкість екскреції холестеролу, мг·год ⁻¹ ·кг ⁻¹	0,649± 0,041	0,440± 0,012 ^{***}	0,499± 0,039 ^{***}	>0,05
Швидкість екскреції загального білірубину, мкмоль·год ⁻¹ ·кг ⁻¹	215,5± 7,5	125,3± 6,5 ^{***}	132,4± 4,3 ^{***}	>0,05
Швидкість екскреції прямого білірубину, мкмоль·год ⁻¹ ·кг ⁻¹	147,9± 6,5	58,7± 2,7 ^{***}	76,8± 3,4 ^{***}	<0,001
Швидкість екскреції непрямого білірубину, мкмоль·год ⁻¹ ·кг ⁻¹	67,6± 4,6	68,2± 5,3	66,6± 4,9	>0,05

Порівнюючи одержаний результат між дослідними групами, встановлено, що швидкість жовчовиділення на тлі застосування ксенодермотрансплантатів виявилася істотно більшою, ніж у групі без ксенодермопластики (на 15,9 %, (p<0,05)), аналогічно більшими були інтенсивність екскреції загальних жовчних кислот – на 18,7 % (p<0,05) та прямого білірубину на 48,1 % (p<0,001). За рештою показників статистично

достовірних відмінностей між групами порівняння не виявлено.

Тривалість елімінації бромсульфалеїну з крові (рис. 4.1) в умовах ГХС і локальної кріодеструкції шкіри достовірно зростала – на 58,8 % ($p < 0,001$). Після застосування ліофілізованих ксенодермотрансплантатів в цих експериментальних умовах величина досліджуваного показника мала менші відхилення від контролю. Ступінь збільшення досліджуваного показника склав 43,0 % ($p < 0,001$).

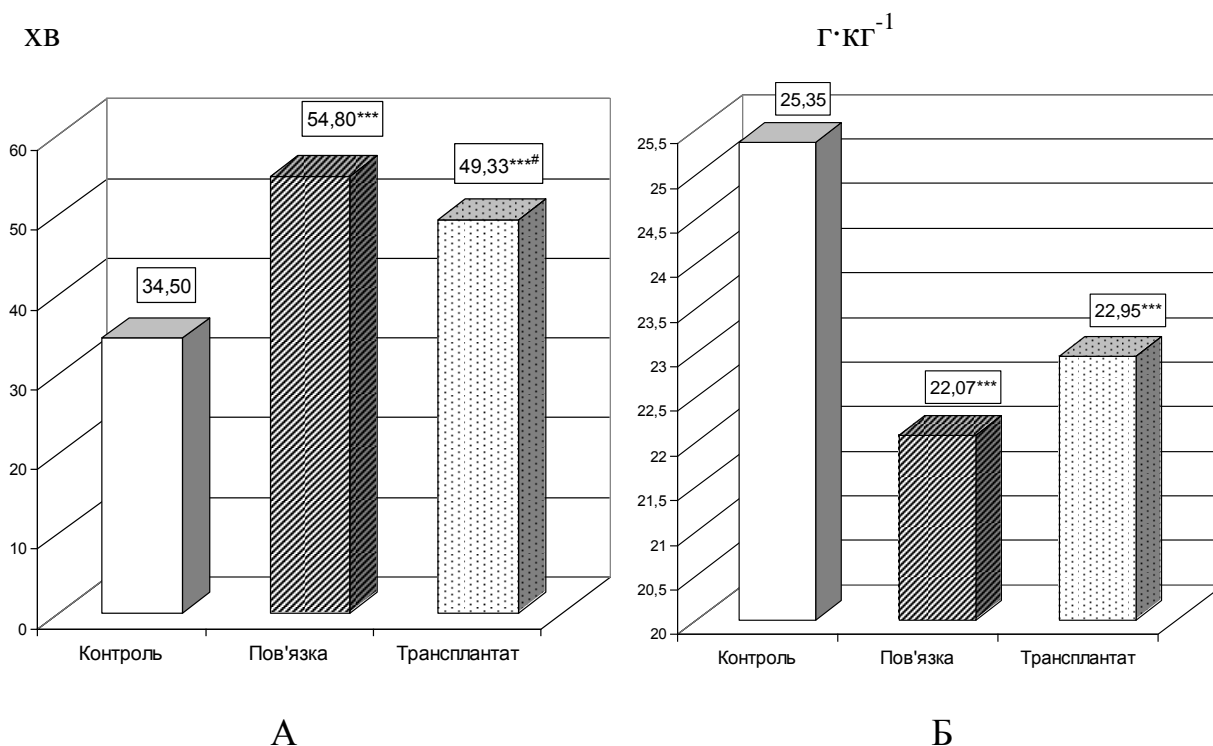


Рис. 4.1. Тривалість виділення бромсульфалеїну з жовчю (А) і вміст глікогену в печінці (Б) після ГХС і кріодеструкції шкіри та її корекції ліофілізованими ксенодермотрансплантатами на 3 добу експерименту. (Тут і на інших рисунках розділу 4: * – достовірність відмінностей показників дослідних і контрольної груп * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$; # – достовірність відмінностей показників першої і другої дослідних груп # – $p < 0,05$, ## – $p < 0,01$, ### – $p < 0,001$).

Концентрація глікогену в печінці (рис. 4.1) після ГХС і локальної кріодеструкції шкіри вірогідно знижувалася – на 12,9 % ($p < 0,001$). Після

застосування ліофілізованих ксенодермотрансплантатів в цих експериментальних умовах ступінь зниження вмісту глікогену в печінці був нижчим і становив всього 9,5 % ($p < 0,001$).

Порівнюючи ці показники між дослідними групами, з'ясувалося, що в умовах застосування ксенодермопластики тривалість виділення бромсульфалеїну була на 10,0 % меншою, ніж у групі, в якій ксенотрансплантати не застосовувалися ($p < 0,05$). Вміст глікогену між дослідними групами істотно не відрізнявся, хоча спостерігалася тенденція до меншого порушення у групі, де використовували ксенодермотрансплантати.

Таким чином, на 3 добу після ГХС і локальної кріодеструкції шкіри відмічалися виражені порушення функціональної активності печінки, зокрема швидкості жовчовиділення, інтенсивності екскреції загальних жовчних кислот, загального і прямого білірубину, тривалості видалення з крові бромсульфалеїну і концентрації в печінці глікогену. На тлі застосування ліофілізованих ксенодермотрансплантатів у цих експериментальних умовах рівень швидкості жовчовиділення, інтенсивності екскреції загальних жовчних кислот та прямого білірубину, а також тривалість екскреції бромсульфалеїну з жовчю були статистично достовірно більшим, ніж у групі, в якій ксенодермотрансплантація не виконувалася, проте істотно відрізнялися від контрольних величин.

4.2. Функціональний стан печінки на 7 добу після ГХС і кріодеструкції шкіри

На сьому добу експерименту (табл. 4.3) після ГХС і локальної кріодеструкції шкіри у групі тварин без ксенодермотрансплантації порушення показників жовчоутворюючої функції печінки були аналогічними, як і на третю добу експерименту, проте більш вираженими. Так, вміст у жовчі загальних жовчних кислот порівняно з контрольною групою знижувався на 57,4 % ($p < 0,001$), холестеролу – на 15,6 % ($p < 0,01$),

прямого білірубину – на 45,7 % ($p < 0,001$). Ступінь кон'югації білірубину в цій групі зменшувався порівняно з контрольною групою на 36,3 % ($p < 0,001$). У свою чергу концентрація непрямого білірубину жовчі зростала на 55,7 % ($p < 0,001$). Відмінності за величинами холато-холестеролового співвідношення і загального білірубину порівняно з контрольною групою були статистично недостовірними.

Таблиця 4.3

**Показники жовчоутворюючої функції печінки після ГХС і
кріодеструкції шкіри та її корекції ліофілізованими ксенодермо-
трансплантатами на 7 добу експерименту ($M \pm m$)**

Показник	Контроль (n=6)	7 доба експерименту		p
		Пов'язка (n=5)	Ксенотранс- плантат (n=6)	
Загальні жовчні кислоти, г·л ⁻¹	3,650± 0,148	2,460± 0,070 ^{***}	2,575± 0,105 ^{***}	>0,05
Холестерол, г·л ⁻¹	0,294± 0,019	0,248± 0,013 ^{**}	0,267± 0,011	>0,05
Холато- холестероловий коефіцієнт	12,7± 1,0	10,1± 0,6	9,8± 0,6 [*]	>0,05
Загальний білірубін, мкмоль·л ⁻¹	98,3± 6,4	84,6± 3,8	87,0± 3,8	>0,05
Прямий білірубін, мкмоль·л ⁻¹	67,6± 5,1	36,7± 4,0 ^{***}	44,2± 4,5 ^{***}	>0,05
Непрямий білірубін, мкмоль·л ⁻¹	30,7± 2,3	47,8± 5,2 ^{***}	43,4± 6,4 [*]	>0,05
Ступінь кон'югації білірубину, %	68,6± 1,9	43,7± 4,9 ^{***}	51,2± 6,1 [*]	>0,05

В цих експериментальних умовах застосування ліофілізованих ксенодермотрансплантатів супроводжувалося тенденцією до меншого порушення більшості з досліджуваних показників. Так, вміст у жовчі загальних жовчних кислот виявився меншим від контролю на 29,5 % ($p < 0,001$), холато-холестероловий коефіцієнт – на 22,8 % ($p < 0,05$), вміст у жовчі прямого білірубину – на 34,6 % ($p < 0,001$), ступінь кон'югації білірубину – на 25,4 % ($p < 0,05$). За величинами вмісту холестеролу в жовчі та загального білірубину статистично достовірних відмінностей порівняно з контрольною групою не спостерігалось.

Порівнюючи одержаний результат між дослідними групами можна стверджувати, що статистично достовірних відмінностей не спостерігалось, проте на тлі застосування ксенодермотрансплантатів відмічалася тенденція до кращих величин показників жовчоутворюючої функції печінки.

Показники жовчовидільної функції після ГХС і локальної кріодеструкції шкіри без проведення ксенодермопластики (табл. 4.4) статистично достовірно відрізнялися від контрольної групи. Істотно нижчими були швидкість жовчовиділення – на 47,9 % ($p < 0,001$), інтенсивність екскреції загальних жовчних кислот – на 64,8 % ($p < 0,001$), холестеролу – на 55,8 % ($p < 0,001$), загального білірубину – на 54,8 % ($p < 0,001$) і прямого білірубину – на 71,2 % ($p < 0,001$). Швидкість виділення непрямого білірубину мала лише тенденцію до зниження порівняно з контрольною групою і статистично достовірно від неї не відрізнялася ($p > 0,05$).

На тлі застосування ксенодермопластики відхилення порівняно з контрольною групою були менш вираженими. Так, швидкість жовчовиділення виявилася меншою від контрольної величини на 34,7 % ($p < 0,001$), швидкість виділення загальних жовчних кислот – на 53,6 % ($p < 0,001$), холестеролу – на 40,2 % ($p < 0,001$), загального білірубину – на 40,7 % ($p < 0,001$), прямого білірубину – на 56,5 % ($p < 0,001$). Інтенсивність

екскреції непрямого білірубину, які в попередній групі статистично достовірно від групи контролю не відрізнялася ($p>0,05$).

Таблиця 4.4

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

Показник	Контроль (n=6)	7 доба експерименту		P
		Пов'язка (n=5)	Ксенотранс- плантат (n=6)	
Швидкість жовчовиділення, мл·год ⁻¹ ·кг ⁻¹	2,223± 0,133	1,158± 0,033 ^{***}	1,452± 0,061 ^{***}	<0,01
Швидкість екскреції загальних жовчних кислот, мг·год ⁻¹ ·кг ⁻¹	8,082± 0,491	2,841± 0,056 ^{***}	3,754± 0,283 ^{***}	<0,001
Швидкість екскреції холестеролу, мг·год ⁻¹ ·кг ⁻¹	0,649± 0,041	0,287± 0,019 ^{***}	0,388± 0,027 ^{***}	<0,001
Швидкість екскреції загального білірубину, мкмоль·год ⁻¹ ·кг ⁻¹	215,5± 7,5	97,4± 2,3 ^{***}	127,7± 10,0 ^{***}	<0,05
Швидкість екскреції прямого білірубину, мкмоль·год ⁻¹ ·кг ⁻¹	147,9± 6,5	42,7± 5,2 ^{***}	64,3± 7,4 ^{***}	<0,001
Швидкість екскреції непрямого білірубину, мкмоль·год ⁻¹ ·кг ⁻¹	67,6± 4,6	54,7± 4,7	63,4± 9,6	>0,05

Порівнюючи одержані результати між дослідними групами, з'ясувалося, що на тлі застосування ліофілізованих ксенодермотрансплантатів порушення показників жовчовиділення було меншим, вони істотно перевищували аналогічні тварин без ксенодермопластики. Так, швидкість жовчовиділення була більшою на

25,4 % ($p < 0,01$), швидкість екскреції загальних жовчних кислот – на 32,1 % ($p < 0,001$), холестеролу – на 35,2 % ($p < 0,001$), загального білірубину – на 31,1 % ($p < 0,05$), прямого білірубину – на 50,6 % ($p < 0,001$). За швидкістю виділення непрямого білірубину статистично достовірних відмінностей між групами порівняння не спостерігалось.

Тривалість елімінації з крові бромсульфалеїну (рис 4.2) після ГХС і локальної кріодеструкції шкіри у тварин, яким не проводилася ксенодермопластика, зростала на 80,9 % ($p < 0,001$), вміст глікогену в печінці знижувався на 17,9 % ($p < 0,001$).

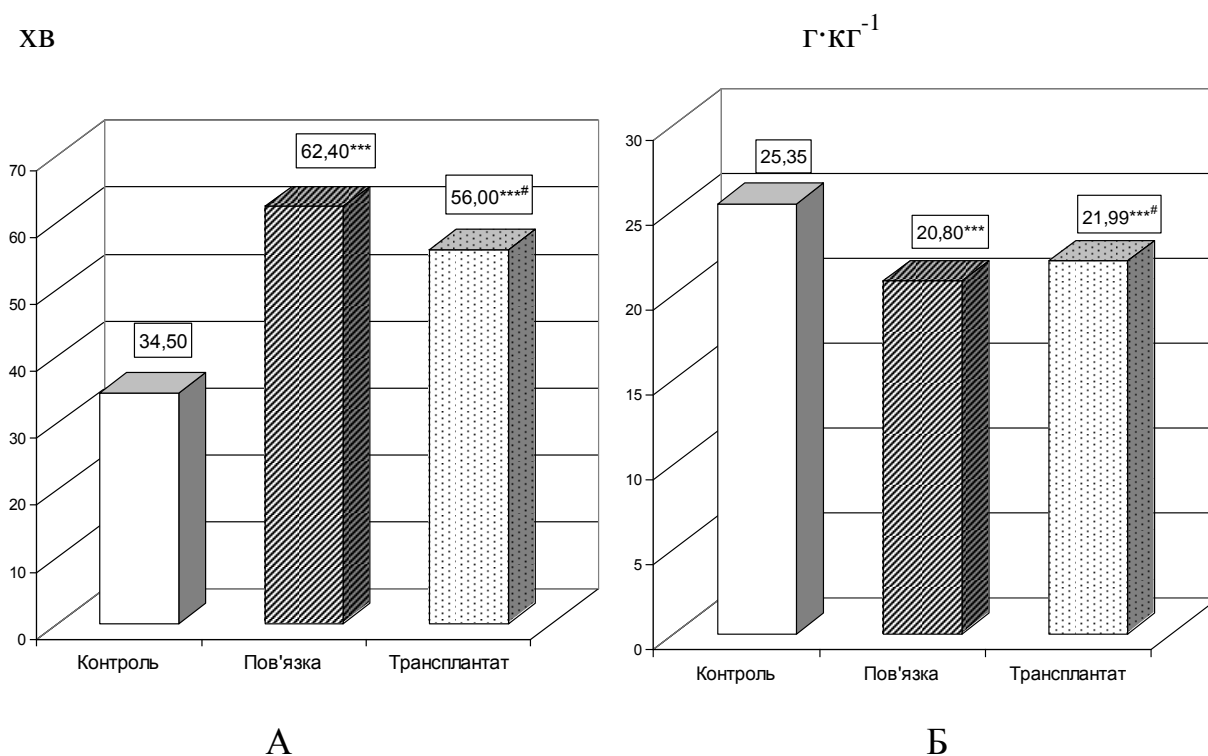


Рис. 4.2. Тривалість виділення бромсульфалеїну з жовчю (А.) і вміст глікогену в печінці (Б) після ГХС і кріодеструкції шкіри та її корекції ліофілізованими ксенодермотрансплантатами на 7 добу експерименту

Застосування ліофілізованих ксенодермотрансплантатів зумовлювало істотно менші порушення цих показників. Час виділення з жовчю бромсульфалеїну був більшим від контрольної величина на 53,6 % ($p < 0,001$), вміст глікогену в печінці виявився нижчим від контролю на 13,2 % ($p < 0,001$).

Порівнюючи одержані результати між дослідними групами, виявилось, що на тлі ксенодермопластики час виділення бромсульфалеїну був меншим порівняно з тваринами, яким ксенодермотрансплантація не виконувалася, на 10,2 % ($p < 0,05$), а вміст глікогену виявився, навпаки, статистично достовірно більшим ($p < 0,05$).

Таким чином, показники жовчовидільної, жовчоутворюючої, поглинально-видільної і глікогенсинтезувальної функції печінки на 7 добу після ГХС і локальної кріодеструкції шкіри суттєво погіршуються. Застосування в цих експериментальних умовах ліофілізованих ксенодермотрансплантатів здійснює виражений профілактичний вплив, який відмічається практично за всіма показниками жовчовидільної функції, а також поглинально-видільної і глікогенсинтезувальної.

4.3. Функціональний стан печінки на 14 добу після ГХС і кріодеструкції шкіри

На 14 добу після ГХС і локальної кріодеструкції шкіри у тварин, яким не виконували ксенодермотрансплантацію (табл. 4.5), виявлено статистично достовірно менший вміст у жовчі порівняно з контрольною групою загальних жовчних кислот (на 31,0 %, $p < 0,001$) і прямого білірубіну (на 35,5 %, $p < 0,001$), суттєво нижчим був ступінь кон'югації білірубіну (на 27,4 %, $p < 0,001$) і холато-холестеролове співвідношення (на 37,8 %, $p < 0,001$), вищим спостерігався рівень непрямого білірубіну (на 44,6 %, $p < 0,05$).

На тлі застосування в цих експериментальних умовах ліофілізованих ксенодермотрансплантатів не було статистично значущих відмінностей з контрольною групою таких показників, як концентрація загальних жовчних кислот у жовчі, холестеролу, холато-холестеролового співвідношення і загального білірубіну. Вміст у жовчі прямого білірубіну був істотно нижчим, а непрямого – вищим, порівняно з контролем (відповідно на 28,5 і 39,1 %; $p < 0,001$), а відтак меншим виявився і ступінь кон'югації білірубіну (на 21,2 %, $p < 0,001$).

Таблиця 4.5

**Показники жовчоутворюючої функції печінки після ГХС і
кріодеструкції шкіри та її корекції ліофілізованими ксенодермо-
трансплантатами на 14 добу експерименту (M±m)**

Показник	Контроль (n=6)	14 доба експерименту		p
		Пов'язка (n=5)	Ксенотранс- плантат (n=6)	
Загальні жовчні кислоти, г·л ⁻¹	3,650± 0,148	2,520± 0,051 ^{***}	3,225± 0,133	<0,001
Холестерол, г·л ⁻¹	0,294± 0,019	0,322± 0,013	0,279± 0,010	<0,05
Холато- холестероловий коефіцієнт	12,7± 1,0	7,9± 0,4 ^{***}	11,6± 0,6	<0,01
Загальний білірубін, мкмоль·л ⁻¹	98,3± 6,4	88,1± 4,0	91,2± 3,4	>0,05
Прямий білірубін, мкмоль·л ⁻¹	67,6± 5,1	43,6± 3,6 ^{***}	48,5± 2,5 ^{***}	>0,05
Непрямий білірубін, мкмоль·л ⁻¹	30,7± 2,3	44,4± 4,7 [*]	42,7± 3,3 [*]	>0,05
Ступінь кон'югації білірубіну, %	68,6± 1,9	49,8± 4,3 ^{***}	53,3± 2,9 ^{***}	>0,05

Порівнюючи одержані результати між дослідними групами, встановлено, що рівень загальних жовчних кислот і величина холато-холестеролового співвідношення після застосування ліофілізованих ксенодермотрансплантатів були статистично достовірно більшими порівняно з тваринами без ксенодермотрансплантації (відповідно на 28,0 %, p<0,001 і

на 46,8 %, $p < 0,01$), а вміст холестеролу в жовчі, навпаки, був нижчим – на 13,6 % ($p < 0,05$). За іншими показниками статистично достовірних відмінностей між групами порівняння не спостерігалось.

Показники жовчовидільної функції в обох дослідних групах статистично достовірно відрізнялися від рівня контрольної групи (табл. 4.6)

Таблиця 4.6

Показники жовчовидільної функції печінки після ГХС і кріодеструкції шкіри та її корекції ліофілізованими ксенодермотрансплантатами на 14 добу експерименту ($M \pm m$)

Показник	Контроль (n=6)	14 доба експерименту		p
		Пов'язка (n=5)	Ксенотранс- плантат (n=6)	
Швидкість жовчовиділення, $мл \cdot год^{-1} \cdot кг^{-1}$	2,223± 0,113	1,300± 0,018***	1,570± 0,075***	<0,01
Швидкість екскреції загальних жовчних кислот, $мг \cdot год^{-1} \cdot кг^{-1}$	8,082± 0,431	3,282± 0,195***	5,086± 0,397***	<0,01
Швидкість екскреції холестеролу, $мг \cdot год^{-1} \cdot кг^{-1}$	0,649± 0,041	0,417± 0,020***	0,437± 0,022***	>0,05
Швидкість екскреції загального білірубину, $мкмоль \cdot год^{-1} \cdot кг^{-1}$	215,5± 7,5	115,4± 10,0***	142,9± 7,8***	>0,05
Швидкість екскреції прямого білірубину, $мкмоль \cdot год^{-1} \cdot кг^{-1}$	147,9± 6,5	57,6± 6,8***	75,8± 4,7***	>0,05
Швидкість екскреції непрямого білірубину, $мкмоль \cdot год^{-1} \cdot кг^{-1}$	67,6± 4,6	57,8± 6,9	67,0± 6,3	>0,05

У групі, в якій не виконувалася ксенодермопластика, швидкість жовчовиділення була на 41,5 % меншою від контрольної величини,

інтенсивність екскреції загальних жовчних кислот – на 59,4 %, холестеролу – на 35,7 %, загального білірубину – на 46,4 %, прямого білірубину – на 61,0 %. Ці дані порівняно з контрольною групою виявилися статистично достовірними ($p < 0,001$). Швидкість виділення непрямого білірубину між групами порівняння істотно не відрізнялася.

На тлі ксенодермопластики швидкість жовчовиділення була меншою за контрольний рівень на 29,4 % ($p < 0,001$), швидкість екскреції загальних жовчних кислот – на 37,1 % ($p < 0,001$), холестеролу – на 32,6 % ($p < 0,001$), загального білірубину – на 33,7 % ($p < 0,001$), прямого білірубину – на 48,7 % ($p < 0,001$). Швидкість виділення непрямого білірубину як і в попередній групі від рівня контрольної величини достовірно не відрізнялася.

Порівнюючи одержані результати між дослідними групами встановлено, що на тлі застосування ліофілізованих ксенодермотрансплантатів ступінь порушення досліджуваних показників був меншим, а величини швидкості жовчовиділення та екскреції загальних жовчних кислот виявилися статистично достовірно більшими (відповідно на 20,8 і 55,0 %, $p < 0,01$), порівняно з групою, в якій ксенодермопластика не проводилася.

Час виділення бромсульфалеїну з жовчю після ГХС і локальної кріодеструкції шкіри у тварин без ксенодермотрансплантації (рис. 4.3) виявився істотно більшим, порівняно з контролем (на 72,4 %, $p < 0,001$), рівень глікогену в печінці навпаки був істотно меншим (на 15,7 %, $p < 0,001$). На тлі застосування ліофілізованих ксенодермотрансплантатів час виділення бромсульфалеїну порівняно з контрольною групою виявився на 58,9 % більшим ($p < 0,001$), а вміст глікогену в печінці – на 12,1 % меншим ($p < 0,001$).

Порівнюючи одержані результати між дослідними групами встановлено, що час виділення бромсульфалеїну на тлі застосування ксенодермопластики був меншим, а вміст глікогену більшим, ніж у групі порівняння. Ці результати виявилися статистично достовірними ($p < 0,05$).

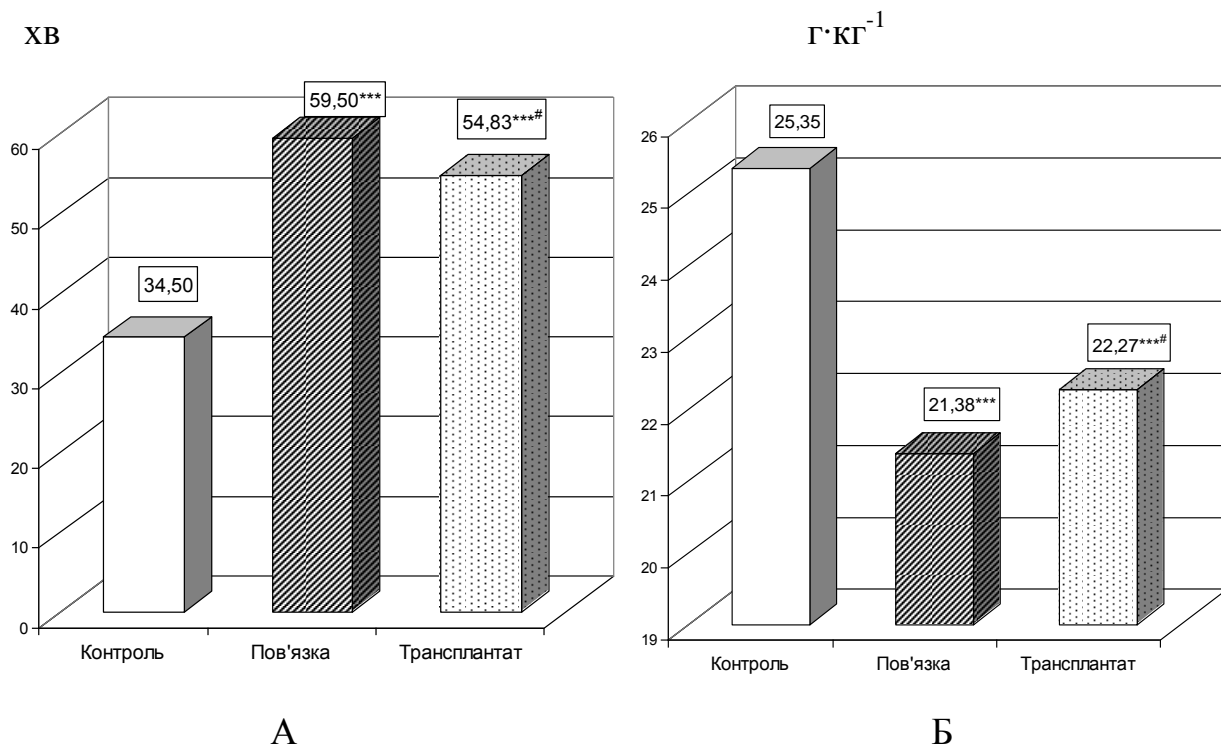


Рис. 4.3. Тривалість виділення бромсульфалеїну з жовчю (А) і вміст глікогену в печінці (Б) після ГХС і кріодеструкції шкіри та її корекції ліофілізованими ксенодермотрансплантатами на 14 добу експерименту

Таким чином на 14 добу експерименту після ГХС і локальної кріодеструкції шкіри у тварин, яким не виконували ксенодермопластику, відмічається істотне порушення більшості досліджуваних показників функціональної активності печінки. Застосування ліофілізованих ксенодермотрансплантатів зумовлює певний профілактичний вплив: рівень загальних жовчних кислот жовчі, величина холато-холестеролового співвідношення, швидкість виділення жовчі та інтенсивність екскреції загальних жовчних кислот, а також вміст глікогену в печінці були статистично достовірно більшими, а швидкість виділення холестеролу і час елімінації бромсульфалеїну – меншими, ніж у тварин без ксенодермопластики. Решта показників у цих експериментальних умовах мали тенденцію до покращення.

4.4. Функціональний стан печінки на 21 добу після ГХС і кріодеструкції шкіри

Як показали експериментальні дослідження (табл. 4.7), після ГХС і локальної кріодеструкції шкіри у тварин, яким не проводили ксенодермопластику концентрації загальних жовчних кислот і прямого білірубину, а також холато-холестеролове співвідношення і ступінь кон'югації білірубину виявилися статистично достовірно меншими, ніж в контролі (відповідно на 19,4 %, $p<0,01$; на 30,5 %, $p<0,001$; 29,1 %, $p<0,01$ і 22,9 %, $p<0,001$). Концентрація непрямого білірубину, навпаки, була вищою в цій дослідній групі (на 42,0 %, $p<0,05$), а вміст холестеролу і загального білірубину істотно не змінювався.

Застосування в цих експериментальних умовах ліофілізованих ксенодермотрансплантатів зумовлювало нормалізацію більшості досліджуваних показників, проте вірогідно нижчими від контролю виявилися концентрації загальних жовчних кислот, прямого білірубину, а також ступінь кон'югації білірубину (відповідно на 15,1, 19,8 і 16,0 %, $p<0,05$).

Порівнюючи одержані результати між дослідними групами, з'ясувалося, що статистично достовірних відмінностей не спостерігалось. проте відмічалася тенденція до кращих величин на тлі застосування ксенодермотрансплантатів.

Показники жовчовиділення на 21 добу (табл. 4.8) в обох дослідних групах продовжували бути істотно нижчими в порівнянні з контрольною групою. Так у групі, в якій ксенотрансплантація не проводилась, швидкість жовчовиділення була нижчою від контролю на 35,4 % ($p<0,001$), інтенсивність екскреції загальних жовчних кислот – на 46,7 % ($p<0,001$), холестеролу – 27,3 % ($p<0,01$), загального білірубину – на 39,5 % ($p<0,001$), прямого білірубину – на 54,8 % ($p<0,001$). За величиною швидкості виділення непрямого білірубину статистично достовірних відмінностей з контрольною

групою не спостерігалось.

Таблиця 4.7

Показники жовчоутворюючої функції печінки після ГХС і кріодеструкції шкіри та її корекції ліофілізованими ксенодермо-трансплантатами на 21 добу експерименту (M±m)

Показник	Контроль (n=6)	21 доба експерименту		p
		Пов'язка (n=5)	Ксенотранс- плантат (n=6)	
Загальні жовчні кислоти, г·л ⁻¹	3,650± 0,148	2,940± 0,070**	3,100± 0,143*	>0,05
Холестерол, г·л ⁻¹	0,294± 0,019	0,328± 0,042	0,295± 0,006	>0,05
Холато- холестероловий коефіцієнт	12,7± 1,0	9,0± 0,4**	10,6± 0,6	>0,05
Загальний білірубін, мкмоль·л ⁻¹	98,3± 6,4	90,6± 3,8	95,5± 4,5	>0,05
Прямий білірубін, мкмоль·л ⁻¹	67,6± 5,1	47,0± 4,6***	54,2± 1,8*	>0,05
Непрямий білірубін, мкмоль·л ⁻¹	30,7± 2,3	43,6± 5,2*	41,3± 5,3	>0,05
Ступінь кон'югації білірубіну, %	68,6± 1,9	52,1± 4,9***	57,6± 3,9*	>0,05

Таблиця 4.8

Показники жовчовидільної функції печінки після ГХС і кріодеструкції шкіри та її корекції ліофілізованими ксенодермотрансплантатами на 21 добу експерименту (M±m)

Показник	Контроль	21 доба експерименту		p
		Пов'язка (n=5)	Ксенотрансплантат (n=6)	
Швидкість жовчовиділення, мл·год ⁻¹ ·кг ⁻¹	2,223± 0,113	1,437± 0,068 ^{***}	1,653± 0,064 ^{**}	<0,05
Швидкість екскреції загальних жовчних кислот, мг·год ⁻¹ ·кг ⁻¹	8,082± 0,431	4,227± 0,266 ^{***}	5,142± 0,350 ^{***}	>0,05
Швидкість екскреції холестеролу, мг·год ⁻¹ ·кг ⁻¹	0,649± 0,041	0,472± 0,031 ^{**}	0,486± 0,014 ^{**}	>0,05
Швидкість екскреції загального білірубину, мкмоль·год ⁻¹ ·кг ⁻¹	215,5± 7,5	130,4± 8,6 ^{***}	158,6± 11,8 ^{**}	>0,05
Швидкість екскреції прямого білірубину, мкмоль·год ⁻¹ ·кг ⁻¹	147,9± 6,5	66,8± 5,9 ^{***}	89,2± 2,7 ^{***}	<0,01
Швидкість екскреції непрямого білірубину, мкмоль·год ⁻¹ ·кг ⁻¹	67,6± 4,6	63,6± 9,7	69,4± 10,6	>0,05

Застосування в цих експериментальних умовах ліофілізованих ксенодермотрансплантатів зумовлювало менші порушення досліджуваних показників, проте вони не досягали контрольного рівня. Так, величина швидкості жовчовиділення була нижчою від контролю на 25,6 % (p<0,01), інтенсивності екскреції загальних жовчних кислот – на 36,4 % (p<0,001), холестеролу – на 25,1 % (p<0,001), загального білірубину – на 39,7 %

($p < 0,001$), прямого білірубіну – на 39,7 % ($p < 0,001$). Інтенсивність виділення непрямого білірубіну не відрізнялася від величини контрольних тварин.

Порівнюючи одержаний результат між дослідними групами, встановлено, що швидкість жовчовиділення на тлі ксенодермопластики була на 25,6 % більшою, ніж у групі, в якій ксенодермотрансплантація не виконувалася ($p < 0,01$). Так само вищою була й інтенсивність екскреції прямого білірубіну – на 33,5 % ($p < 0,01$). За іншими показниками статистично достовірних відмінностей між дослідними групами не відмічалось. Відмічалася лише тенденція до кращих величин досліджуваних показників у групі тварин, якій виконували ксенодермотрансплантацію.

Час виведення бромсульфалеїну з крові (рис. 4.4) в обох дослідних групах був більшим, ніж у контролі: без ксенодермотрансплантації – на 58,8 % ($p < 0,001$), при її виконанні – на 48,3 % ($p < 0,001$).

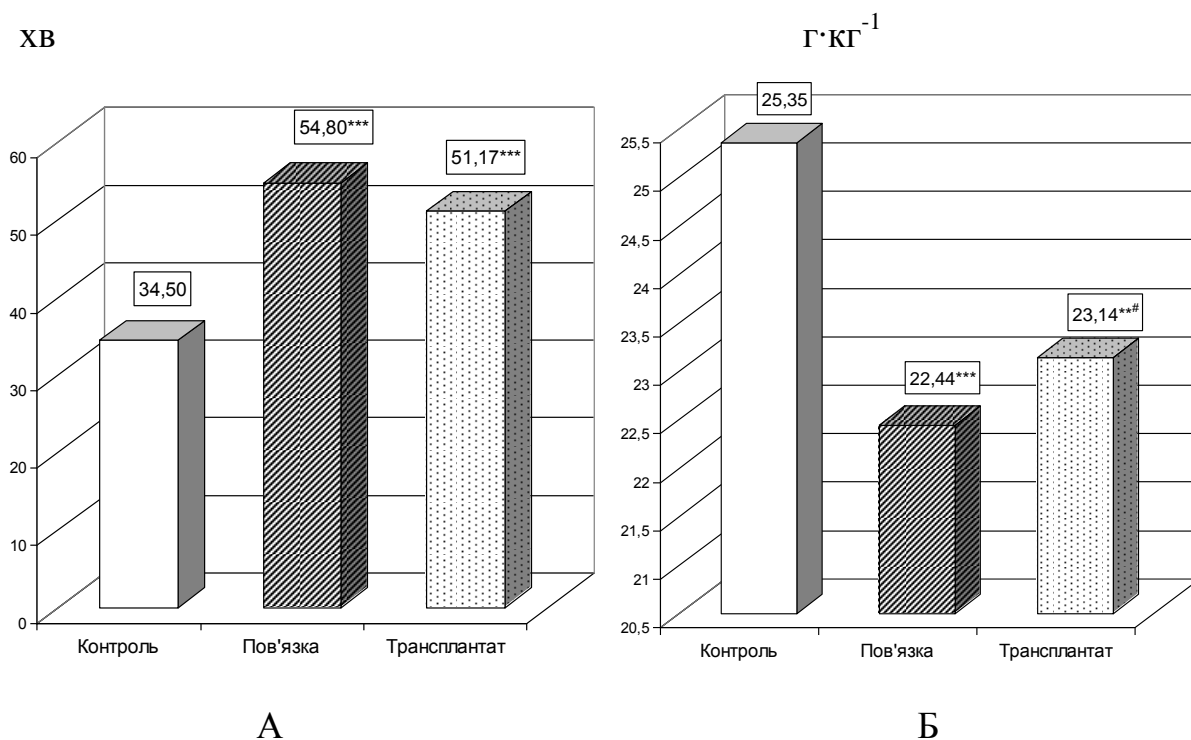


Рис. 4.4. Тривалість виділення бромсульфалеїну з жовчю (А) і вміст глікогену в печінці (Б) після ГХС і кріодеструкції шкіри та її корекції ліофілізованими ксенодермотрансплантатами на 21 добу експерименту

Вміст глікогену в печінці в дослідних групах продовжував залишатися істотно нижчим, ніж у контролі (відповідно на 11,5 і 8,7 %, $p < 0,001-0,01$). Проте на тлі ліофілізованих ксенодермотрансплантатів досліджуваний показник виявився статистично достовірно більшим, ніж у групі тварин, в якій ксенодермотрансплантація не виконувалася ($p < 0,05$).

Таким чином, на 21 добу експерименту в печінці відмічаються подальші відновні процеси. В цих умовах застосування ліофілізованих ксенодермотрансплантатів зумовлювало нормалізацію і тенденцію до нормалізації ряду показників жовчоутворюючої функції, достовірно менші порушення глікогенсинтезувальної функції печінки.

4.5. Функціональний стан печінки на 28 добу після ГХС і кріодеструкції шкіри

З таблиці 4.9 видно, що через 28 діб після ГХС і локальної кріодеструкції шкіри відмічалися статистично достовірно менший вміст загальних жовчних кислот у жовчі (на 15,3 %, $p < 0,01$). Це зумовило зниження холасто-холестеролового співвідношення на 26,0 % ($p < 0,05$). Інші показники жовчоутворюючої функції печінки від контрольних величин істотно не відрізнялися.

На тлі застосування в цих експериментальних умовах ліофілізованих ксенодермотрансплантатів досліджувані показники жовчоутворюючої функції печінки статистично достовірно не відрізнялися від рівня контрольних величин, а рівень холестеролу в жовчі істотно був менший порівняно з тваринами, ксенодермопластика яким не проводилася (на 17,2 %, $p < 0,01$).

Порівнюючи одержані результати між дослідними групами, встановлено, що на тлі ксенодермотрансплантації відмічалися вірогідно менший вміст холестеролу в жовчі (на 17,2 %, $p < 0,01$) і, як наслідок, вищий

рівень холато-холестеролового співвідношення (на 29,8 %, $p < 0,01$). За іншими показниками статистично достовірних відмінностей між дослідними групами не спостерігалось.

Таблиця 4.9

Показники жовчоутворюючої функції печінки після ГХС і кріодеструкції шкіри та її корекції ліофілізованими ксенодермо-трансплантатами на 28 добу експерименту ($M \pm m$)

Показник	Контроль (n=6)	28 доба експерименту		p
		Пов'язка (n=5)	Ксенотранс- плантат (n=6)	
Загальні жовчні кислоти, г·л ⁻¹	3,650± 0,148	3,090± 0,070**	3,325± 0,090	>0,05
Холестерол, г·л ⁻¹	0,294± 0,019	0,331± 0,014	0,274± 0,008	<0,01
Холато- холестероловий коефіцієнт	12,7± 1,0	9,4± 0,5*	12,2± 0,5	<0,01
Загальний білірубін, мкмоль·л ⁻¹	98,3± 6,4	94,9± 3,6	97,6± 3,6	>0,05
Прямий білірубін, мкмоль·л ⁻¹	67,6± 5,1	55,5± 4,6	60,5± 2,7	>0,05
Непрямий білірубін, мкмоль·л ⁻¹	30,7± 2,3	39,4± 6,0	37,1± 4,4	>0,05
Ступінь кон'югації білірубину, %	68,6± 1,9	59,0± 5,4	62,4± 3,6	>0,05

Інтенсивність жовчовидільної функції печінки (табл. 4.10) була такою.

Після ГХС і локальної кріодеструкції шкіри на 28 добу експерименту відмічалися статистично достовірно менші швидкість жовчовиділення (на 23,8 %, $p < 0,01$), швидкість екскреції загальних жовчних кислот (на 35,3 %, $p < 0,001$), загального і прямого білірубину (відповідно на 25,6 і 36,4 % $p < 0,001$).

Таблиця 4.10

Показники жовчовидільної функції печінки після ГХС і кріодеструкції шкіри та її корекції ліофілізованими ксенодермо-трансплантатами на 28 добу експерименту ($M \pm m$)

Показник	Контроль (n=6)	28 доба експерименту		p
		Пов'язка (n=5)	Ксенотранс- плантат (n=6)	
Швидкість жовчовиділення, мл·год ⁻¹ ·кг ⁻¹	2,223± 0,113	1,694± 0,046**	1,966± 0,074*	<0,05
Швидкість екскреції загальних жовчних кислот, мг·год ⁻¹ ·кг ⁻¹	8,082± 0,431	5,230± 0,161***	6,531± 0,287*	<0,01
Швидкість екскреції холестеролу, мг·год ⁻¹ ·кг ⁻¹	0,649± 0,041	0,560± 0,025	0,536± 0,016*	>0,05
Швидкість екскреції загального білірубину, мкмоль·год ⁻¹ ·кг ⁻¹	215,5± 7,5	160,4± 5,6***	191,6± 9,3	<0,05
Швидкість екскреції прямого білірубину, мкмоль·год ⁻¹ ·кг ⁻¹	147,9± 6,5	94,0± 8,1***	119,8± 9,3*	>0,05
Швидкість екскреції непрямого білірубину, мкмоль·год ⁻¹ ·кг ⁻¹	67,6± 4,6	66,4± 9,9	71,9± 7,1	>0,05

Застосування в цих експериментальних умовах ліофілізованих ксенодермотрансплантатів викликало менші порушення досліджуваних показників, проте швидкість жовчовиділення, швидкість екскреції загальних

жовчних кислот, холестеролу, прямого білірубіну продовжували залишатися істотно нижчими від контролю (відповідно на 11,6, 19,2, 17,4 і 19,0 %, $p < 0,05$).

Разом з тим, в цій експериментальній групі швидкості жовчовиділення, екскреції загальних жовчних кислот і загального білірубіну вірогідно переважали аналогічні показники некорегованих тварин (відповідно на 16,0, 24,9 і 19,4 %, $p < 0,05-0,01$). За іншими показниками статистично достовірних відмінностей порівняно з контрольною групою не спостерігалось.

Тривалість виділення бромсульфалеїну (рис 4.5) у тварин після ГХС і локальної кріодеструкції шкіри, яким не виконували ксенодермотрансплантацію, продовжувала залишатися більшою, ніж у контролі (на 64,1 %, $p < 0,01$). Після застосування ліофілізованих ксенодермотрансплантатів цей показник мав тенденцію до меншої величини порівняно із групою тварин, яким не проводили корекцію ксенодермотрансплантатами, проте статистично достовірно був більшим порівняно з контролем (на 18,8 %, $p < 0,05$).

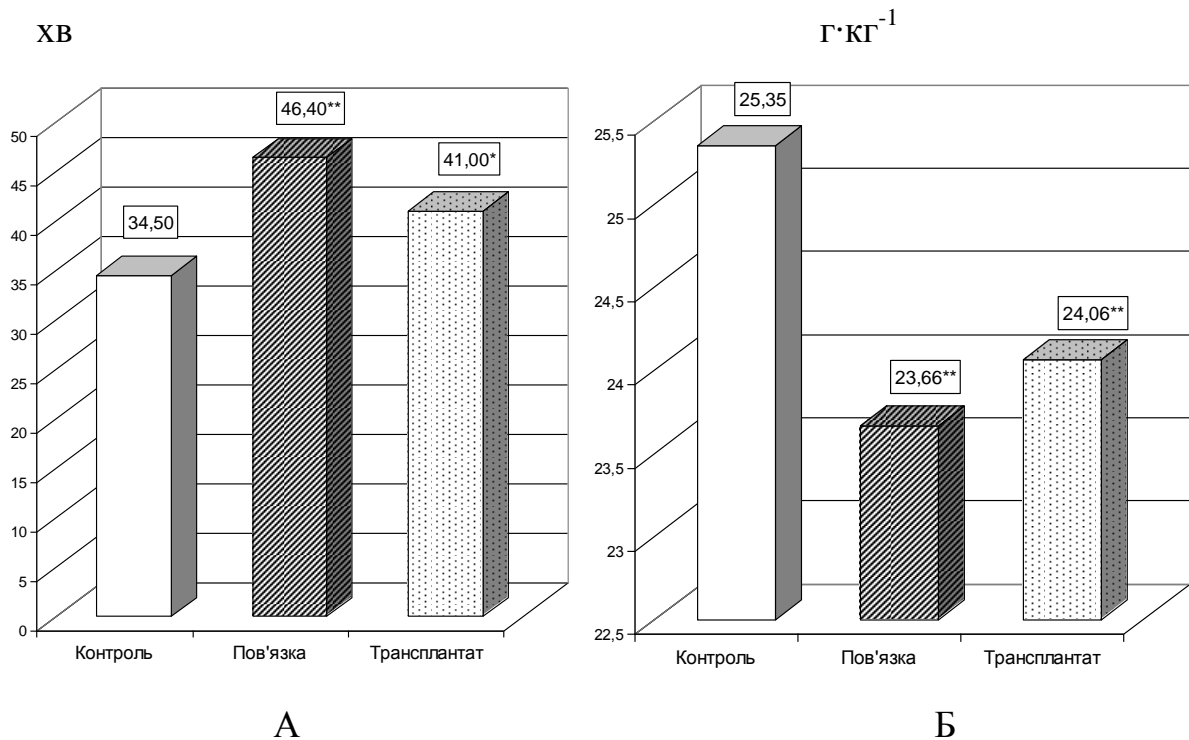


Рис. 4.5. Тривалість виділення бромсульфалеїну з жовчю (А) і вміст глікогену в печінці (Б) після ГХС і кріодеструкції шкіри та її корекції

ліофілізованими ксенодермотрансплантатами на 28 добу експерименту

Вміст глікогену в печінці в обох дослідних групах був меншим порівняно з контролем (відповідно на 6,7 і 5,1 %, $p < 0,05$). Після застосування ліофілізованих ксенодермотрансплантатів відмічалася тенденція до зростання величини досліджуваного показника.

Таким чином, через 28 діб після моделювання ГХС і кріоураження шкіри у тварин, яким ксенодермотрансплантація не виконувалася, порівняно з контрольною групою відмічається істотно нижчий вміст загальних жовчних кислот у жовчі, менша швидкість жовчовиділення та інтенсивності екскреції загальних жовчних кислот, загального і прямого білірубину, підвищення холато-холестеролового співвідношення, а також збільшена тривалість видалення бромсульфалеїну з крові і нижчий вміст глікогену в печінці. На тлі застосування ліофілізованих ксенодермотрансплантатів відмічається нормалізація показників жовчоутворюючої функції, достовірно менші порушення показників жовчоутворюючої функції печінки (швидкість жовчовиділення, інтенсивність екскреції загальних жовчних кислот і загального білірубину), а також тенденція до нормалізації поглинально-видільної і глікогенсинтезувальної функцій печінки.

4.6. Динаміка загоєння рани після ГХС, кріодеструкції шкіри і застосування ліофілізованих ксенодермотрансплантатів

Експерименти показали, що загоєння під ксенодермотрансплантатом і без нього в умовах ГХС і локальної кріодеструкції шкіри відбувається подібно, з однаковим ступенем зниження площі поверхні рани впродовж 3-21 діб (рис. 4.6.).

Тільки на 28 добу відмічається більш істотне зменшення площі рани у

групі тварин, в якій застосовувалися ліофілізовані ксенодермотрансплантати ($p < 0,05$).

см²

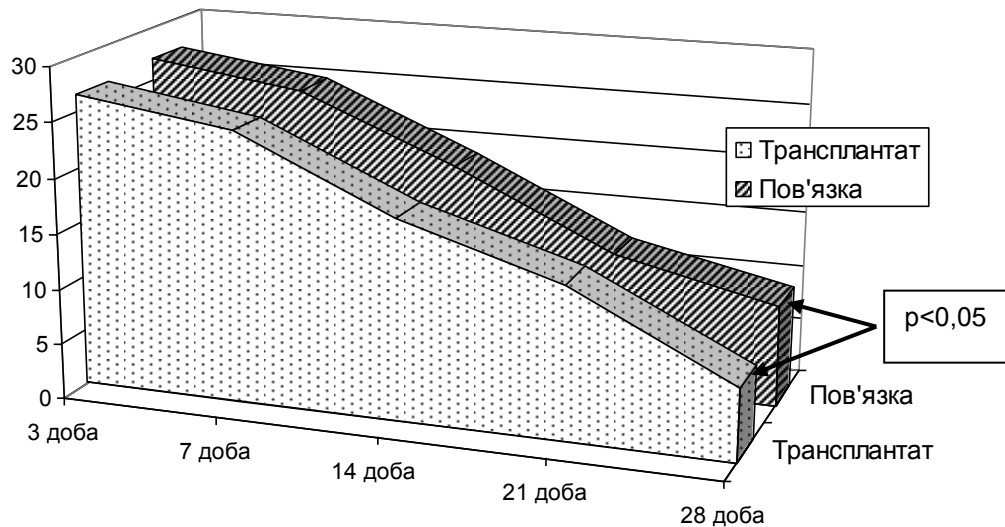


Рис. 4.6. Динаміка загоєння рани шкіри після ГХС і кріодеструкції шкіри та її корекція ліофілізованими ксенодермотрансплантатами

Динаміка загоєння ран в обох дослідних групах характеризувалася в'ялим протіканням. В некорегованих тварин формувалася струпа, рана в ряді випадків нагноювалася. На 28 добу в рані були наявні залишки струпа, продовжували залишатися виділення з рани (рис. 4.7).

На тлі застосування ксенодермотрансплантата впродовж усього терміну спостереження практично не відмічалася вираженої запальної реакції з боку рани. На 14-21 доби ксенотрансплантат відторгався. Рідко відмічалася нагноєння рани. До 28 доби площа рани ставала статистично достовірно меншою, ніж у некорегованих тварин (рис. 4.8).

Таким чином, після ГХС і локальної кріодеструкції шкіри загоєння рани протікає мляво з формуванням струпа, який відторгається до 28 доби з

розвитком явищ запалення. Часто відмічається нагноєння ран.



Рис. 4.7. Поверхня рани після ГХС і локальної кріодеструкції шкіри у тварин, яким не виконували ксенодермотрансплантацію (28 доба)



Рис. 4.8. Поверхня рани після ГХС, локальної кріодеструкції шкіри і застосування ліофілізованого ксенодермо-трансплантата (28 доба)

Застосування в цих експериментальних умовах ліофілізованих

ксенодермотрансплантатів супроводжується покращенням загоєння рани, яке найістотніше проявляється на 28 добу експерименту.

4.7. Мофологічний стан печінки після локальної кріодеструкції шкіри та корекції рани ксенодермотрансплантатами

Мікроскопічні зміни тканини печінки при застосуванні в експерименті додаткового подразника – холодового стресу – спричиняло підсилене кровонаповнення сублобулярних та інтерлобулярних вен. Трабекулярні структури часточок були збережені. В окремих полях зору навколо міждолькових вен та жовчевих протоків проявляється лімфо-гістіоцитарна інфільтрація. Ці явища є переважаючими у тварин, яким в експерименті застосовували ксеношкіру. В більшій частині гепатоцитів, включаючи центральну та периферичну зони, цитоплазма світла та піниста, їх ядра світлі.

Дистрофічні зміни починали формуватись із перших днів експерименту і мали прогресуючу динаміку на 3, 7, 14 доби і зростали відповідно на 162, 129 і 244 % (табл. 4.11). При цьому аналогічно збільшувався відсоток некрозів (на 51, 52 і 100 %).

Сума деструктивних змін також змінювалась і до 7 дня експерименту вона перевищувала норму в 4,0 рази. Ступінь склерозування зростав на 29,4 % в порівнянні із контролем.

Тварин, яким на фоні ГХС застосовували лише стерильну марлеву пов'язку, вирізняє високий відсоток дистрофічних та некротичних змін.

Мікроскопічно, велика частина клітин оптично виглядає пустою, при цьому спостерігаються плазматичні та ядерні мембрани, навколо яких виявляються еозинофільні частинки цитоплазми. Такі клітини набувають вигляду безструктурних ділянок, в яких відсутні ядра (рис. 4.9). Трабекулярна структура органу була порушена. Балки гепатоцитів розміщувались хаотично, лише по периферії часточок клітини були збережені. Вони були представлені мілкими, щільно прилягаючими клітинами з гомогенною, нерідко базофільною цитоплазмою та великим,

відносно насиченим пилевидно розташованим хроматином, ядром. Зустрічалися клітини із двома ядрами. Синусоїди були звужені, але в місцях некрозу гепатоцитів вони розширювались та містили еритроцити, поодинокі поліморфно ядерні лейкоцити та великі ізольовані купферівські клітини.

Дистрофічні зміни гостро наростали уже із 3-ї доби і продовжували збільшуватися до 14 доби (у 4,7, 5,3 і 5,2 раза) у порівнянні із контролем, особливо за рахунок білкової і жирової дистрофії (табл. 4.11).

Таблиця 4.11

Морфометрична характеристика окремих структур печінки щурів після проведення кріодеструкції шкіри із застосуванням стерильної марлевої пов'язки на фоні холодового стресу ($M \pm m$)

Показник	Конт- роль (n=12)	3 доба (n=12)	7 доба (n=12)	14 доба (n=12)	21 доба (n=12)	28 доба (n=12)
Дистрофічні зміни в гепатоцитах (V_v)	6,1± 0,3	29,4± 0,9***	38,0± 1,0***	28,4± 4,0***	24,2± 3,0***	16,7± 1,5***
Некрози в паренхімі (V_v)	4,1± 1,1	10,1± 1,1***	17,1± 1,7***	22,0± 4,2***	16,2± 2,7***	9,0± 1,0**
Сума деструктивних (некроз та дистрофія) змін в паренхімі печінки (V_v)	10,9± 0,4	39,5± 5,1***	55,1± 4,7***	50,4± 7,4***	40,4± 5,0***	25,0± 3,2***
Двохядерні гепатоцити (V_v)	9,9± 0,6	9,0± 1,1	10,4± 1,4	10,9± 0,7	16,4± 2,1**	17,2± 1,9**
Ступінь склерозування портальних трактів (V_v)	1,7± 0,6	1,7± 1,1	2,2± 0,4	2,2± 0,1	4,3± 1,0*	5,9± 1,0**
Примітка: Тут і в табл. 4.10 * – достовірність відмінностей показників дослідних груп порівняно з контрольною групою (* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$).						

Мікроскопія печінки на 14 добу експерименту при додатковому моделюванні холодового стресу показала порушення дольової структури

органа, у тварин, яким в експерименті використовували лише стерильну марлеву пов'язку.

Межі дольок виявлялись лише в периферичних ділянках, де проходять міждолькові судини та жовчні ходи з оточуючою їх сполучною тканиною. Гепатоцити з відносно збереженою дольовою структурою виглядали збільшеними в розмірах, набухші, цитоплазма їх була зернистою, іноді базофільною, ядра збережені і чітко оконтуровані. В них виявлялись по 1-2 ядерця. Серед клітин зустрічались двоядерні, в яких спостерігались явища мітозу.

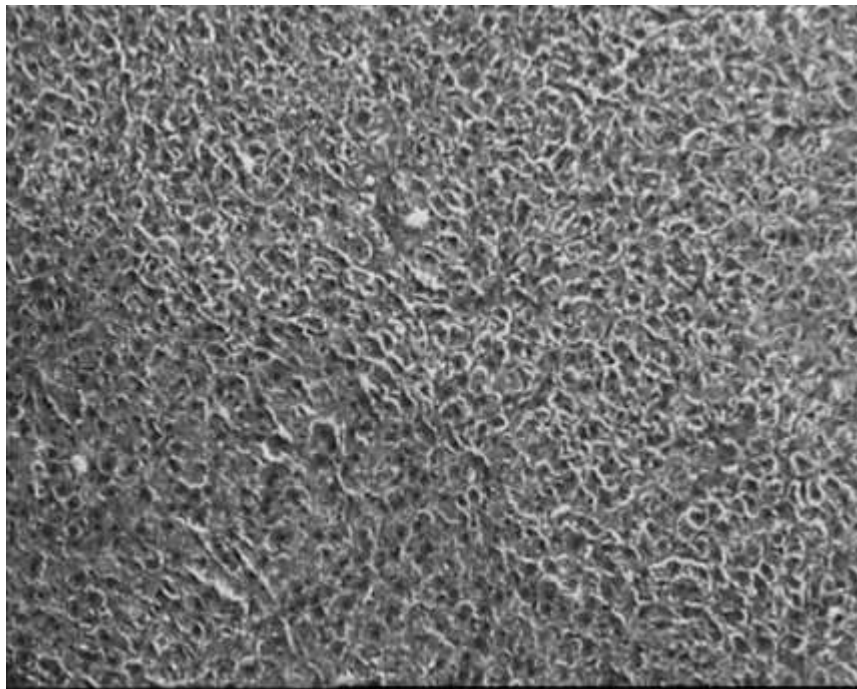


Рис. 4.9. Морфологічна структура печінки щура на 14 добу експерименту на тлі ГХС з використанням стерильної марлевої пов'язки. Різко виражена білкова дистрофія та некроз гепатоцитів. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 200$.

Ближче до центральних відділів дольки печінкова тканина різко змінена, клітини дисконкомплексовані, відрізняються великими розмірами. Цитоплазма оптично пуста або містить вакуолеподібні структури. Великі

вакуолі зустрічаються рідко. При цьому у тварин з використанням ксеношкіри дистрофічні зміни в гепатоцитах були менші в 4 рази. На 7 і 14 добу цей показник зростав майже у двічі повільніше (табл. 4.12, рис. 4.10)

Відсоток клітин з відсутніми ядрами був меншим. Ядра часто добре профарбовувалися і чітко контурувалися. Багато клітин мали чіткі межі. У

них у меншій мірі, ніж у не корегованих тварин спостерігалось дрібнокрапельне ожиріння та некробіоз. Зустрічалися ділянки, які

складалися із некротизованих клітин з формуванням дрібнозернистого детриту. Просвіти центральних вен в більшості були виповнені еозинофільними білковими масами та значною кількістю еритроцитів.

Таблиця 4.12

Морфометрична характеристика окремих структур печінки щурів після проведення кріодеструкції шкіри із застосуванням ксенодермотрансплантатів на фоні холодного стресу ($M \pm m$)

Показники	Конт- роль (n=12)	3 доба (n=12)	7 доба (n=12)	14 доба (n=12)	21 доба (n=12)	28 доба (n=12)
Дистрофічні зміни в гепатоцитах (V_v)	6,1± 0,3	16,0± 1,1***	20,1± 2,0***	21,0± 3,4***	16,7± 1,4***	9,0± 1,5
Некрози в паренхімі (V_v)	4,1± 1,1	6,2± 1,6	6,2± 0,8	8,2± 0,4**	6,0± 1,0	6,1± 1,4
Сума деструктивних (некроз та дистрофія) змін в паренхімі печінки (V_v)	10,9± 0,4	22,2± 5,0*	26,2± 2,9***	24,4± 2,8***	22,7± 2,0***	15,1± 3,0
Двохядерні гепатоцити (V_v)	9,9± 0,6	10,0± 1,4	10,9± 2,3	10,9± 2,0	12,3± 2,4	13,0± 1,8
Ступінь склерозування портальних трактів (V_v)	1,7± 0,6	1,7± 0,2	2,4± 0,9	2,4± 1,5	3,1± 1,2	3,1± 1,0

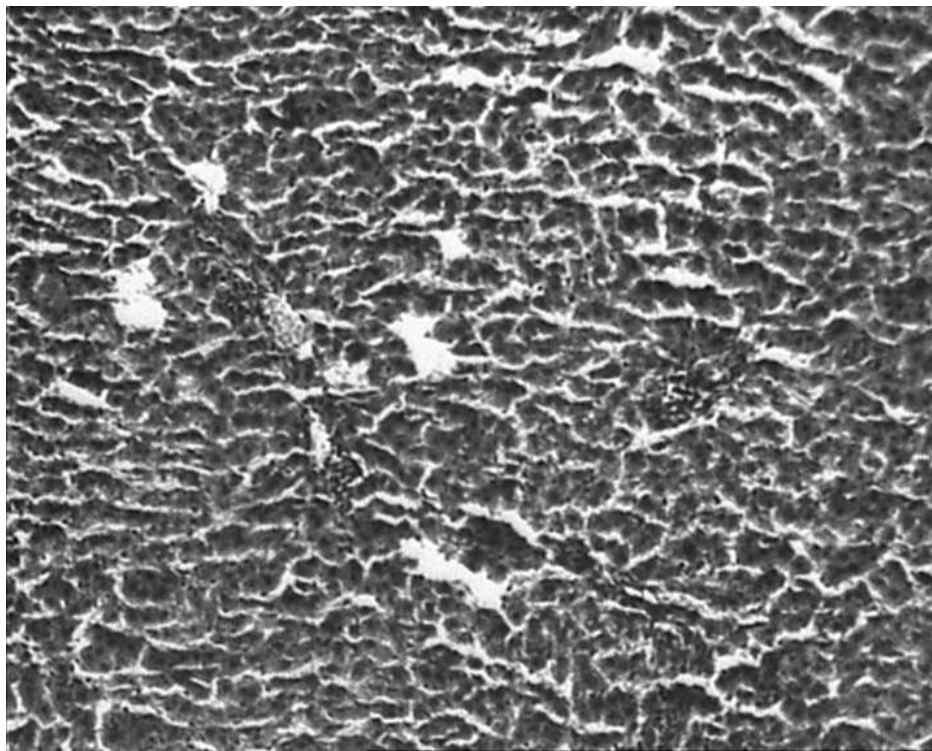


Рис. 4.10. Морфологічна структура печінки щура при стресі з ксенотрансплантатом на 14 добу Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 200$.

У внутрішньодолькових синусоїдах відмічається помірне кровонаповнення. Крім еритроцитів часто зустрічаються поліморфно ядерні лейкоцити лімфоцити та макрофаги. Куперівські клітини нерідко округлювалися та містили фагоцитований хроматин.

Таким чином, морфологічні і морфометричні дослідження підтверджують суттєвий лікувальний вплив ліофілізованих ксенодермотрансплантатів порівняно з не корегованими тваринами. Максимум відхилень, як і за функціональними показниками спостерігається на 7 добу спостереження.

На основі проведеного дослідження можна сформулювати такі проміжні висновки:

- на третю добу після ГХС і локальної кріодеструкції шкіри відмічаються виражені порушення функціональної активності печінки: достовірно знижується швидкість жовчовиділення, інтенсивність екскреції загальних жовчних кислот, загального і прямого білірубіну, концентрації в

печінці глікогену, підвищується тривалість видалення з крові бромсульфалеїну. На тлі застосування ліофілізованих ксенодермотрансплантатів у цих експериментальних умовах рівень швидкості жовчовиділення, інтенсивності екскреції загальних жовчних кислот та прямого білірубіну, а також тривалість екскреції бромсульфалеїну з жовчю були статистично достовірно більшим, ніж у групі, в якій ксенодермотрансплантація не виконувалася, проте не досягала контрольного рівня;

- показники жовчовидільної, жовчоутворюючої, поглинально-видільної і глікогенсинтезувальної функції печінки на сьому добу після ГХС і локальної кріодеструкції шкіри суттєво погіршуються. Застосування в цих експериментальних умовах ліофілізованих ксенодермотрансплантатів здійснює виражений профілактичний вплив, який відмічається практично за всіма показниками жовчовиділення, а також поглинально-видільної і глікогенсинтезувальної функцій;

- на чотирнадцяту добу експерименту після ГХС і локальної кріодеструкції шкіри у тварин, яким не виконували ксенодермопластику, відмічається істотне порушення більшості досліджуваних показників функціональної активності печінки. Застосування ліофілізованих ксенодермотрансплантатів зумовлює певний профілактичний вплив: рівень загальних жовчних кислот жовчі, величина холато-холестеролового співвідношення, швидкість виділення жовчі та інтенсивність екскреції загальних жовчних кислот, а також вміст глікогену в печінці були статистично достовірно більшими, а швидкість виділення холестеролу і час елімінації бромсульфалеїну – меншими, ніж у тварин без ксенодермопластики. Решта показників у цих експериментальних умовах мали тенденцію до покращення;

- на двадцять першу добу експерименту в печінці відмічаються подальші відновні процеси. В цих умовах застосування ліофілізованих ксенодермотрансплантатів порівняно з групою не корегованих тварин

зумовлювало нормалізацію і тенденцію до нормалізації ряду показників жовчоутворюючої функції, достовірно менші порушення глікогенсинтезувальної функції печінки;

- через двадцять восьму діб після моделювання ГХС і кріоураження шкіри у тварин, яким ксенодермотрансплантація не виконувалася, порівняно з контрольною групою відмічається істотно нижчий вміст загальних жовчних кислот у жовчі, менша швидкість жовчовиділення та інтенсивності екскреції загальних жовчних кислот, загального і прямого білірубіну, підвищення холато-холестеролового співвідношення, а також збільшена тривалість видалення бромсульфалеїну з крові і нижчий вміст глікогену в печінці. На тлі застосування ліофілізованих ксенодермотрансплантатів відмічається нормалізація показників жовчоутворюючої функції, достовірно менші порушення показників жовчовидільної функції печінки (швидкість жовчовиділення, інтенсивність екскреції загальних жовчних кислот і загального білірубіну), а також тенденція до нормалізації поглинально-видільної і глікогенсинтезувальної функцій печінки;

- після ГХС і локальної кріодеструкції шкіри загоєння рани протікає мляво з формуванням струпа, який відторгається до 28 доби з розвитком явищ запалення. Застосування в цих експериментальних умовах ліофілізованих ксенодермотрансплантатів супроводжується покращенням загоєння рани, яке найістотніше проявляється на 28 добу експерименту;

- морфологічні і морфометричні дослідження підтверджують суттєвий лікувальний вплив ліофілізованих ксенодермотрансплантатів порівняно з не корегованими тваринами. Максимум відхилень, як і за функціональними показниками спостерігається на 7 добу спостереження.

Одержані в розділі результати опубліковані в ряді наукових праць [177, 178, 179, 180].

1. Сван О., Секела Т., Бондарук М. Вплив холодового стресу і механічної травми на функціональний стан печінки в експерименті //Матер. 10 ювілейного міжнародного медичного конгресу студентів і молодих

вчених. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2007. – С. 239.

2. Гудима А.А., Сван О.Б., Секела Т.Я. Вплив холодового стресу і локальної кріодеструкції шкіри на функціональний стан печінки в експерименті //Матер. науково-практ. конф. “Здобутки клінічної і експериментальної медицини”. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2007. – С. 135-136.

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

4. Гудима А.А., Сван О.Б. Вивчення студентами медичного факультету на практичних заняттях застосування ліофілізованих ксенодермотрансплантатів – нового напрямку лікування кріоуражень шкіри // Медична освіта. – 2007. – № 3. – С. 46-48.

РОЗДІЛ 5

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ МОРФО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ПЕЧІНКИ В УМОВАХ МОДЕЛЮВАННЯ КРІОТРАВМИ ТА ЇЇ ПОЄДНАННЯ З ГОСТРИМ ХОЛОДОВИМ СТРЕСОМ

У попередніх розділах засвідчено позитивний вплив раннього видалення змертвілої внаслідок обмороження шкіри і покриття ранового дефекту ксенодермотрансплантатами у тварин, яких піддавали і не піддавали додатково ГХС.

З метою з'ясування ролі ГХС в динаміці функціональних і морфологічних відхилень у печінці на тлі кріодеструкції шкіри було співставлено досліджувані показники у тварин, яким виконували обмороження 10 % площі поверхні шкіри, з тими, яким додатково моделювали ГХС.

Отримані результати дозволять глибше пізнати особливості впливу ГХС на тяжкість перебігу кріоураження, зокрема, морфо-функціонального стану печінки

5.1. Особливості показників жовчоутворюючої функції печінки

Як видно з рис. 5.1 (А), на тлі кріотравми, яку покривали стерильною пов'язкою на 3 добу вміст у жовчі загальних жовчних кислот ставав істотно нижчим, ніж у контролі, на 14 і 21 доби він був статистично достовірно меншим, ніж на 3 добу (відповідно на 18,3 і 10,8 %, $p < 0,05$). На 28 добу цей показник нормалізувався і ставав статистично достовірно більшим, порівняно із 14 і 21 добами спостереження ($p < 0,05$).

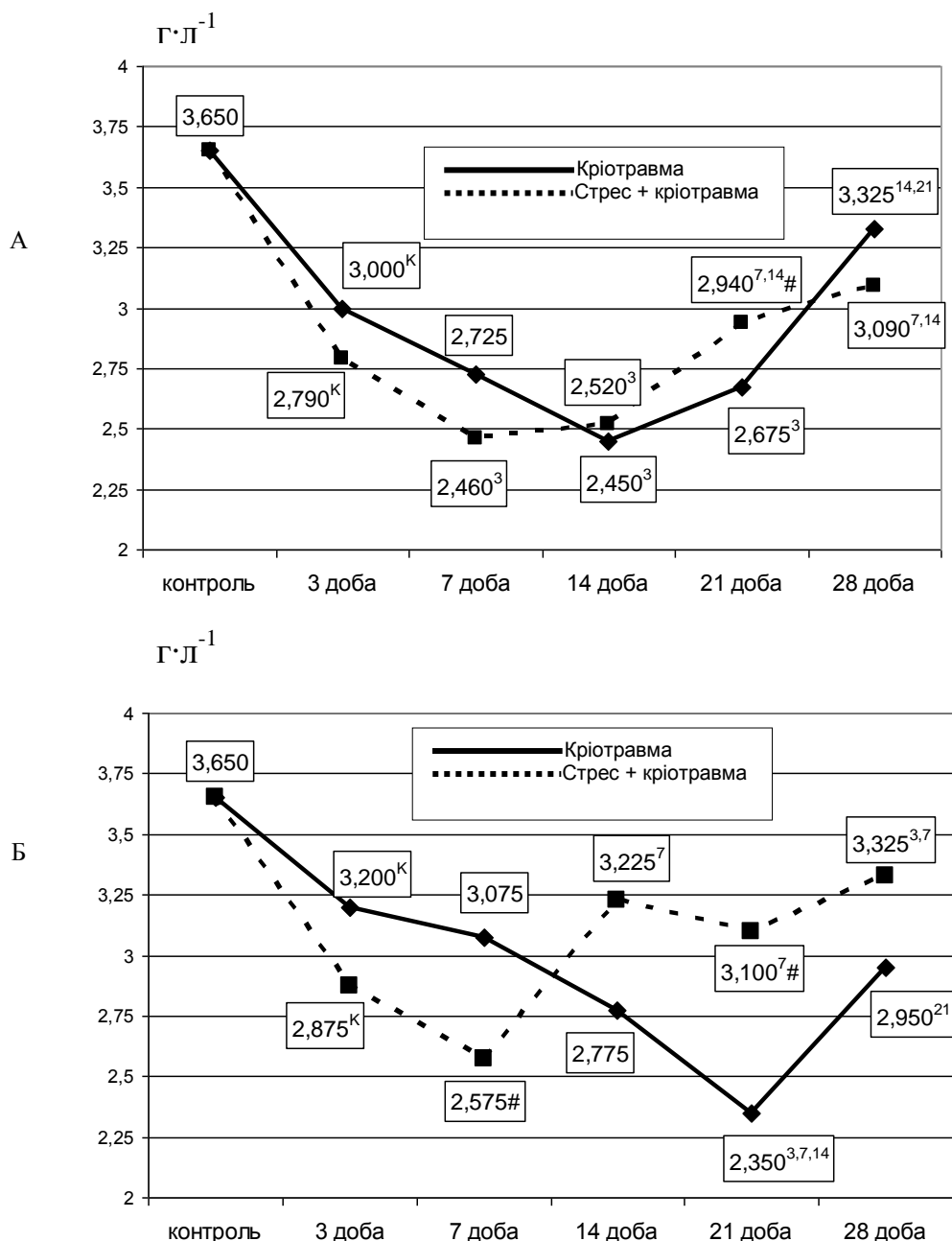


Рис. 5.1. Вплив кріотравми на динаміку вмісту жовчних кислот у жовчі на тлі ГХС в умовах застосування стерильної пов'язки (А) і ліофілізованих ксенодермотрансплантатів (Б). Тут і на інших рисунках розділу 5: # – достовірність відмінностей між стресованими і нестресованими тваринами (# – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$; ### – $p < 0,001$); ^{3, 7, 14, 21} – відмінності відповідно із 3, 7, 14 і 21 днями спостережень статистично достовірні ($p \leq 0,05$); ^K – відмінності на 3 добу спостереження порівняно з контрольною групою статистично достовірні ($p \leq 0,05$).

На тлі ГХС у комбінації з кріотравмою ступінь зниження вмісту загальних жовчних кислот у жовчі був більшим. Вже з 7 доби досліджуваний показник виявився істотно меншим порівняно з 3 добою спостереження і залишався таким на 14 добу ($p < 0,05$). На 21 добу вміст жовчних кислот у цій групі зростав і виявився істотно більшим, порівняно з 7 і 14 добами спостереження ($p < 0,05$), а також порівняно із групою тварин без ГХС – на 9,9 % ($p < 0,05$).

В умовах виконання ксенодермотрансплантації (рис. 5.1, Б) у тварин з кріотравмою істотне зниження досліджуваного показника наставало на 21 добу спостереження. Він виявився статистично достовірно меншим, ніж на 3, 7 і 14 доби спостереження ($p < 0,05$). В подальшому – на 28 добу вміст загальних жовчних кислот у жовчі підвищувався і був істотно більшим, порівняно тільки з 21 добою спостереження.

У тварин з ГХС і кріотравмою динаміка відхилень досліджуваного показника виявилася іншою. Його мінімальний рівень наставав на 7 добу. Хоча ця величина істотно не відрізнялася від попереднього терміну спостереження, проте виявилася статистично достовірно меншою, ніж у тварин, яких не піддавали стресу – на 16,3 % ($p < 0,05$). В подальшому рівень загальних жовчних кислот у жовчі тварин з ГХС і кріотравмою зростав і був на 21 добу істотно більшим, ніж у тварин без ГХС – на 31,9 % ($p < 0,05$).

Таким чином, ГХС істотно поглиблює порушення жовчоутворюючої функції печінки за величиною вмісту загальних жовчних кислот у жовчі, мінімум яких як на тлі пов'язки, так і ксенодермотрансплантації настає на 7 добу спостереження. В подальшому на тлі ГХС спостерігається прискорення відновлення досліджуваного показника й на 21 добу він істотно переважає аналогічний як на тлі стерильної пов'язки, так і ксенодермопластики. В останньому випадку результат був більш вираженим.

Співвідношення між концентрацією загальних жовчних кислот і вмістом у жовчі холестеролу має важливе значення для формування якості

жовчної міцели, її розчинності, тому важливим є прослідкувати за динамікою холато-холестеролового коефіцієнта в досліджуваних експериментальних умовах (рис. 5.2).

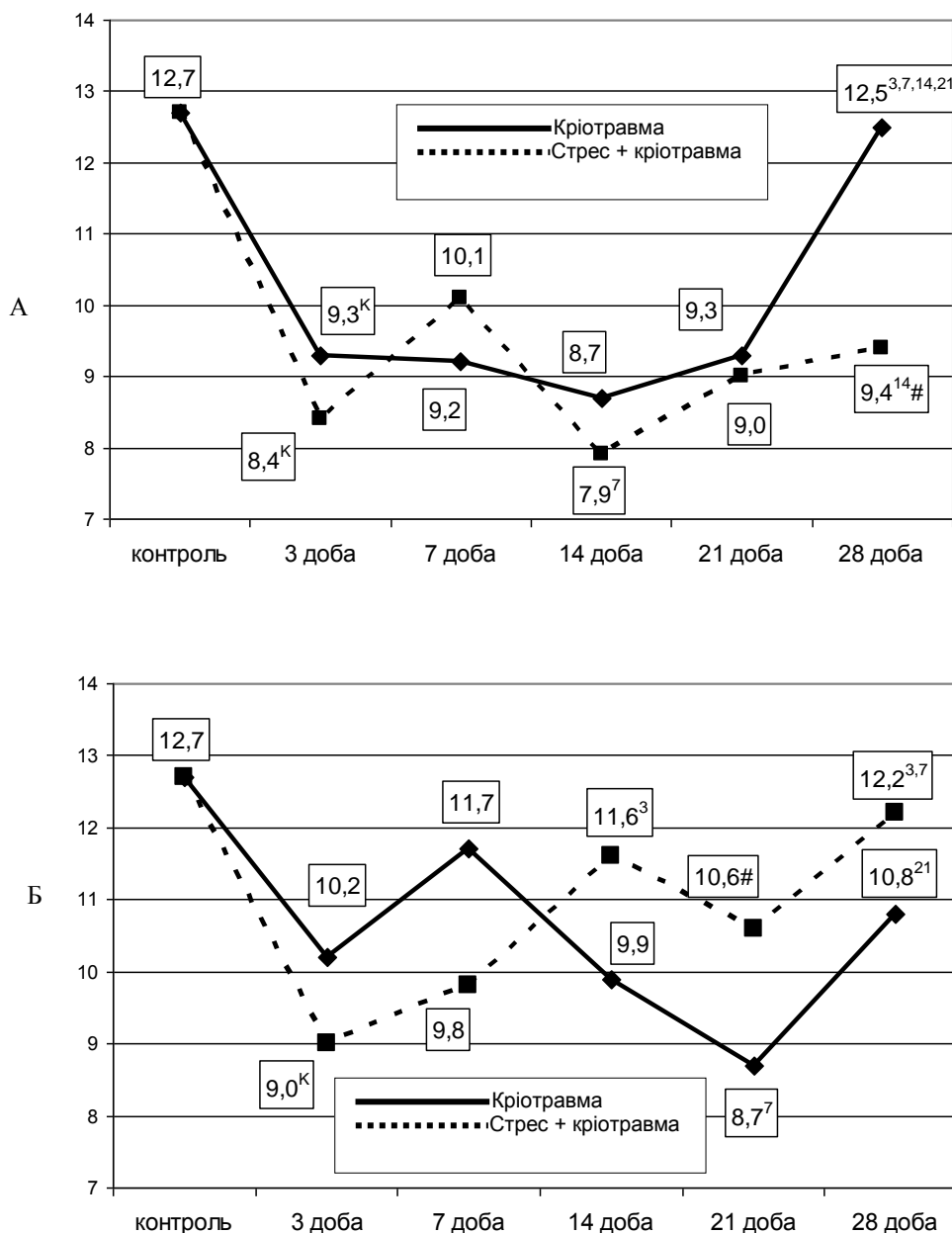


Рис. 5.2. Вплив кріотравми на динаміку холато-холестеролового коефіцієнта жовчі на тлі ГХС в умовах застосування стерильної пов'язки (А) і ліофілізованих ксенодермотрансплантатів (Б)

В умовах застосування стерильної пов'язки у тварин з кріотравмою без

ГХС (рис. 5.2, А) рівень холато-холестеролового коефіцієнта знижувався і на 3 добу був статистично достовірно меншим, ніж у контролі. Такий рівень досліджуваного показника спостерігався до 21 доби, після чого зростав і виявився статистично достовірно більшим, ніж на 3, 7, 14 і 21 доби спостереження ($p < 0,05$).

Динаміка холато-холестеролового показника на тлі ГХС і кріотравми була хвилеподібною, досягаючи мінімуму на 3 і 14 доби спостереження. В подальшому досліджуваний показник підвищувався, проте не досягав рівня контрольних тварин і виявився статистично достовірно меншим, ніж у групі тварин без ГХС (на 24,8 %, $p < 0,05$).

В умовах ксенодермотрансплантації (рис. 5.2, Б) динаміка холато-холестеролового коефіцієнта виявилася хвилеподібною в обох групах порівняння. Перша хвиля зниження досліджуваного показника наставала на 3 добу, друга – на 21. У тварин з кріотравмою без ГХС на 3, 7 і 14 доби спостереження на відмічался істотних відмінностей величин досліджуваного показника. На 21 добу його рівень виявився статистично достовірно меншим, ніж на 7 добу ($p < 0,05$). В подальшому величина цього показника зростала й була статистично достовірно більшою, ніж на 21 добу ($p < 0,05$).

В умовах кріотравми і ГХС на 3 добу холато-холестероловий коефіцієнт знижувався у більшій мірі, ніж у тварин без ГХС, і був статистично достовірно відмінним від контрольної величини. В подальшому відмічался його зростання з незначним хвилеподібним зниженням на 21 добу. Незважаючи на це, холато-холестероловий коефіцієнт в цей термін спостереження був статистично достовірно вищим, ніж у тварин без ГХС (на 21,8 %, $p < 0,05$), а на 28 добу спостереження мав тенденцію до більшої величини.

Таким чином, на тлі кріотравми і ГХС в умовах застосування стерильної пов'язки порівняно із тваринами без ГХС виникає хвилеподібне

коливання холато-холестеролового співвідношення, яке на 3-21 доби не супроводжується статистично значущими відмінностями порівняно з тваринами, яким стрес не моделювали. На 28 добу у групі тварин з ГХС і кріотравмою досліджуваній показник не досягає рівня контрольної групи і залишається статистично достовірно нижчим, ніж у групі без стресу. В умовах застосування ксенодермопластики, ГХС зумовлює глибше порушення холато-холестеролового співвідношення на 3 і 7 доби спостереження порівняно із групою тварин без ГХС, проте на 14-28 доби сприяє кращому його відновленню. На 21 добу величина досліджуваного показника у тварин з гострим холодним стресом і кріотравмою статистично достовірно переважає аналогічній групі тварин, в яких стрес не моделювався.

Важливим показники жовчоутворюючої функції печінки є вміст прямого білірубіну в жовчі (рис. 5.3). Застосування стерильної пов'язки (рис. 5.3, А) у всі терміни спостереження не викликало статистично достовірних відмінностей між тваринами груп порівняння. Проте за динамікою відхилень виявлено такі відмінності.

У тварин з кріотравмою протягом 3-14 діб з кожним наступним терміном спостереження вміст у жовчі прямого білірубіну істотно знижувався ($p < 0,05$). На 21 добу величина досліджуваного показника суттєво зростала й виявилася істотно більшою, ніж на 7 і 14 доби спостереження. На 28 добу вміст прямого білірубіну статистично достовірно був більшим, порівняно із всіма попередніми термінами спостереження.

У тварин з ГХС і кріотравмою (рис. 5.3, Б) динаміка відхилення концентрації прямого білірубіну була іншою. На 3, 7, 14 і 21 доби спостереження не відмічалось істотних відмінностей за величиною досліджуваного показника. Спостерігалася лише тенденція до меншої величини на 7 добу. На 28 добу його величина зростала і статистично достовірно виявилася більшою, ніж на 3 і 7 доби спостереження ($p < 0,05$).

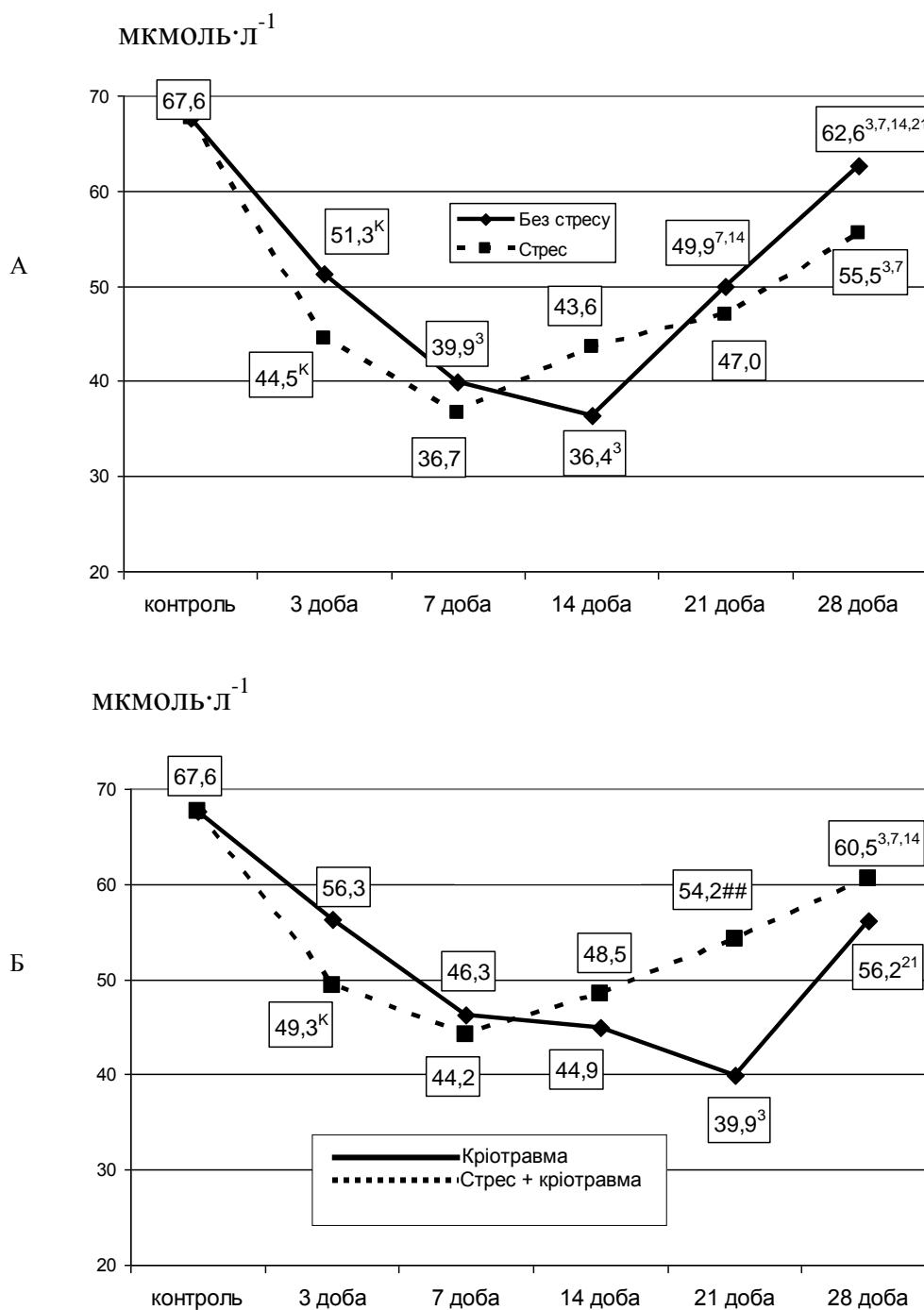


Рис. 5.3. Вплив кріотравми на динаміку вмісту прямого білірубіну в жовчі на тлі ГХС в умовах застосування стерильної пов'язки (А) і ліофілізованих ксенодермотрансплантатів (Б)

В умовах ксенодермопластики відмічалось зменшення досліджуваного показника, проте на 7 і 14 доби не відмічалось статистично достовірних

відмінностей, порівняно з 3 добою. Максимум відхилень настав на 21 добу. В цих експериментальних умовах вміст у жовчі прямого білірубину виявився статистично достовірно меншим, ніж на 3 добу (на 29,1 %, $p < 0,05$). На 28 добу відмічалось зростання досліджуваного показника, яке істотно переважало його рівень на 21 добу спостереження і статистично достовірно не відрізнялося від аналогічного на 3, 7 і 14 доби спостереження.

У тварин з ГХС теж наставало зниження вмісту в жовчі концентрації прямого білірубину на 3 і 7 доби. Ці показники статистично достовірно відрізнялися від контролю. В подальшому рівень досліджуваного показника підвищувався, проте відмінностей за його величиною на 3, 7, 14 і 21 доби не відмічалось. Звертає на себе увагу той факт, що на 21 добу у тварин з ГХС концентрація в жовчі прямого білірубину була статистично достовірно більшою, ніж у тварин без ГХС – на 35,8 % ($p < 0,01$). До 28 доби наставала нормалізація досліджуваного показника. Його величина виявилася статистично достовірно більшою, ніж на 3, 7 і 14 доби спостереження ($p < 0,05$).

Таким чином, ГХС модифікує динамку кон'югації непрямого білірубину в жовчі після кріотравми шкіри. Вже на 3 добу спостереження на тлі ГХС настають більш вражені відхилення досліджуваного показника. Його мінімальна величина спостерігається на 7 добу спостереження як на тлі стерильної пов'язки, так і застосування ксенодермопластики. В подальшому рівень прямого білірубину в жовчі зростає, в той час, як на тлі стерильної пов'язки у тварин без ГХС його мінімізація відмічається на 14 добу, а після ксенодермотрансплантації – на 21 добу. В останньому випадку в умовах стресу на 21 добу величина досліджуваного показника істотно переважає аналогічний групи тварин без ГХС.

Більш вираженою виявилася динаміка ступеня кон'югації білірубину (рис. 5.4). Даний показник охоплює співвідношення між прямим і непрямим білірубіном і володіє вищою діагностичною цінністю.

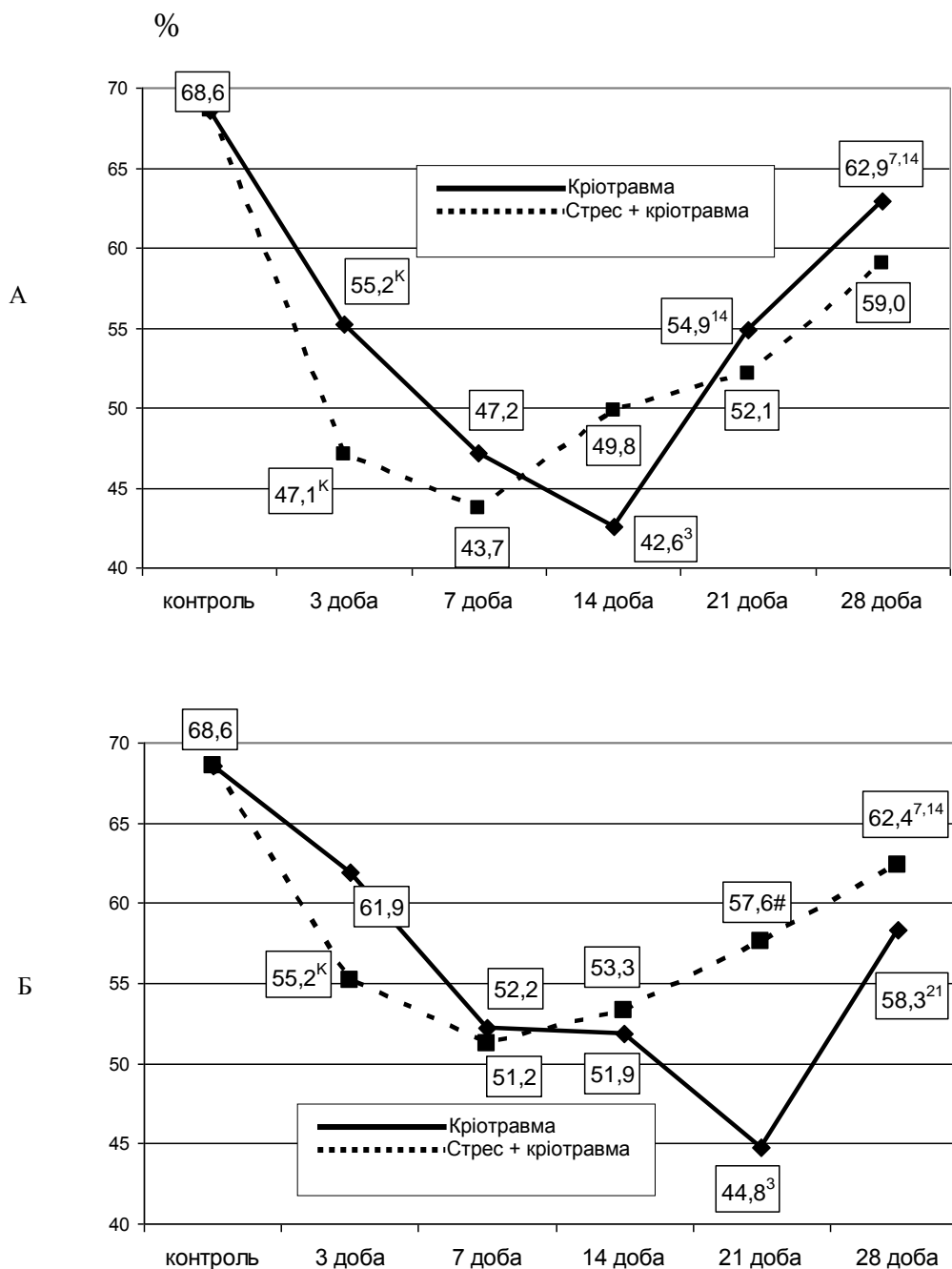


Рис. 5.4. Вплив кріотравми на динаміку ступеня кон'югації білірубіну в жовчі на тлі ГХС, яку покривали стерильною пов'язкою (А) і ліофілізованими ксенодермотрансплантатами (Б)

В умовах застосування стерильної пов'язки (рис. 5.4, А) у тварин бех ГХС після кріоураження шкіри ступінь кон'югації білірубіну стрімко знижувався і досягав мінімальної величини на 14 добу. У цей термін

спостереження досліджуваній показник виявився статистично достовірно меншим, ніж на 3 добу спостереження (на 22,8 %, $p < 0,05$). В подальшому досліджуваній показник збільшувався і на 21 добу виявився істотно більшим, ніж на 14 добу (на 28,9 %, $p < 0,05$). На 28 добу величина ступеня кон'югації білірубину нормалізувалася і була статистично достовірно більшою, ніж на 7 і 14 доби ($p < 0,05$).

У тварин з ГХС на тлі стерильної пов'язки вже на 3 добу відмічалось більш виражене зниження досліджуваного показника, ніж у тварин без ГХС. Протягом 7,14 і 21 діб величина ступеня кон'югації білірубину практично залишалася на однаковому рівні. На 28 добу досліджуваній показник дещо зростав, проте вірогідно не відрізнявся від аналогічних в інші терміни спостереження.

Аналогічні відхилення відмічалися й на тлі застосування ксенодермотрансплантата (рис. 5.4, Б). У тварин без ГХС ступінь кон'югації білірубину знижувався, досягаючи мінімуму на 21 добу спостереження. В цих експериментальних умовах, величина досліджуваного показника була статистично достовірно меншою, ніж на 3 добу спостереження (на 27,6 %, $p < 0,05$). На 28 добу ступінь кон'югації білірубину зростав, так і не досягаючи величини контрольних тварин, проте був істотно більшим, ніж на 21 добу спостереження.

На тлі моделювання ГХС відмічалось більш стрімке зниження цього показника на 3 добу, яке на відміну від тварин без ГХС вже було достовірно відмінним від контрольної величини. На 7-14 доби відмічалася стабілізація цього показника, на 21 добу він зростав, проте статистично достовірних відмінностей у ці терміни спостереження не спостерігалось. Разом з тим, порівняно з тваринами без ГХС на 21 добу досліджуваній показник виявився статистично достовірно більшим – на 28,6 % ($p < 0,05$). В подальшому у стресованих тварин на 28 добу відмічалася нормалізація ступеня кон'югації білірубину. Також він виявився статистично достовірно більшим, ніж на 7 і 14

добу спостереження.

Таким чином, в умовах застосування стерильної пов'язки гострий холодовий стрес зумовлює більші відхилення ступеня кон'югації білірубіну на 3-7 доби, в той час, як у тварин без ГХС мінімум цього показника настає на 14 добу. В подальшому величина досліджуваного показника зростає і практично не відрізняється між тваринами груп порівняння. Інша ситуація відмічається на тлі застосування ксенодермотрансплантата. У тварин з ГХС відчутно більшим є зниження ступеня кон'югації білірубіну вже на 3 добу спостереження. В подальшому він зростає і на 28 добу нормалізується. У тварин без ГХС зниження досліджуваного показника є більш плавним. Проте відмічається його стрімке зниження на 21 добу. В цих експериментальних умовах ступінь кон'югації білірубіну є статистично достовірно меншим, ніж у тварин без ГХС. В подальшому показник зростає, проте не досягає рівня контрольної групи.

5.2. Динаміка показників жовчовидільної функції печінки

Аналізуючи швидкість жовчовиділення у тварин, яким рану покривали стерильною пов'язкою (рис. 5.5, А), встановлено, що досліджуваний показник суттєво знижувався вже на 3 добу спостереження, досягав мінімуму на 14 добу. В цих експериментальних умовах він статистично достовірно був меншим, ніж на 3 добу ($p < 0,05$). В подальшому він зростає, досягаючи рівня контрольної групи на 28 добу і виявився статистично достовірно більшим, ніж у попередні терміни спостереження ($p < 0,05$).

У тварин з ГХС на 3 добу (рис. 5.5, Б) інтенсивність зменшення жовчовидільної функції була більш вираженою. Швидкість жовчовиділення була на 17,9 % меншою, ніж у групі тварин без ГХС ($p < 0,01$). Аналогічно меншим був досліджуваний показник і на 7 добу спостереження – на 10,9 % ($p < 0,05$).

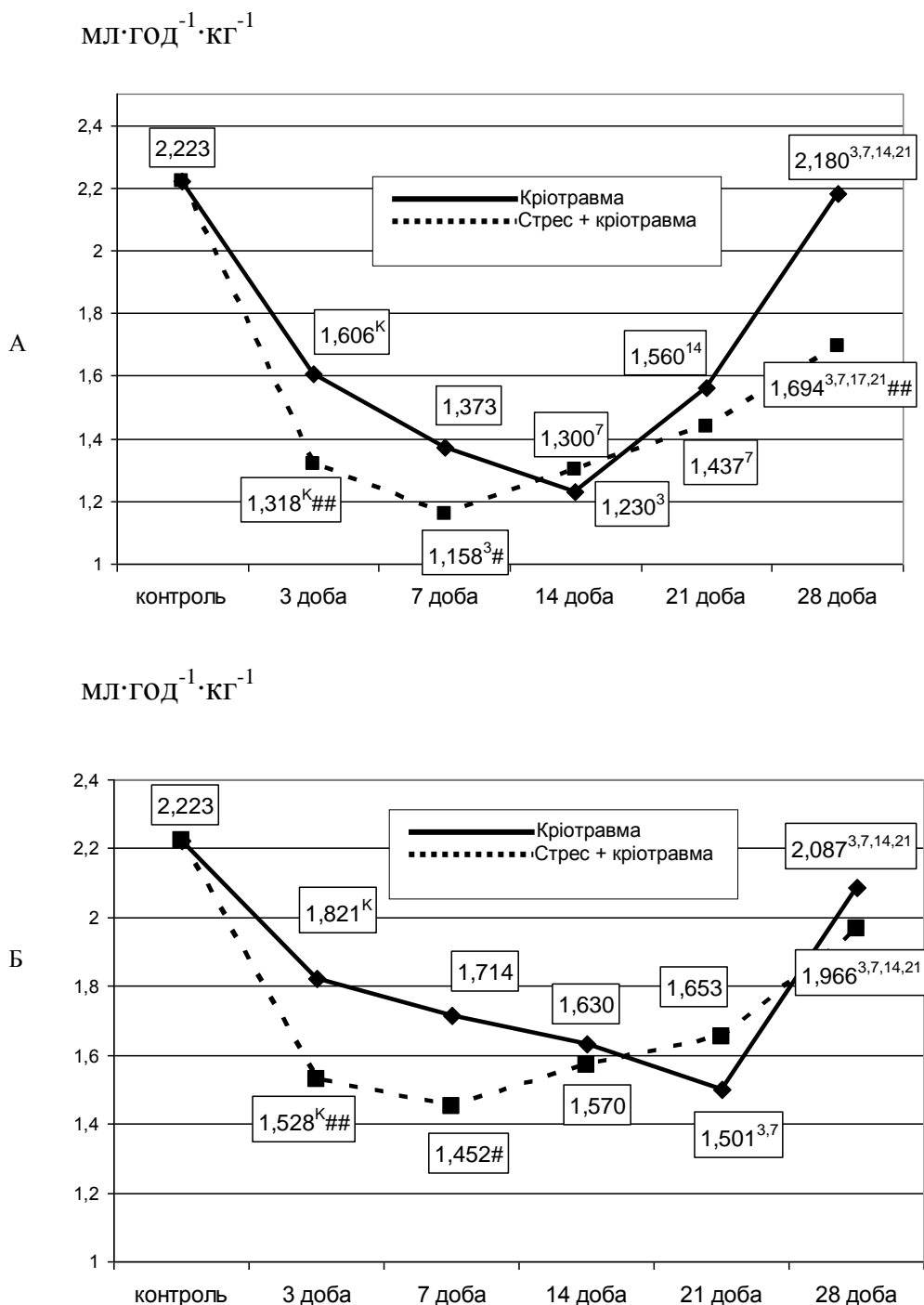


Рис. 5.5. Вплив кріотравми на динаміку швидкості жовчовиділення на тлі ГХС, яку покривали стерильною пов'язкою (А) і ліофілізованими ксенодермотрансплантатами (Б)

В подальшому швидкість жовчовиділення зростала, так і не досягаючи рівня контрольної групи на 28 добу. В цей термін спостереження даний

показник виявився статистично достовірно меншим, ніж у групі тварин без ГХС – на 22,3 % ($p < 0,01$).

На тлі ксенодермотрансплантації у тварин без ГХС швидкість жовчовиділення плавно знижувалася, досягаючи мінімуму на 21 добу спостереження. В цих експериментальних умовах досліджуваний показник виявився статистично достовірно меншим, порівняно з 3 і 7 добою спостереження ($p < 0,05$) і в подальшому – на 28 добу стрімко зростав, досягаючи рівня контрольної групи. У цей термін спостереження швидкість жовчовиділення виявилася статистично достовірно більшою, ніж у всі попередні ($p < 0,05$).

У тварин з ГХС на 3 і 7 доби спостереження інтенсивність порушення жовчовидільної функції була більш вираженою. Порівняно з тваринами без ГХС швидкість жовчовиділення виявилася відповідно на 16,1 % ($p < 0,01$) і на 15,3 % ($p < 0,05$) меншою. В подальшому досліджуваний показник підвищувався, проте на 28 добу так і не досягав рівня контрольної групи, проте був статистично достовірно більшим, ніж у всі попередні терміни спостереження.

Таким чином, як на тлі застосування стерильної пов'язки, так і ксенодермотрансплантата на 3 і 7 доби спостереження у тварин з ГХС відмічалось більш виражене порушення швидкості жовчовиділення. У тварин без ГХС досліджуваний показник нормалізувався до 28 доби, у тварин з ГХС цей термін спостереження він так і не досягав рівня контрольної групи. На тлі застосування ксенодермопластики у тварин без ГХС, як і при аналізі показників жовчоутворюючої функції, відмічається максимальне зниження швидкості жовчовиділення на 21 добу спостереження.

Аналогічна закономірність відмічалася й за інтенсивністю виділення загальних жовчних кислот (рис. 5.6). На тлі застосування стерильної пов'язки (рис. 5.6, А) цей показник знижувався, досягаючи мінімуму на 14 добу. В цих експериментальних умовах досліджуваний показник виявився статистично

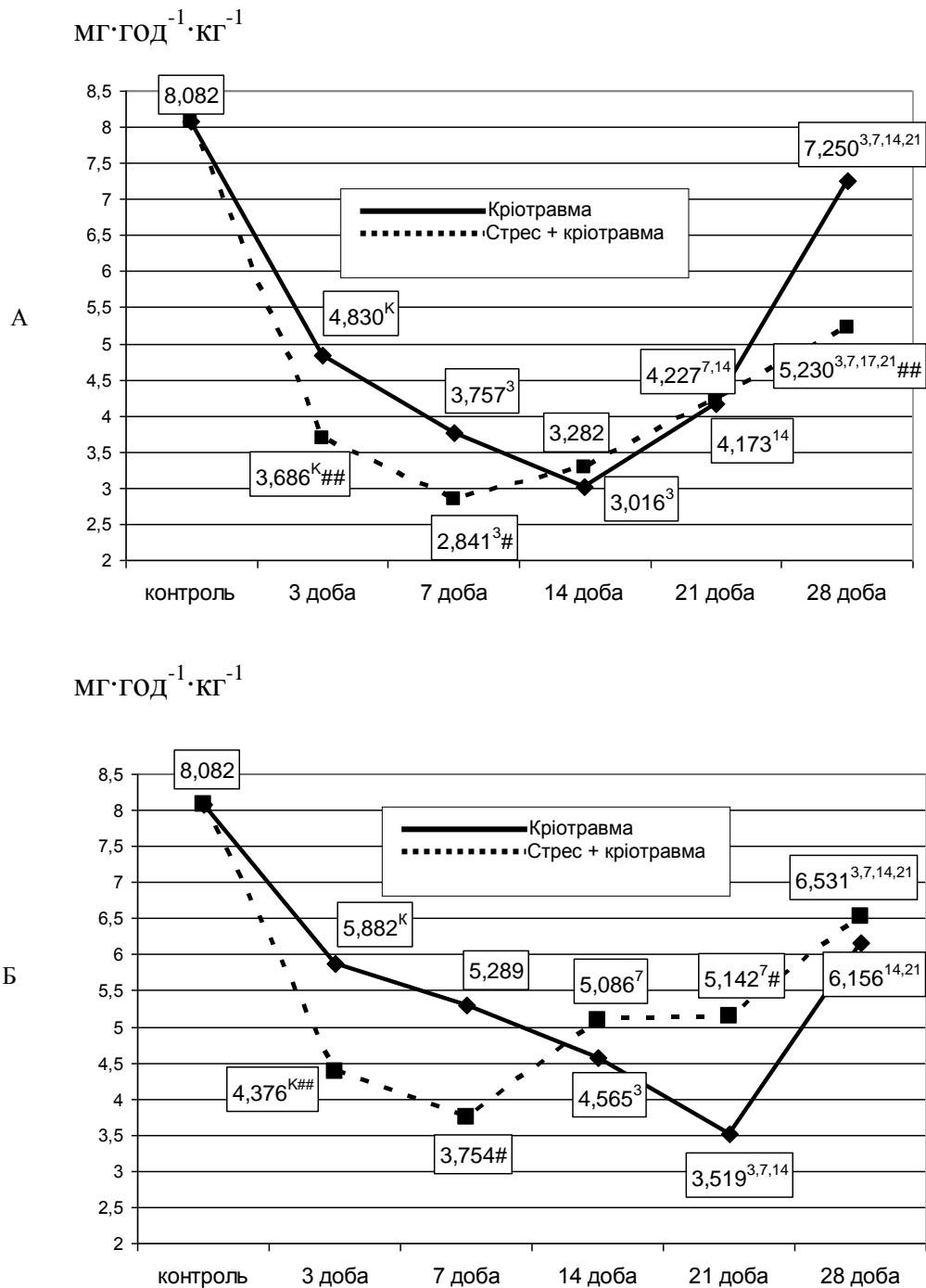


Рис. 5.6. Вплив кріотравми на динаміку швидкості екскреції загальних жовчних кислот на тлі ГХС, яку покривали стерильною пов'язкою (А) і ліофілізованими ксенодермотрансплантатами (Б)

достовірно меншим, ніж на 3 добу спостереження. В подальшому швидкість виділення загальних жовчних кислот зростала і досягала рівня контрольної

групи на 28 добу спостереження. В цей термін досліджуваний показник виявився статистично достовірно більшим, порівняно з усіма попередніми ($p < 0,05$).

В умовах ГХС на 3 і 7 доби інтенсивність порушення цього показника було більшим. Так на 3 добу він виявився на 23,7 % меншим, ніж у групі тварин без ГХС ($p < 0,01$), а на 7 добу – на 24,4 % ($p < 0,05$). У подальшому показник зростав, проте на 28 добу він не досягав рівня контрольної групи і виявився на 27,9 % меншим ($p < 0,01$), проте статистично достовірно перевищував аналогічну величину у всі попередні терміни спостереження ($p < 0,05$).

В умовах ксенодермопластики (рис. 5.6, Б) у тварин без ГХС швидкість жовчовиділення зменшувалася, досягаючи мінімальної величини на 21 добу спостереження. В цих експериментальних умовах величина досліджуваного показника виявилася статистично достовірно меншою, ніж на 3, 7 і 14 доби спостереження ($p < 0,05$). В подальшому показник зростав, так і не досягаючи рівня контрольної групи, проте статистично достовірно переважав аналогічний на 14 і 21 доби спостереження.

У тварин з ГХС максимальне зниження досліджуваного показника відмічалось на 3-7 доби. Порівняно з тваринами без ГХС швидкість екскреції загальних жовчних кислот на 3 добу була на 25,6 % нижчою ($p < 0,01$), а на 7 добу – на 29,0 % ($p < 0,05$). У подальшому досліджуваний показник збільшувалася і на 21 добу статистично достовірно був більшим, порівняно з 7 добою спостереження і на 46,1 % перевищував аналогічний показник у тварин без ГХС ($p < 0,05$). На 28 добу швидкість екскреції загальних жовчних кислот статистично достовірно переважала аналогічні показники, встановлені на 3, 7, 14 і 21 доби ($P < 0,05$).

Таким чином, як в умовах застосування стерильної пов'язки, так і ксенодермотрансплантатів, на 3 і 7 добу інтенсивність порушення екскреції загальних жовчних кислот у тварин з ГХС була істотно більшою, ніж у

нестресованих. В подальшому на тлі стерильної пов'язки у тварин без ГХС швидкість екскреції загальних жовчних кислот нормалізувалася, а у стресованих залишалася статистично достовірно меншою. На тлі ксенодермотрансплантації у тварин без ГХС досліджуваний показник досягав мінімальної величини на 21 добу. В цей термін спостереження на тлі ГХС відмічалось покращення екскреторної функції печінки й швидкість виділення загальних жовчних кислот істотно перевищувала аналогічний показник у тварин без ГХС. В подальшому до 28 доби досліджуваний показник в обох групах зростав, проте не досягав контрольної величини.

Подібні відхилення відмічалися і за швидкістю екскреції прямого білірубіну (рис. 5.7). На тлі застосування стерильної пов'язки (рис. 5.7, А) Досліджуваний показник знижувався і досягав мінімальної величини на 14 добу спостереження. У цей термін спостереження його величина виявилася статистично достовірно меншою, ніж на 3 добу ($p < 0,05$). В подальшому показник збільшувався, на 28 добу досягав рівня контрольної групи й істотно перевищував аналогічні показники на 3, 7, 14 і 21 доби ($p < 0,05$).

У тварин з ГХС інтенсивність порушення швидкості екскреції загальних жовчних кислот на 3 і 7 доби була більш вираженою. Порівняно з тваринам без ГХС на 3 добу величина досліджуваного показника була на 29,1 % меншою ($p < 0,05$), а на 7 – на 29,4 % ($p < 0,01$). В подальшому досліджуваний показник зростав і на 28 добу виявився істотно більшим, ніж у попередні терміни спостереження ($p < 0,05$), проте не досягав контрольного рівня і статистично достовірно був меншим, ніж у групі тварин без ГХС (на 30,9 %, $p < 0,01$).

На тлі застосування ксенодермотрансплантат у тварин без ГХС відмічалось поступове зниження досліджуваного показника, яке досягало мінімуму на 21 добу. Слід відмітити, що на 7, 14 і 21 доби не відмічалось істотних відмінностей у величині досліджуваного показника, проте він виявився статистично достовірно меншим, ніж на 3 добу спостереження

($p < 0,05$). В подальшому до 28 доби показник зростав, проте не досягав рівня контрольною групи, але істотно переважав аналогічні, встановлені на 3, 7, 14 і 21 доби ($p < 0,05$).

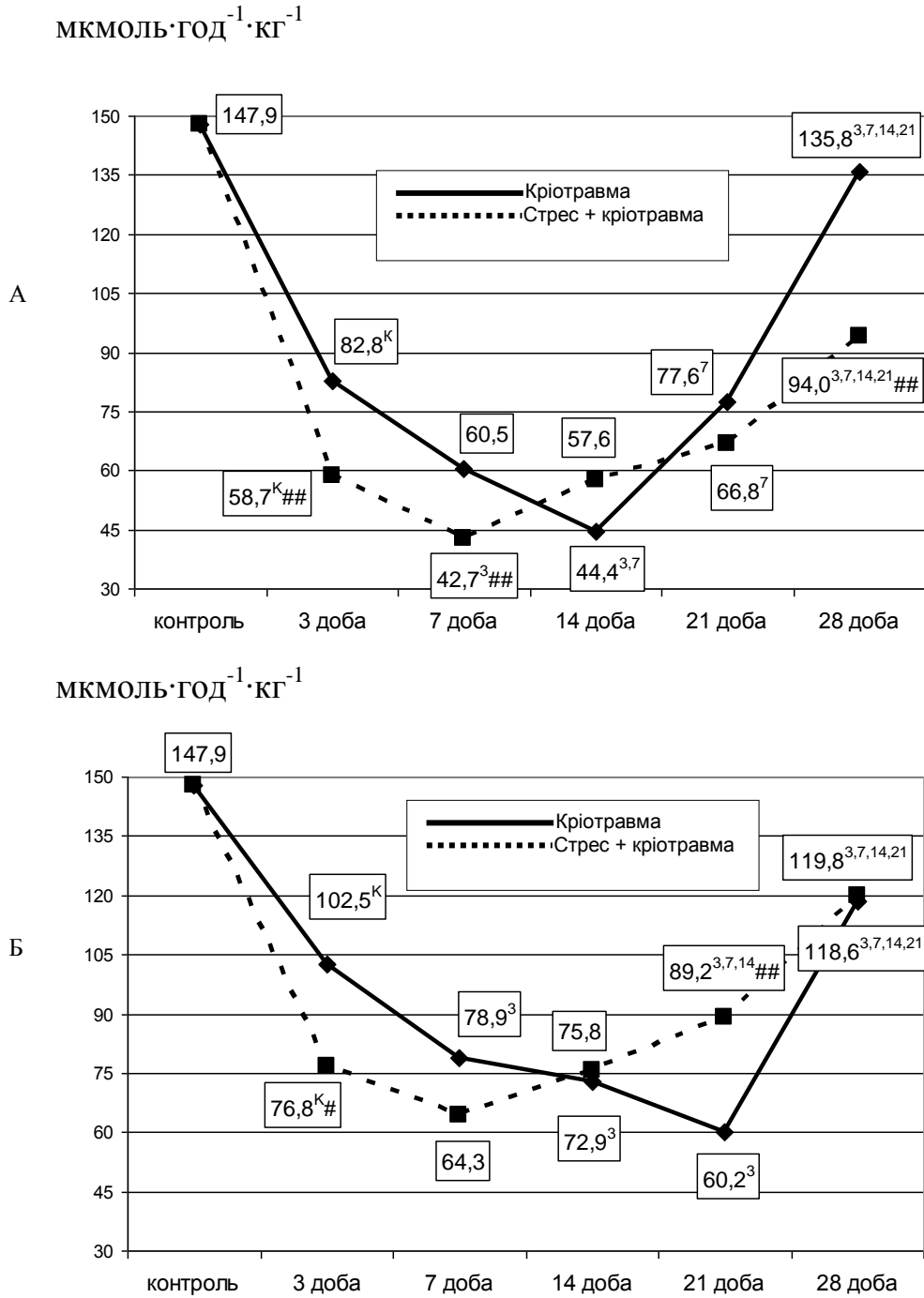


Рис. 5.7. Вплив кріотравми на динаміку швидкості екскреції прямого білірубину на тлі ГХС, яку покривали стерильною пов'язкою (А) і ліофілізованими ксенодермотрансплантатами (Б)

У тварин з ГХС на 3 і 7 доби швидкість екскреції прямого білірубіну була нижчою, ніж у тварин без ГХС, причому на 3 добу відмінності виявилися статистично достовірними (на 25,1 %, $p < 0,05$). В подальшому досліджуваній показник підвищувався і на 21 добу виявився статистично достовірно більшим, порівняно з попередніми термінами спостереження ($p < 0,05$) і на 48,2 % перевищував аналогічній групи тварин без ГХС. На 28 добу показник переважав аналогічний, встановлений на 3, 7, 14 і 21 доби й виявився нижчим від контрольної величини.

Таким чином, за величиною швидкості екскреції прямого білірубіну у тварин, яким рану покривали стерильною пов'язкою, гострий холодний стрес зумовлював достовірно більші порушення на 3 і 7 доби спостереження порівняно із тваринами без ГХС і до 28 доби не досягав рівня контрольної групи. В умовах застосування ксенодермотрансплантації у тварин з ГХС реакція була подібною, проте на 21 добу величина досліджуваного показника істотно перевищувала аналогічній тварин без ГХС.

5.3. Вплив ГХС на поглинально-видільну і глікоген-синтезувальну функції печінки

Аналізуючи тривалість виділення бромсульфалеїну з жовчю, з'ясувалося (рис. 5.7), що на тлі застосування стерильної пов'язки (рис. 5.7, А) тривалість виділення барвника зростала, досягаючи максимуму на 14 добу. Слід зауважити, що величина досліджуваного показника в цей термін спостереження істотно не відрізнялася від аналогічного на 7 добу, проте статистично достовірно була більшою, ніж на 3 добу спостереження ($p < 0,05$). На 21 добу показник зменшувався і був істотно нижчим, ніж на 7 і 14 доби ($p < 0,05$), на 28 добу – досягав рівня контрольної групи й достовірно виявився меншим, ніж на 3, 7, 14 і 21 дні спостереження ($p < 0,05$).

У тварин з ГХС на 3 і 7 доби тривалість виділення бромсульфалеїну

зростала інтенсивніше, ніж у тварин без ГХС. На 3 добу величина досліджуваного показника у тварин з ГХС була на 13,9 % більшою, ніж у групі порівняння ($p < 0,01$). В подальшому тривалість виділення бромсульфалеїну зменшувалася, на 28 добу була істотно меншою, ніж в усі попередні терміни спостереження ($p < 0,05$), проте не досягала рівня контрольних тварин і виявилася на 17,0 % більшою, ніж у тварин без ГХС.

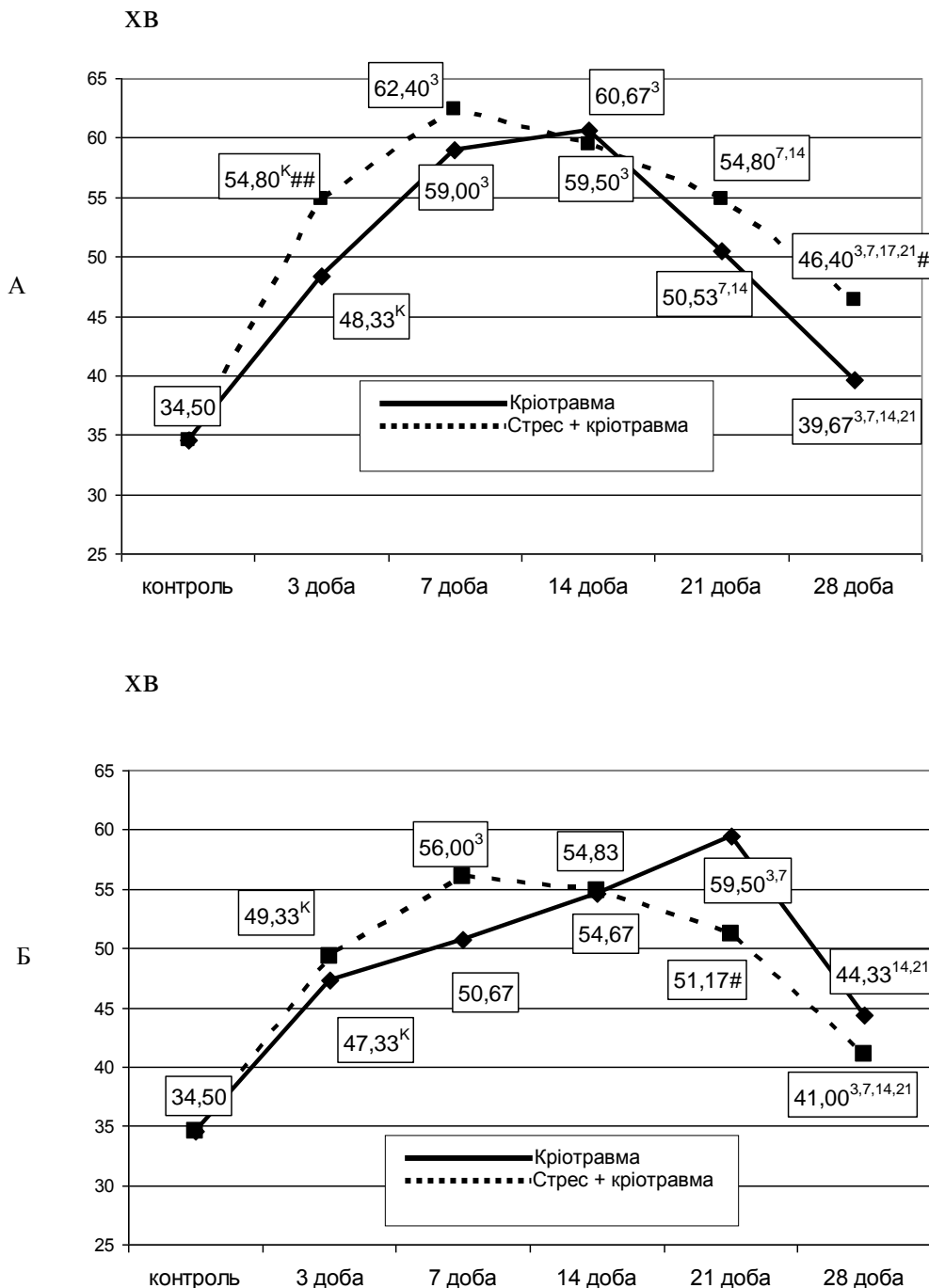


Рис. 5.7. Вплив кріотравми на динаміку тривалості виділення з жовчю

бромсульфалеїну на тлі ГХС, яку покривали стерильною пов'язкою (А) і ліофілізованими ксенодермотрансплантатами (Б)

В умовах ксенодермотрансплантації у тварин без ГХС відмічалось поступове збільшення досліджуваного показника, яке досягало максимальної величини на 21 добу спостереження. В цей термін спостереження його величина статистично достовірно переважала аналогічні, встановлені на 3 і 7 доби спостереження ($p < 0,05$). До 28 доби показник зменшувався, був істотно меншим, ніж на 14 і 21 доби ($p < 0,05$), проте не досягав рівня контрольних тварин.

У тварин з ГХС теж на 3 і 7 доби відмічалась тенденція до більш вираженого збільшення тривалості виділення бромсульфалеїну, проте результат виявився статистично не достовірним. В подальшому показник зменшувався і на 21 добу виявився істотно меншим, ніж у групі тварин без ГХС – на 14,6 % ($p < 0,05$). На 28 добу тривалість виділення бромсульфалеїну ще більше зменшувалася, виявилось істотно нижчою, ніж у всі попередні терміни спостереження ($p < 0,05$), проте не досягала величини контрольної групи.

Таким чином, у тварин, яким рану покривали стерильною пов'язкою, ГХС, порівняно з тваринами, яким не моделювали стрес, на 3 і 7 доби сприяє більшому порушенню тривалості виділення бромсульфалеїну, яка до 28 доби не досягає контрольної величини. На тлі ксенодермотрансплантації закономірність є подібною, проте на 21 добу у тварин з ГХС тривалість виділення барвника є достовірно меншою, ніж у тварин без ГХС. В обох групах порівняння на 28 добу досліджуваний показник не досягає рівня контрольної групи.

Вплив ГХС на рівень глікогенсинтезувальної функції в умовах кріотравми наведений на рис. 5.8. В умовах застосування стерильної пов'язки (рис. 5.8, А) у тварин без ГХС вміст глікогену у тканині печінки знижувався і

на 3-14 доби досягав мінімального рівня. В подальшому на 21 добу цей показник зростав і ставав статистично достовірно більшим, ніж на 14 добу ($p < 0,05$). До 28 доби нормалізувався й виявився істотно вищим, ніж на 3, 7, 14 і 21 доби ($p < 0,05$).

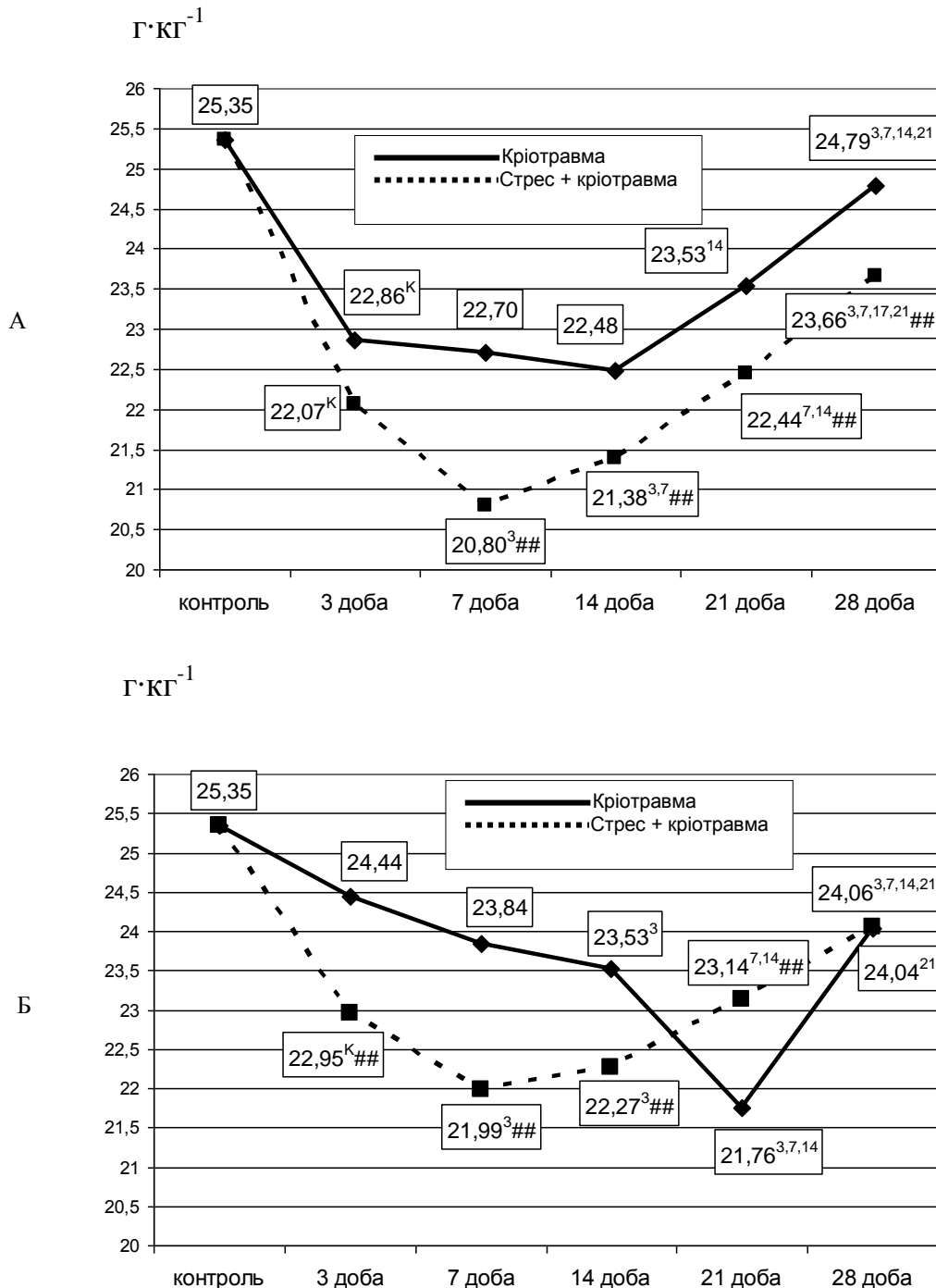


Рис. 5.8. Вплив кріотравми на динаміку вмісту глікогену в печінці на тлі ГХС, яку покривали стерильною пов'язкою (А) і ліофілізованими ксенодермотрансплантатами (Б)

На тлі ГХС вміст глікогену в печінці знижувався більш інтенсивно порівняно з тваринами без ГХС. Мінімальний рівень глікогену в цій групі досягався на 7 добу. В подальшому він зростав, проте як на 7 добу, так і на 14, 21 і 28 доби він виявився статистично достовірно меншим, ніж у групі тварин без ГХС ($p < 0,01$).

В умовах застосування ксенодермотрансплантатів у тварин без ГХС (рис. 5.8, Б) відмічалось повільне зниження вмісту глікогену в печінці, яке досягало мінімальної величини на 21 добу. У цей термін спостереження величина досліджуваного показника була статистично достовірно меншою, ніж на 3, 7 і 14 доби спостереження ($p < 0,05$). На 28 добу відмічалось підвищення вмісту глікогену у тканині печінки, який ставав статистично достовірно більшим, ніж на 21 добу спостереження, проте контрольний рівень був не досягнутий.

У тварин з ГХС вже з 3 доби відмічалось поглиблення ураження глікогенсинтезувальної функції печінки. На 3, 7 і 14 доби вміст глікогену в печінці виявився статистично достовірно меншим, ніж у групі без ГХС ($p < 0,01$). На 21 добу величина досліджуваного показника, навпаки, істотно перевищувала аналогічний тварин без ГХС ($p < 0,01$) і на 28 добу була більшою, ніж в усі попередні терміни спостереження ($p < 0,05$).

Таким чином, ГХС зумовлює істотно більше порушення глікогенсинтезувальної функції печінки у тварин з кріоторавмою шкіри, яким застосовували стерильну пов'язку, порівняно із нестресованими тваринами на 7-28 доби спостереження. В умовах застосування ксенодермотрансплантатів ГХС викликав зниження вмісту глікогену у тканині печінки, яке виявилось на 3-14 доби істотно меншим, ніж у тварин без ГХС. На 21 добу, рівень досліджуваного показника переважав аналогічний нестресованих тварин, проте до 28 доби не досягав контрольної групи.

5.4. Зміни динаміки загоєння рани на суми деструктивних змін у печінці на тлі ГХС

Як видно з рис. 5.9, А на тлі застосування стерильної пов'язки у тварин без ГХС відбувалося поступове зменшення площі рани. На кожен наступний термін спостерігалось статистично достовірне зменшення, порівняно з попереднім ($p < 0,05$). ГХС відчутно уповільнював загоєння рани, яке проявлялося вже з 7 доби і спостерігалось до 28. Ступінь уповільнення загоєння рани на 28 добу склав 1,76 раза ($p < 0,001$).

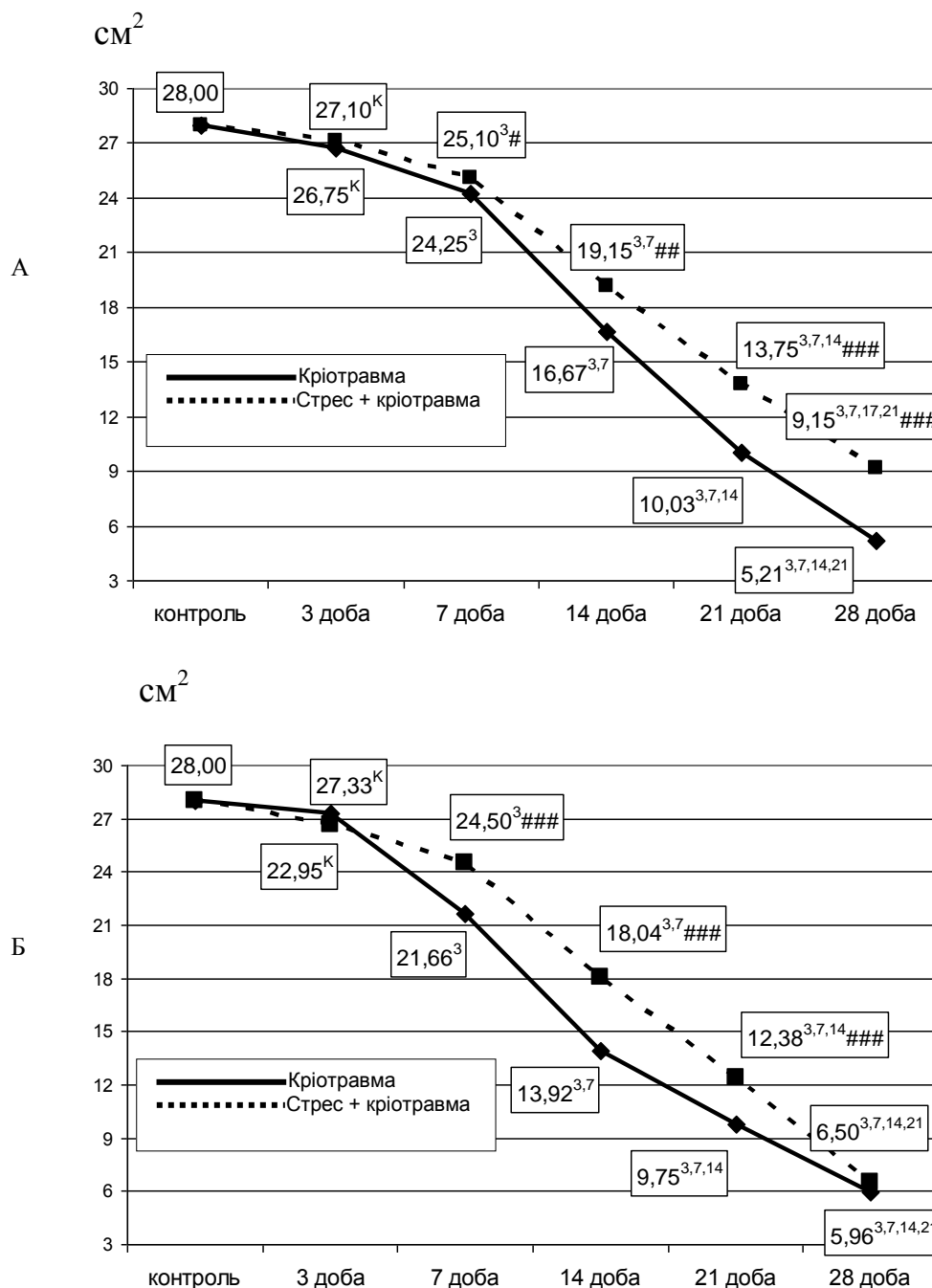


Рис. 5.9. Вплив кріотравми на динаміку площі рани на тлі ГХС, яку

покривали стерильною пов'язкою (А) і ліофілізованими ксенодермотрансплантатами (Б)

На тлі застосування ксенодермотрансплантації (рис. 5.9, Б) відмічалася аналогічна динаміка загоєння рани, як і в умовах застосування стерильної пов'язки. Разом з тим, звертає на себе увагу той факт, що з 14 доби наставало деяке уповільнення загоєння. ГХС зумовлював зниження інтенсивності загоєння рани, яке спостерігалось вже з 7 доби. Проте на 28 добу площа поверхні ран тварин з ГХС і без практично не відрізнялася.

Таким чином, ГХС істотно уповільнює загоєння рани як на тлі застосування стерильної пов'язки, так і ксенодермотрансплантатів починаючи з 7 доби спостереження. В умовах ксенодермотрансплантації на 28 добу спостереження відмічалось уповільнення загоєння рани у тварин без ГХС.

Сума деструктивних змін у печінці (рис 5.10, А) на тлі стерильної пов'язки у тварин без ГХС наростала до 14 доби і була істотно більшою, ніж на 3 добу ($p < 0,05$). В подальшому ступінь ураження печінки зменшувався і на 28 добу сума деструктивних змін виявилася статистично достовірно меншою, ніж на 7, 14 і 21 доби спостереження ($p < 0,05$).

ГХС в цих експериментальних умовах істотно збільшував ступінь деструктивних змін. На 7 добу сума деструктивних змін виявилася на 46,2 % більшою, ніж у тварин без ГХС ($p < 0,01$). В подальшому цей показник зменшувався і на 21 добу був істотно нижчим, ніж на 7 добу ($p < 0,05$), на 28 – нижчим, порівняно із всіма попередніми термінами спостереження ($p < 0,05$).

На тлі ксенодермотрансплантації (рис. 5.10, Б) ГХС зумовив тенденцію до більшої суми деструктивних змін на 3 і 7 доби порівняно з тваринами без ГХС. З 14 до 28 діб цей показник зменшувався, що відбувалося практично ідентично, у тварин з ГХС і без.

Таким чином, ГХС на тлі стерильної пов'язки зумовлює більший

ступінь деструктивних змін у печінці у всі терміни спостереження. На 7 добу відмінності між досліджуваними показниками були статистично достовірними. В умовах застосування ксенодермотрансплантатів ГХС зумовлював лише тенденцію до погіршення морфологічного стану печінки на 3-7 доби.

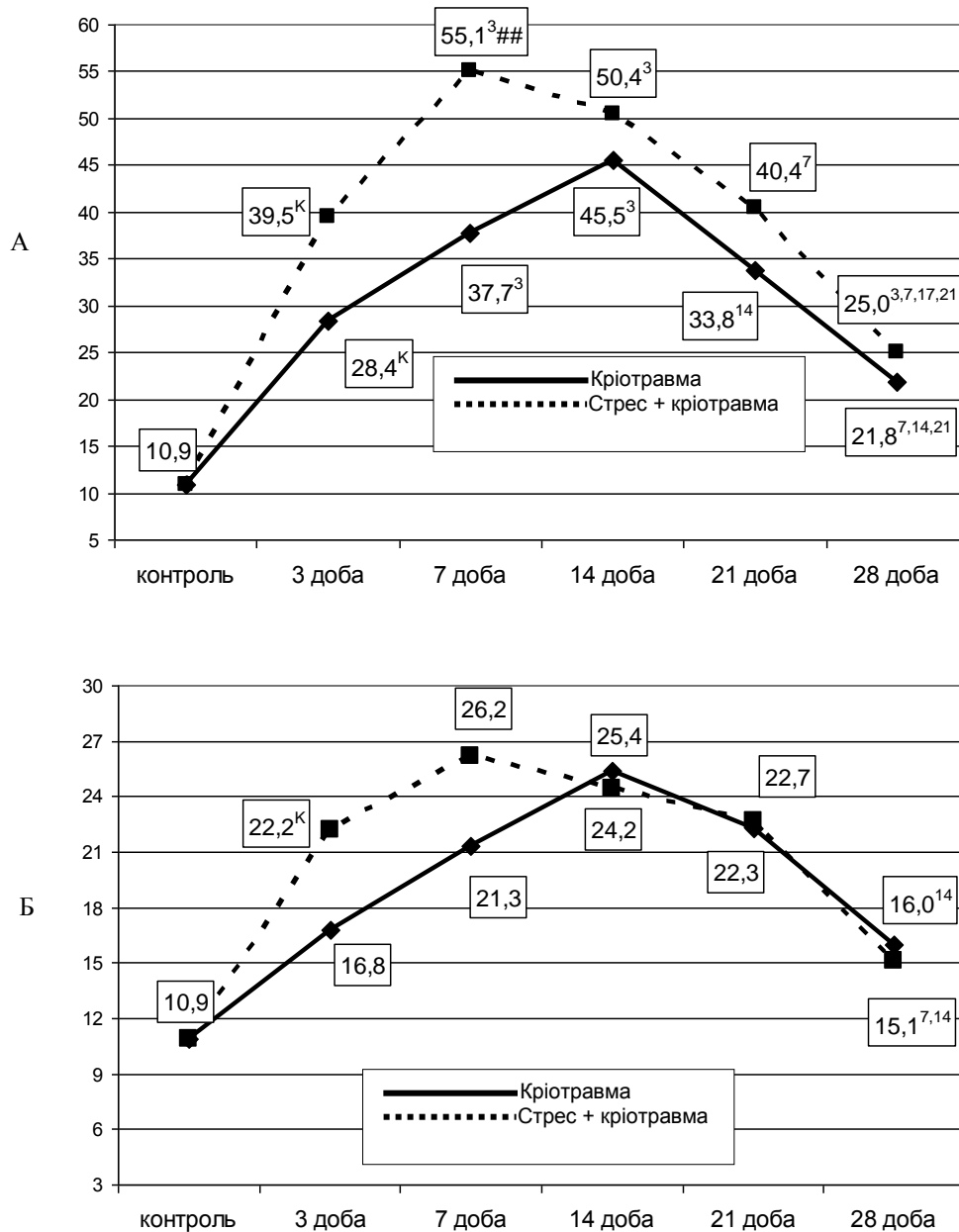


Рис. 5.10. Вплив кріотравми на суму деструктивних змін в паренхімі печінки на тлі ГХС, яку покривали стерильною пов'язкою (А) і ліофілізованими ксенодермотрансплантатами (Б)

Наведені у розділі 5 результати дозволили сформулювати такі проміжні висновки:

- ГХС істотно поглиблює порушення жовчоутворюючої функції печінки за величиною вмісту загальних жовчних кислот і прямого білірубіну жовчі, який проявляється вже з 3 доби після травмування і стає мінімальним як на тлі пов'язки, так і ксенодермотрансплантації на 7 добу спостереження. В подальшому на тлі стерильної пов'язки спостерігається відновлення досліджуваних показників, проте у тварин з ГХС цей процес відбувається повільніше й до 28 доби не досягає рівня контрольної групи. На тлі ксенодермотрансплантації у тварин з ГХС відмічається підвищення досліджуваних показників, яке до 28 доби досягає рівня контрольних тварин. У тварин без ГХС відмічається поглиблення порушень на 21 добу з поступовим зростанням до 28 доби, яке не сягає контрольних величин. В цих експериментальних умовах рівень досліджуваних показників у тварин з ГХС на 21 добу є статистично достовірно більшим, ніж у тварин без ГХС;

- ГХС в умовах застосування стерильної пов'язки порівняно із тваринами без ГХС зумовлює хвилеподібне коливання холато-холестеролового співвідношення, проте на 3-21 доби не супроводжується статистично значущими відмінностями. На 28 добу у групі тварин з ГХС досліджуваний показник не досягає рівня контрольної групи і залишається статистично достовірно нижчим, ніж у групі тварин без ГХС. В умовах застосування ксенодермопластики, ГХС зумовлює глибше порушення холато-холестеролового співвідношення на 3 і 7 доби спостереження порівняно із групою тварин без ГХС, проте на 14-28 доби сприяє кращому його відновленню. На 21 добу величина досліджуваного показника у тварин з ГХС статистично достовірно переважає аналогічній групі тварин без ГХС;

- на тлі застосування стерильної пов'язки і ксенодермотрансплантатів на 3 і 7 доби спостереження у тварин з ГХС відмічалось більш виражене порушення показників жовчовидільної функції печінки. В умовах стерильної

пов'язки у тварин без ГХС досліджувані показники нормалізуються до 28 доби, на тлі ГХС у цей термін спостереження вони так і не досягають рівня контрольної групи. На тлі застосування ксенодермопластики у тварин без ГХС, як і при аналізі показників жовчоутворюючої функції, відмічається максимальне зниження швидкості жовчовиділення на 21 добу спостереження, яке є достовірно меншим, ніж у тварин з ГХС;

- у тварин, яким рану покривали стерильною пов'язкою, ГХС, порівняно з тваринами без ГХС, на 3 і 7 доби сприяє більшому порушенню поглинально-видільної функції печінки, яка до 28 доби не досягає контрольної величини. На тлі ксенодермотрансплантації закономірність є подібною, проте на 21 добу у тварин з ГХС тривалість виділення барвника є достовірно меншою, ніж у тварин без ГХС. В обох групах порівняння на 28 добу досліджуваний показник не досягає рівня контрольної групи;

- ГХС на 7-28 доби спостереження зумовлює істотно більше порушення глікогенсинтезувальної функції печінки у тварин, яким застосовували стерильну пов'язку, порівняно із аналогічними групами без ГХС. В умовах застосування ксенодермотрансплантатів ГХС викликав зниження вмісту глікогену у тканині печінки, яке виявилось на 3-14 доби істотно меншим, ніж у тварин без ГХС. На 21 добу, рівень досліджуваного показника переважав аналогічний тварин без ГХС, проте до 28 доби не досягав контрольної групи.

- ГХС істотно уповільнює загоєння рани як на тлі застосування стерильної пов'язки, так і ксенодермотрансплантатів починаючи з 7 доби спостереження;

- ГХС на тлі стерильної пов'язки зумовлює більший ступінь деструктивних змін у печінці у всі терміни спостереження. На 7 добу відмінності між досліджуваними показниками були статистично достовірними. В умовах застосування ксенодермотрансплантатів ГХС зумовлював лише тенденцію до погіршення морфологічного стану печінки на 3-7 доби.

Одержані в розділі результати опубліковані в ряді наукових праць [178,

179, 180, 177]:

1. Сван О., Секела Т., Бондарук М. Вплив холодового стресу і механічної травми на функціональний стан печінки в експерименті //Матер. 10 ювілейного міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2007. – С. 239.

2. Гудима А.А., Сван О.Б., Секела Т.Я. Вплив холодового стресу і локальної кріодеструкції шкіри на функціональний стан печінки в експерименті //Матер. науково-практ. конф. “Здобутки клінічної і експериментальної медицини”. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2007. – С. 135-136.

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

4. Гудима А.А., Сван О.Б. Вивчення студентами медичного факультету на практичних заняттях застосування ліофілізованих ксенодермотрансплантатів – нового напрямку лікування кріоуражень шкіри // Медична освіта. – 2007. – № 3. – С. 46-48.

РОЗДІЛ 5

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

Дія низьких температур є невід'ємним елементом несприятливого впливу довкілля на організм людини. Певні поєднання низької температури повітря, вологості та швидкості вітру здатні викликати серйозні холодові ураження з розвитком обморожень і загального переохолодження [2, 3, 56].

В сучасному житті України, зростанні соціально незахищених верств населення, щорічно відмічаються сотні випадків обморожень, які нерідко закінчуються летальними наслідками [41-44].

З літературних джерел відомо, що локальний холодний вплив стимулює розвиток запалення і некрозу в пошкодженій шкірі, а це в свою чергу призводить до активації протеолітичних ферментів і збільшення проникності гістогематичного бар'єру шкіри для білків крові, що зумовлює вихід у кров продуктів розпаду тканин [2, 4, 97-99]. Доведено суттєву роль тромбоксану і простагландинів [3, 85], а також порушення балансу між про- і протизапальними цитокінами [86, 87] у патогенезі сукупності відхилень, які відмічаються при відмороженнях. Все це обумовлює системну реакцію організму у відповідь на обмороження, в тому числі і з боку внутрішніх органів [125, 126].

Отже, проблема лікування хворих з холодними ураженнями торкається як локального впливу на пошкоджену ділянку шкіри, так і корекції системних порушень, і зумовлює необхідність пошуку більш досконалих технологій лікувального процесу.

На сьогодні існують два конкуруючі підходи до хірургічного лікування глибоких відморожень. Перший – це рання некректомія, що виконується в найближчу добу після формування некрозу, з подальшим місцевим лікуванням ран і їх хірургічним закриттям на завершальному етапі [13, 14].

Другий варіант передбачає відносно тривале консервативне лікування до формування демаркаційної лінії і обмеження некротичних тканин з подальшою одномоментною оперативною допомогою, що включає їх видалення і формування кукси кінцівки [136]. Порівнюючи ефективність обох методів лікування, було чітко доведено ефективність ранньої некректомії. При цьому методі частота гнійно-некротичних ускладнень становила 21,7 % проти 78,4 % при вичікувальній тактиці. Середній ліжко-день в першій групі склав 29,2, у другій 40,7.

Прихильники першого підходу стверджують, що при обмороженні III-IV ступеня некротичні зміни в тканинах чітко визначаються вже на 3-5 добу у вигляді вираженого ціанозу шкіри аж до її почорніння і характеризуються відсутністю всіх видів чутливості та різким зниженням шкірної температури [14].

Порівнюючи ці дані з експериментальними моделями обморожень, зокрема І.В. Гунаса і співавторів (1997) [156], з'ясувалося, що при моделюванні у щурів кріотравми III ступеня шляхом прикладання до депільованої ділянки шкіри спини тварини мідної пластинки, попередньо охолодженої в рідкому азоті, вже через 1 добу уражена шкіра стає вишневого відтінку з різко окресленими межами, що вказувало на зону некрозу. Все це націлило нас на можливість експериментально вивчати методики корекції кріоураження шкіри з проведенням раннього видалення нежиттєздатних тварин.

Взявши за прототип роботи І.В. Гунаса з співавт. та О.М. Шаповал [116-122], в яких експериментально було доведено, що кріодеструкція шкіри площею 9-10 % поверхні тіла на глибину включно до підшкірної основи викликає значні морфологічні зміни з боку печінки, ми зосередили увагу на функціональному стані печінки на тлі холодового ураження шкіри. Важливість цього підходу зумовлена твердженням про те, що функціональні відхилення печінки при дії патогенного чинника виникають вже на

доклінічних стадіях за рахунок особливостей реактивності і систем адаптації гепатоцитів [165], тому мають більше діагностичне значення.

Дослідження активної хірургічної тактики у лікуванні експериментальних обморожень спонукало до нас до пошуку сучасних методів місцевого лікування ран. Серед них значний інтерес представляють ліофілізовані ксенодермотрансплантати шкіри свині, які розроблені в Тернопільському державному медичному університеті імені І.Я. Горбачевського і випускаються ПМП “Комбустіолог”.

Передумовами їх застосування послужили дані про те, що в умовах глибоких опіків (ШБ – IV) ступенів рання некретомія з ксенодермопластиком попереджує прогресуючу інтоксикацію з вогнища ураження і розвиток інфекції в ранах, зменшує можливість подальшого розвитку опікової хвороби і призводить до відновлення шкірного покриву в найкоротший термін. У роботах Л.Д. Лучанко [33, 34, 148] показано позитивний вплив раннього видалення некротизованих тканин з поверхні опікових ран і ксенодермопластики на морфологічний стан печінки, рівень ендогенної інтоксикації. При цьому помітно знижується вміст у плазмі крові молекул середньої маси, у тканині печінки зменшується ступінь судинних розладів і деструктивних змін компонентів печінки, активізуються регенераторні процеси в усі терміни дослідження порівняно з опеченими нелікованими тваринами.

Проте головним аргументом на користь застосування ксенодермотрансплантатів при обмороженнях послужили результати досліджень, в яких проведено порівняльний аналіз морфофункціонального стану печінки на тлі опікової травми ША-Б ступеня і кріодеструкції шкіри III ступеня в експерименті [116, 118, 119, 122]. Авторами встановлено, що термічне пошкодження шкіри щурів (локальна опікова і холодова травми) супроводжується суттєвими, принципово однотипними, морфологічними і функціональними змінами в печінці експериментальних тварин. Тканинні і

клітинні прояви пошкоджень печінки після опіку шкіри і кріодії різняться тільки особливостями часової динаміки, ступенем вираженості та ефективності компенсаторно-приспосувальних процесів.

Наведені вище факти дозволили припустити, що закриття рани після раннього хірургічного видалення нежиттєздатної внаслідок обмороження тканини шкіри ліофілізованими ксенодермотрансплантатами може виявитися теж ефективним.

Досить часто при виконанні експериментальних досліджень нехтують вагомим і завжди присутнім в реальних умовах чинником – гострим стресом. Аналіз даних літератури показав, що зміни ультраструктури гепатоцитів при дії різних за своєю природою пошкоджувальних факторів (інтоксикація, ішемія, аноксія та ін.) носять багато в чому стереотипний характер [181-183]. Тому комплексне вивчення кріоураження шкіри на тлі ГХС дозволяє глибше розкрити патогенетичні механізми ураження печінки, ніж ізольовано кожного з чинників зокрема.

Виходячи з вищесказаного, ми поставили перед собою мету: з'ясувати патогенетичні особливості гепатотропного впливу ГХС і локальної гіпотремії шкіри та розробити методику корекції порушень з використанням ліофілізованих ксенодермотрансплантатів.

Для реалізації поставленої мети першим завданням досліджень стало: вивчити в динаміці показники, які характеризують функціональний стан печінки щурів після локальної кріодеструкції шкіри.

Було встановлено, що у відповідь на локальне кріоураження 10 % поверхні шкіри порівняно з контрольною групою відмічалось суттєве зниження жовчоутворюючої функції печінки. Істотно зменшувався в жовчі вміст жовчних кислот. Останні синтезуються з катаболічного пулу холестерину в мікросомальній системі гепатоцитів і дозволяють одержати цінну інформацію про функціональний стан мікросом. Все це робить даний показник особливо діагностично цінним, оскільки навіть при незначних

негативних впливах на печінку однією з перших порушується функція клітинних мембран ендоплазматичного ретикулуму [184-186]. Суттєво зменшувалося холато-холестеролове співвідношення, яке свідчить про зростання літогенних властивостей жовчі [158].

Додаткову інформацію про стан функції мікросом печінки дає вміст прямого білірубину в жовчі, який утворюється внаслідок кон'югації непрямого білірубину з глюкуроновою кислотою.

У наших експериментах, на тлі гострого холодового ураження шкіри концентрація прямого білірубину істотно знижувалася, а непрямого – підвищувалася, що призводило до зменшення відсотка кон'югованого білірубину, що свідчило про порушення детоксикаційної функції печінки шляхом утворення парних сполук [184].

Жовчовидільну функцію оцінювали за швидкістю її екскреції після катетеризації загальної жовчної потоки. Було встановлено, що під впливом локальної кріодеструкції шкіри даний показник достовірно знижувався, зменшувалася інтенсивність екскреції компонентів жовчі. Так само порушувалася елімінація бромсульфалеїну з крові, знижувався вміст глікогену.

Найбільші відхилення досліджуваних показників були виявлені на 14 добу спостереження. В подальшому відмічалось покращення досліджуваних показників. На 28 добу, тільки деякі з них не відповідали групі контрольних тварин.

Одержані результати в цілому відповідають дослідженням ряду авторів, які вивчали тільки структурні та ультраструктурні зміни печінки після локальної 10 % кріодеструкції шкіри [116, 118, 119, 122], проте нами вперше показано в такі ж самі терміни спостереження відхилення функціонального стану печінки.

Виявлені порушення після холодової деструкції шкіри, очевидно, зумовлені деструктивними змінами різних мембранних структур гепатоцитів.

Останні у свою чергу, як свідчать дані літератури, спричинені посиленням вільнорадикальних процесів, які вважаються основним пошкоджувальним фактором, у першу чергу, плазматичних мембран [130-132].

У дослідженнях О.О. Пентюка та співавт. [6] співставлено результати кількісного морфологічного аналізу і даних біохімічних досліджень стану мембран після кріодеструкції шкіри. Було встановлено, що із збільшенням інтенсивності ПОЛ мембран, їхнього гідролізу і зниженням активності антиоксидантних ферментів зменшувалися фракції мембранних органел, що були виявлені при морфометричному дослідженні. Біохімічно підтверджена репарація компонентів клітини корелювала з морфометричними показниками відновлення структури гепатоцитів і навіть гіперплазії органел. Автори припускають, що структурні перетворення гепатоцитів внаслідок низькотемпературного пошкодження шкіри були обумовлені прямою дією цитотоксичних агентів (продуктів ПОЛ), що порушують цілісність мембранних компонентів клітини.

На основі проведених досліджень був сформульований перший висновок: в умовах локальної кріодеструкції III ступеня 10 % поверхні шкіри суттєво знижуються показники функціональної активності печінки, мінімум яких настає на 14 добу. В цей термін спостереження у жовчі концентрація загальних жовчних кислот зменшується на 32,9 %, прямого білірубину – на 46,2 %, швидкість жовчовиділення сповільнюється на 44,7 %, тривалість елімінації бромсульфалеїну з жовчі подовжується на 75,8 %, концентрація глікогену в печінці знижується на 11,3 % ($p < 0,001$). До 28 доби більшість показників функціонального стану печінки нормалізується.

Наступним завданням наших досліджень стало: встановити патогенетичні особливості впливу поєднання ГХС і локального кріоураження шкіри на функціональну активність печінки.

В умовах поєднання ГХС і локальної кріодеструкції шкіри порівняно з контрольною групою виникали ще більші відхилення функціонального стану

печінки. Вже на 3 добу після ГХС і локальної кріодеструкції шкіри достовірно знижувалися швидкість жовчовиділення, інтенсивність екскреції загальних жовчних кислот, загального і прямого білірубину, концентрація в печінці глікогену, підвищувалася тривалість видалення з крові бромсульфалеїну. Максимум відхилень функціонального стану печінки наставав на сьомий день експерименту. Звертає на себе увагу той факт, що після перенесеного ГХС на 28 добу експерименту досліджувані показники не поверталися до рівня контрольної групи.

На тлі стресу, як свідчать літературні дані, настає метаболічна перебудова організму, спрямована на утворення додаткової кількості енергії, необхідної для нейтралізації пошкоджувальної дії та виживання організму. Комплекс метаболічних змін, які спостерігаються в умовах стресу, знаходиться під нейроендокринним контролем, в якому провідна роль надається ГГАС [10, 11, 109].

В умовах використаної моделі ГХС виконання кріодеструкції шкіри відповідало стадії тривоги [133]. В цій стадії відбувається активація ГГАС, що призводить до мобілізації метаболічних джерел енергоутворення. Переважаючими енергосубстратами стають ліпіди [104-108]. Виходячи з цього, однією з провідних патогенетичних ланок у реакціях організму на дію стресорного чинника є активація ПОЛ. Оксидативний стрес, що виникає в результаті посилення пероксидації ліпідів, є універсальним фактором, який включається в патогенез багатьох захворювань і в першу чергу призводить до дестабілізації структури і функції клітинних мембран [108, 109].

Ось чому на тлі ГХС локальна кріодеструкція призводила до прискорення і поглиблення порушення морфо-функціонального стану печінки. Насамперед страждали ті показники, які пов'язані з функцією мембранних структур гепатоцитів: інтенсивність жовчовиділення, синтез жовчних кислот, кон'югація непрямого білірубину, видалення з крові бромсульфалеїну та синтез глікогену.

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

Третім завданням нашої роботи стало: дослідити корегувальну ефективність раннього видалення нежиттєздатних тканин і застосування ксенодермотрансплантації на тлі модельованих патологічних процесів.

Для реалізації цього завдання в окремих групах тварин через 1 добу після локальної кріодеструкції шкіри під легким ефірним знечуленням з дотриманням правил асептики і антисептики видаляли некротизовані тканини шкіри і підшкірної клітковини. Одержаний дефект покривали ліофілізованими ксенотрансплантатами шкіри свині виробництва ПМП “Комбустіолог” (м. Тернопіль, Україна) відповідного розміру, який підшивали до країв рани і додатково накладали стерильну пов’язку. У тварин груп порівняння некректомію не виконували, на рану накладали стерильну пов’язку. З третьої доби експерименту рани вели відкритим способом. Тварин утримували ізольовано одна від одної.

Експерименти показали, що на тлі застосування ліофілізованих ксенодермотрансплантатів порівняно з некорегованими тваринами вже з третьої доби зменшувалася інтенсивність порушення функціонального стану печінки. В цих експериментальних умовах спостерігалися статистично достовірно менші відхилення швидкості жовчовиділення, швидкості екскреції загальних жовчних кислот і прямого білірубину. На сьому добу

застосування ксенодермотрансплантації супроводжувалося ще більшим лікувальним ефектом. Спостерігалися істотно менші відхилення швидкості жовчовиділення, інтенсивності екскреції загальних жовчних кислот, загального і прямого білірубину, холато-холестеролового співвідношення, а також тривалості елімінації з крові бромсульфалеїну та вмісту глікогену в печінці. Найбільш виражений профілактичний ефект відмічався на 14 добу експерименту.

Звертає на себе увагу той факт, що на тлі ксенодермопластики на 21 добу експерименту відмічалось погіршення досліджуваних показників, порівняно із групою, в якій застосовували лише стерильну пов'язку. Нижчими виявилися концентрації загальних жовчних кислот і прямого білірубину в жовчі, вміст глікогену в печінці, швидкість екскреції загальних жовчних кислот і підвищувався час елімінації з крові бромсульфалеїну.

До 28 доби показники покращувалися, проте не досягали рівня контрольної групи.

Отримані результати вказують про те, що протягом перших 14 днів, очевидно, спостерігається низка позитивних ефектів, які супроводжують застосування ксенодермотрансплантатів і описані в ряді публікацій [17, 18, 22, 24], зокрема завдяки попередження прогресуючої інтоксикації з вогнища ураження, розвитку інфекції в ранах, створення умов для відновлення шкірного покриву. Ось чому відмічались й позитивні зміни з боку печінки. Ці результати відповідають дослідженням інших авторів, які досліджували стан печінки при опіках [33, 34, 148]. Вони відмічали зниження вміст у плазмі крові ендотоксинів зменшення у тканині печінки судинних розладів і деструктивних змін, активацію регенераторних процесів.

Разом з тим, певний інтерес представляє феномен “загострення”, який спостерігався за функціональними показниками печінки на 21 добу спостереження після локальної кріодеструкції шкіри і ксенодермопластики.

Як свідчать літературні дані, на 3-4 доби після накладання

ксенодермотрансплантата при морфологічному дослідженні біоптатів відмічається проростання гемокапілярів грануляційної тканини в дерму ксенотрансплантата, що забезпечує тимчасове приживлення їх до рани [17, 18, 20, 22]. Під ксенотрансплантатом в цей час проходить повноцінне дозрівання грануляційної тканини, в якій спостерігаються клітини гістогенного і гематогенного походження (фібробласти і гістіоцити). Електронно-мікроскопічно в клітинах фібробластичного ряду відмічається гіпертрофія структур білкового синтезу й енергообміну. На 11-12 доби трансплантати ущільнюються, підсихають з країв і відпадають. Ранова поверхня вкривається добре розвинутим епітеліальним регенератом [147].

Виходячи із зазначеного, можна припустити, що причиною цього явища є активне відторгнення трансплантата, зумовлене, ймовірно, гуморальними і клітинними імунними реакціями [187-197]. З літератури відомо, що взаємодія антитіл з антигеном на поверхні пересаджених клітин призводить до їх некрозу, а накопичення імунних комплексів у кровоносних судинах активує комплемент, що може призвести до розвитку гострого васкуліту далеко за межами пересадженої тканини. Крім цього сенсibilізовані Т-лімфоцити можуть викликати пошкодження клітин шляхом безпосередньої цитотоксичності і секреції лімфокінів.

Підтвердженням цьому може бути також і характеристика рани на 21 добу після травмування. Хоча від трансплантата залишалися лише сліди, відмічалися ознаки запалення, з'являлися серозні виділення з рани й зменшувалася інтенсивність загоєння рани. Свідченням останнього стало сповільнення зниження площі поверхні рани, порівняно з тваринами, яким накладали стерильну пов'язку.

На основі одержаних результатів був сформульований третій висновок: проведення раннього видалення нежиттєздатних тканин і ксенодермопластики в умовах кріодеструкції III ступеня 10 % поверхні шкіри попереджує порушення функціонального стану печінки впродовж перших 14

діб після нанесеної травми. В цей термін спостереження на тлі ксенодермопластики швидкість жовчовиділення більша на 32,5 %, швидкість екскреції загальних жовчних кислот – на 51,4 %, прямого білірубину на – 64,2 % ($p < 0,05-0,001$) порівняно з некорегованими тваринами. На 21 добу при застосуванні ксенодермотранспластики відмічається погіршення показників функціональної активності печінки, які до 28 доби відновлюються, проте не досягають контрольного рівня.

Якими ж були особливості функціонального стану печінки на тлі ксенодермопластики і ГХС?

На 3 добу після ГХС і локальної кріодеструкції шкіри застосування ліофілізованих ксенодермотрансплантатів зумовлювало статистично достовірно більші швидкість жовчовиділення, інтенсивність екскреції загальних жовчних кислот та прямого білірубину, а також тривалість екскреції бромсульфалеїну з жовчю, ніж у групі, в якій ксенодермотрансплантація не виконувалася.

На 7 добу після ГХС і локальної кріодеструкції шкіри відмічався виражений профілактичний вплив після ксенодермопластики, який проявлявся практично за всіма показниками жовчовиділення, а також поглинально-видільної і глікогенсинтетичної функцій. На 14 добу експерименту теж спостерігався певний профілактичний вплив: рівень загальних жовчних кислот жовчі, величина холато-холестеролового співвідношення, швидкість виділення жовчі та інтенсивність екскреції загальних жовчних кислот, а також вміст глікогену в печінці були статистично достовірно більшими, а швидкість виділення холестеролу і час елімінації бромсульфалеїну – меншими, ніж у тварин без ксенодермопластики. Решта показників у цих експериментальних умовах мали тенденцію до покращення.

На 21 добу експерименту в печінці відмічалися подальші відновні процеси. В цих умовах застосування ліофілізованих

ксенодермотрансплантатів порівняно з групою некорегованих тварин зумовлювало нормалізацію і тенденцію до нормалізації ряду показників жовчоутворюючої функції, достовірно менші порушення глікогенсинтетичної функції печінки. Через 28 діб після моделювання ГХС і кріоураження шкіри у тварин на тлі ксенодермопластики відмічалася нормалізація показників жовчоутворюючої функції, достовірно менші порушення показників жовчовидільної функції печінки (швидкість жовчовиділення, інтенсивність екскреції загальних жовчних кислот і загального білірубіну), а також тенденція до нормалізації поглинально-видільної і глікогенсинтетичної функцій печінки.

Таким чином, впродовж усього терміну спостереження застосування ксенодермотрансплантатів в умовах кріоураження шкіри і ГХС супроводжувалося вираженим позитивним ефектом за більшістю досліджуваних показників функціонального стану печінки.

Варто зазначити, що в цих експериментальних умовах не спостерігалася феномену “загострення”, який мав місце у тварин без ГХС. Можна припустити, що відсутність цього феномену зумовлена специфічним впливом модельованого ГХС на імунну систему. Фаза тривоги, як свідчать дані літератури, характеризується зменшенням маси наднирників, наростанням рівнів катехоламінів і глюкокортикоїдів у крові, зменшенням числа лімфоцитів, редукцією лімфоїдних органів [198]. Зменшення лімфоцитів і клітин еритропоетичного ряду відмічається в тимусі, лімфатичних вузлах, селезінці і кістковому мозку [199]. Окремі автори стверджують про зміну співвідношення між субпопуляціями лімфоцитів, нерідко із зменшенням вмісту CD4+T-лімфоцитів і підвищенням – CD8+-лімфоцитів [200]. При цьому відмічається пригнічення проліферативної активності лімфоцитів у відповідь на стимуляцію, зменшення активності натуральних кіллерів, активності цитотоксичних лімфоцитів, продукції антитіл, зміна продукції цитокінів. Підвищується вироблення цитокінів

гострої фази запалення і знижується тих, які забезпечують імунну відповідь [201].

Гострий стрес може викликати зниження рівня імуноглобулінів і антитіл, значно порушується фагоцитарна ланка імунної відповіді – знижується фагоцитарна активність нейтрофілів [202].

Важливим є той факт, що гострий стрес може знижувати експресію макрофагами молекул головного комплексу гістосумісності II класу, що призводить до порушення представлення антигена імунокомпетентним клітинам і зниження адаптивної імунної відповіді. Більше того, гострий стрес може призводити до появи макрофагів із спресорною активністю, які подавляють проліферативну відповідь Т-клітин, [203, 204], а також до появи супресорних чинників білкової природи [205].

В цілому сукупність існуючих на сьогодні фактів свідчить про те, що сильний стрес подавляє більшою мірою набуті імунні відповіді і в меншій мірі – вроджені.

Таким чином, можна припустити, що на тлі ГХС саме завдяки пригніченню імунної відповіді, спрямованої на відторгнення трансплантата на 14-21 доби, не відмічалось феномену “загострення”. Додатковим підтвердженням цього припущення є той факт, що на тлі ГХС у тварин, яким ксенодермопластика не проводилася, в окремих випадках відмічалось нагноєння ран, що свідчить про зниження стійкості організму до зовнішнього агресивного мікробного оточення [206].

Проведені дослідження дозволили зробити четвертий висновок: застосування ранньої некретомії з ксенодермотрансплантацією в умовах ГХС і низькотемпературного ураження шкіри зумовлює менші порушення показників функціонального стану печінки в усі терміни спостереження, проте на 28 добу вони не досягають величин контролю.

З метою з’ясування ролі ГХС у патогенезі сукупності відхилень функціонального стану печінки у тварин з кіроураженням шкіри, яким

виконували раннє видалення некротизованих тканини і проводили ксенодермопластику або накладали стерильну пов'язку, було співставлено показники функціонального стану печінки у тварин з ГХС і без, що стало наступним завданням нашої роботи.

Дослідження показали, що ГХС істотно поглиблює порушення жовчоутворюючої функції печінки за величиною вмісту загальних жовчних кислот і прямого білірубіну жовчі, який проявляється вже з 3 доби після травмування і стає мінімальним як на тлі пов'язки, так і ксенодермотрансплантації на 7 добу спостереження. В подальшому на тлі стерильної пов'язки спостерігається відновлення досліджуваних показників, проте у тварин з ГХС цей процес відбувається повільніше й до 28 доби не досягає рівня контрольної групи.

На тлі ксенодермотрансплантації у тварин без ГХС відмічається поглиблення порушень функціонального стану печінки на 21 добу з поступовим зростанням до 28 доби, яке не сягає контрольних величин. В цих експериментальних умовах рівень досліджуваних показників у тварин з ГХС на 21 добу є статистично достовірно більшим, ніж у тварин без ГХС.

На тлі застосування стерильної пов'язки і ксенодермотрансплантатів на 3 і 7 доби спостереження у тварин з ГХС відмічалось більш виражене порушення показників жовчовидільної функції печінки. В умовах стерильної пов'язки у тварин без ГХС досліджувані показники нормалізуються до 28 доби, у тварин з ГХС у цей термін спостереження вони так і не досягають рівня контрольної групи. На тлі застосування ксенодермопластики у тварин без ГХС, як і при аналізі показників жовчоутворюючої функції, відмічається максимальне зниження швидкості жовчовиділення на 21 добу спостереження, яке є достовірно меншим, ніж у тварин з ГХС.

У тварин, яким рану покривали стерильною пов'язкою, ГХС на 3 і 7 доби сприяє більшому порушенню поглинально-видільної функції печінки, яка до 28 доби не досягає контрольної величини. На тлі

ксендермотрансплантації закономірність є подібною, проте на 21 добу у тварин з ГХС тривалість виділення барвника є достовірно меншою, ніж у тварин без ГХС. В обох групах порівняння на 28 добу досліджуваний показник не досягає рівня контрольної групи.

ГХС зумовлює істотно більше порушення глікоген-синтезувальної функції печінки у тварин з кріоторавмою шкіри, яким застосовували стерильну пов'язку, порівняно із тваринами без ГХС на 7-28 доби спостереження. В умовах застосування ксендермотрансплантатів ГХС викликав зниження вмісту глікогену у тканині печінки, яке виявилось на 3-14 доби істотно меншим, ніж у тварин без ГХС. На 21 добу, рівень досліджуваного показника переважав аналогічний непресованих тварин, проте до 28 доби не досягав контрольної групи.

Проведені дослідження дозволили створити узагальнені схеми впливу ГХС на функціональний стан печінки як в умовах застосування стерильної пов'язки (рис. 5.1, А), так і в умовах ксендермопластики (рис. 5.1, Б).

З рисунків чітко видно, що ГХС зумовлює більші відхилення досліджуваних показників на 3 і 7 доби спостереження як на тлі стерильної пов'язки, так і ксендермопластики. Звертає на себе увагу той факт, що в умовах ксендермотрансплантації ступінь відхилень показників є істотно меншим (рис. 5.1, Б). У тварин без ГХС на тлі пов'язки (рис. 5.1, А) мінімальний рівень показників настає на 14 добу з подальшою нормалізацією до 28 доби. У тварин з ГХС на тлі пов'язки з 14 доби настає відновлення показників, проте до 28 доби вони не досягають рівня контрольних тварин.

У тварин без ГХС на тлі ксендермопластики (рис. 5.1, Б) відмічається погіршення показників з 14 доби, яке досягає мінімуму на 21 добу і до 28 – не повертається до рівня контрольних тварин.

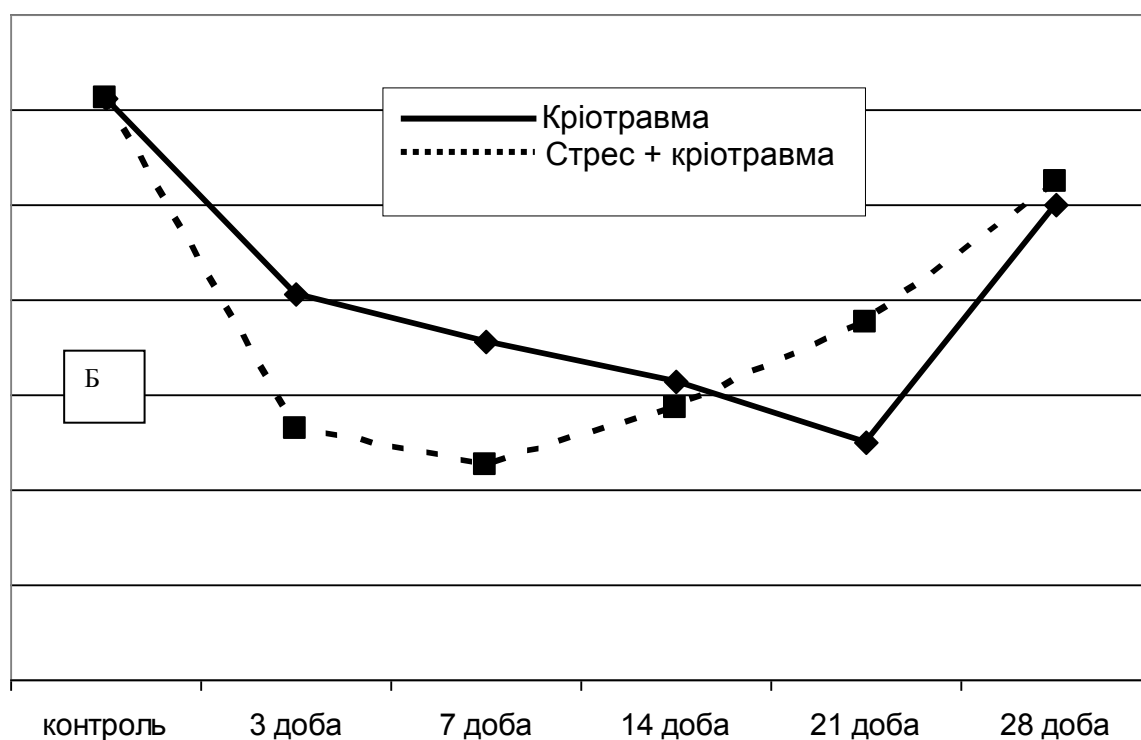
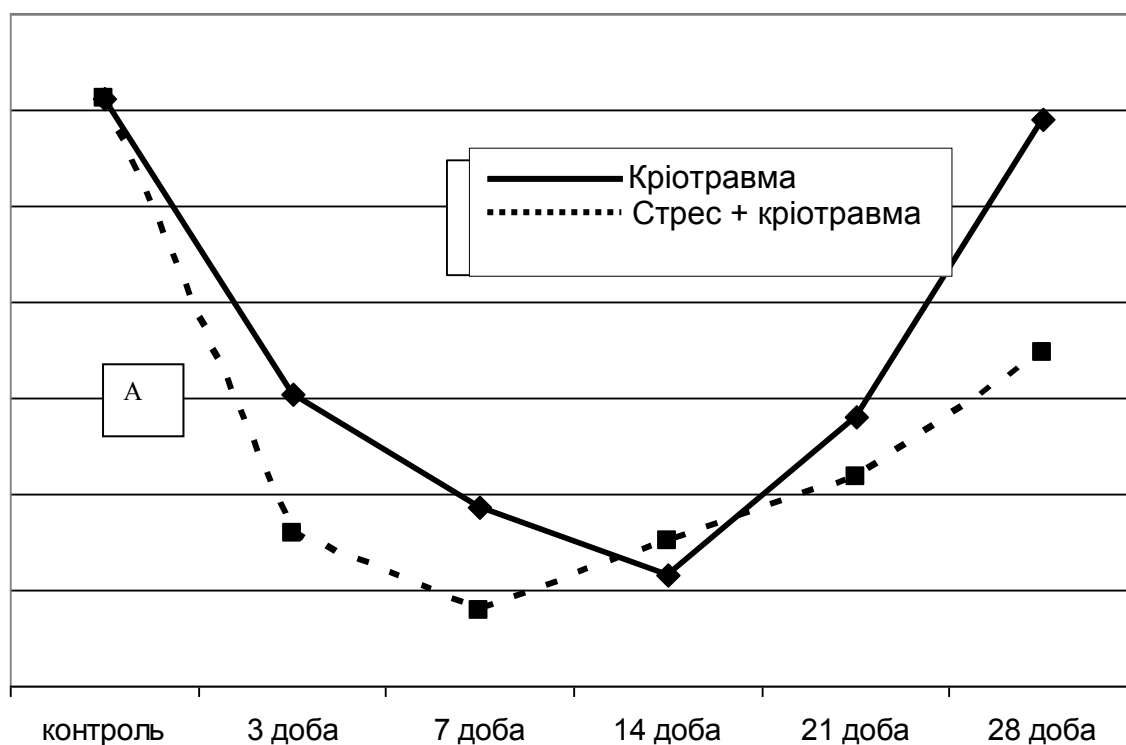


Рис. 5.1. Узагальнені схеми впливу ГХС на функціональний стан печінки в умовах кріотравми та застосування стерильної пов'язки (А) і ксенодермопластики (Б)

У тварин з ГХС феномен “загострення” не відмічається, проте показники не досягають рівня контрольних тварин.

Отже, в цілому, характерним для ГХС є погіршення досліджуваних показників на 3-7 доби спостереження і сповільнення їх відновлення до 28 доби. Можна припустити, що ксенодермотрансплантати здійснюють системний вплив на організм, який зумовлює виражений профілактичний ефект на тлі стресу, порівняно із накладанням стерильної пов'язки. Очевидно, це пов'язано з механізмами лікувальної дії ксенодермотрансплантатів, які відмічаються при корекції опікових ран, зокрема завдяки попередженню втрати білків, води і електролітів через ранову поверхню, зниженню ступеня інтоксикації з вогнища ураження, пригнічення розвитку інфекції в ранах [20, 25, 26, 33, 34].

Проведені дослідження дозволили сформулювати п'ятий висновок: патогенними проявами гострого холодowego стресу на тлі кріоураження шкіри, корегованого накладанням стерильної пов'язки є суттєве зниження показників жовчовидільної і поглинально-видільної функцій печінки на 3-7 доби експерименту, порушення утворення глікогену у всі терміни спостереження, а також сповільнення загоєння рани та збільшення ступеня деструктивних змін у печінці починаючи з 7 доби експерименту. На тлі ксенодермопластики відмічається суттєве порушення більшості досліджуваних показників на 3 і 7 доби експерименту, проте інтенсивність їх відновлення на 21 добу стає істотно більшою, ніж серед нестресованих тварин. На 28 добу експерименту показники морфо-функціонального стану печінки у тварин з модельованим гострим холодowym стресом не залежно від методів корекції не досягають вихідного рівня.

Представляє інтерес характер загоєння рани в умовах проведених експериментів. Доля його з'ясування було поставлено п'яте завдання: визначити динаміку загоєння ран після локальної кріодеструкції шкіри,

некректомії та накладання ксенодермотрансплантата, виявити особливості впливу на ці процеси ГХС.

В результаті проведених досліджень було встановлено, що застосування ліофілізованих ксенодермотрансплантатів створювало сприятливі умови для загоєння рани на 7-14 доби. В умовах відторгнення трансплантата в рані виникали явища запалення, що сповільнювало темпи її загоєння.

Після ГХС і локальної кріодеструкції шкіри загоєння рани протікало мляво з формуванням струпа, який відторгався до 28 доби з розвитком явищ запалення. Застосування в цих експериментальних умовах ліофілізованих ксенодермотрансплантатів супроводжувалося покращенням загоєння рани, яке найістотніше проявлялося на 28 добу експерименту.

ГХС істотно уповільнював загоєння рани як на тлі застосування стерильної пов'язки, так і ксенодермотрансплантатів починаючи з 7 доби спостереження.

В цілому, характер загоєння рани відповідав динаміці виявлених відхилень функціонального стану печінки. Отримані результати додатково націлюють на думку про те, що шкіра, як орган, відіграє важливу роль у життєдіяльності організму, а ступінь її пошкодження віддзеркалює інтенсивність ураження внутрішніх органів. Також можна стверджувати, що ксенодермотрансплантати на тлі обмороження доцільно застосовувати впродовж 14 діб після ураження. В подальшому інтенсивне їх відторгнення може погіршити як процеси загоєння рани, так і функціональний стан внутрішніх органів. Ці дані збігаються із результатами досліджень інших авторів, які констатують, що до моменту відторгнення ксенодермопластика створює умови для загоєння власної рани і здійснює системний позитивний вплив на організм. В подальшому слід застосовувати інші методи корекції ран (аутодермопластику та ін.) [17, 18].

На основі одержаних результатів був сформульований шостий

висновок: в умовах локальної кріодеструкції шкіри проведення ранньої некректомії і накладання ліофілізованих ксенодермотрансплантатів створюють сприятливі умови для загоєння рани на 7-14 доби експерименту. Площа ран у ці терміни на 10,7 і 16,5 % ($p < 0,001$) менша, ніж у тварин, яким ксенодермопластику не проводили. Застосування запропонованого методу лікування в умовах ГХС і кріоураження шкіри теж покращують загоєння рани, проте її площа стає статистично достовірно меншою (на 30,0 %, $p < 0,001$) на 28 добу експерименту.

Останнім завданням нашої роботи стало: з'ясувати динаміку морфологічних відхилень у печінці під впливом ксенодермопластики в умовах кріоураження шкіри і ГХС.

Проведені гістологічні і морфометричні дослідження показали, що в умовах локальної кріодеструкції виникали деструктивні явища в гепатоцитах, інтенсивність яких зростала до 14 доби і поступово зменшувалася до 28. З 21 доби суттєво зростали процеси регенерації. Збільшувалася кількість двоядерних гепатоцитів. Структура печінки до 28 дня не поверталася до вихідного стану. Ці результати в цілому відповідають сукупності відхилень у структурному стані печінки на тлі відмороження III ступеня 9-10 % поверхні шкіри, наведені в роботах І.В. Гунаса і співавт. та О.М. Шаповал [116-122].

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

Отримані результати є додатковим свідченням того, що показники функціональної активності печінки, зокрема жовчовиділення, є більш чутливими до навіть незначних відхилень у життєдіяльності організму, що відповідає даним літератури [165]. Ці результати також співставні і з даними [20], в яких використовувалася ксенодермопластика при опіках, які відмічали виражений позитивний вплив ксенодермотрансплантатів на структурний стан печінки впродовж 21 дня після травмування. Відсутність феномену “загострення” в дослідженнях цих авторів, очевидно, зумовлено тим, що опік володіє більшим стресогенним впливом на організм, ніж обмороження, тому, ймовірно, знайшли свій прояв механізми пригнічення трансплантаційного імунітету, які виявлені нами на тлі моделювання гострого стресу.

Це припущення додатково підтверджується тим, що на тлі ГХС морфологічні і морфометричні дослідження підтверджують суттєвий лікувальний вплив ліофілізованих ксенодермотрансплантатів порівняно з некорегованими тваринами теж з відсутністю феномену “загострення”.

Одержані результати дозволили сформулювати сьомий висновок: на тлі кріодеструкції шкіри і ГХС застосування ліофілізованої ксеношкіри зумовлює виражений профілактичний вплив на морфологічний стан печінки, який прослідковується в усі терміни спостереження і проявляється нижчим ступенем дистрофічних і некротичних процесів у печінці, наростанням явищ регенерації. У нестресованих тварин ксенодермопластика теж позитивно впливає на структуру печінки, проте на 21 добу виникає дифузна лімфогістіоцитарна інфільтрація порталних трактів моноцитами, лімфоцитами та еозинофілами, яка до 28 доби стихає.

Таким чином на основі вивчення динаміки функціонального і морфологічного стану печінки після локальної кріодеструкції шкіри III ступеня і ГХС встановлено ефективність раннього видалення нежиттєздатних тканин покриття ранової поверхні ксенодермотрансплантатами, яке здійснює системний вплив на організм і

впродовж 14 діб суттєво знижує порушення морфо-функціонального стану печінки і має важливе практичне значення як теоретичне підґрунтя для застосування ксенодермопластики для корекції обморожень у клініці.

ВИСНОВКИ

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

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

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

3. Проведення раннього видалення нежиттєздатних тканин і ксенодермопластики в умовах кріодеструкції III ступеня 10 % поверхні шкіри

попереджує порушення функціонального стану печінки впродовж перших 14 діб після нанесеної травми. В цей термін спостереження на тлі ксенодермопластики швидкість жовчовиділення більша на 32,5 %, швидкість екскреції загальних жовчних кислот – на 51,4 %, прямого білірубину на – 64,2 % ($p < 0,05-0,001$) порівняно з некорегованими тваринами. На 21 добу при застосуванні ксенодермотранспластики відмічається погіршення показників функціональної активності печінки, які до 28 доби покращуються, проте не досягають контрольного рівня.

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

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

6. Раннє видалення нежиттєздатних тканин і накладання ліофілізованих ксенодермотрансплантатів при локальній кріодеструкції шкіри створюють сприятливі умови для загоєння рани на 7-14 доби експерименту. Площа ран у ці терміни на 10,7 і 16,5 % ($p < 0,001$) менша, ніж за відсутньої корекції.

Застосування запропонованого методу лікування в умовах поєднання гострого холодового стресу і кріоураження шкіри теж покращує загоєння рани, проте її площа стає статистично достовірно меншою (на 30,0 %, $p < 0,001$) лише на 28 добу експерименту.

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

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Холодовая травма /А.П. Чадаев, С.В. Свиридов, А.Д. Климиашвили и др. // Российский медицинский журнал. – 2005. – № 5. – <http://www.medlit.ru/medrus/rmj/rmj050520.htm>].
2. Cold injuries / W.B. Long, R.F. Edlich, K.L. Winters, L.D. Britt // Long Term Eff Med Implants. – 2005. – Vol. 15, № 1. – P. 67-78.
3. Frostbite: pathogenesis and treatment // J.V. Murphy, P.E. Banwell, A.H. Roberts, D.A. McGrouther // J. Trauma. – 2000. – Vol.48. – P. 171-178.
4. Hassi J. Frostbite, a common cold injury: challenges in treatment and prevention // Int. J. Circumpolar. Health. – 2000. – Vol. 59, № 2. – P. 90-91.
5. Бочаров С.Н., Лоскутников А.Ф. Лечение холодовой травмы // Матер. конф. “Новые направления в клинической медицине”. – Ленинск-Кузнецкий, 2000. – С. 84-85.
6. Динаміка змін біохімічного стану печінки після термічного ушкодження шкіри /О.О. Пентюк, І.В. Гунас, І.П. Довгань та ін. //Вісник Вінницького державного медичного університету. – 1998. – Т. 2, № 2. – С. 337-340.
7. Маєвський О.Є. Порівняльна характеристика гістологічних змін в печінці щурів після кріодеструкції шкіри та при корекції цих змін мексидолом // Вісник морфології. – 2001. – Т. 7, № 2. – С. 211-214.
8. Маєвський О.Є. Динаміка гісто- та стереометричних змін в ділянках пошкодження та компенсації печінки щурів в різні терміни після кріодеструкції шкіри // Вісник морфології. – 2002. – Т. 8, № 2. – С. 231-240.
9. Маєвський О.Є., Гунас І.В. Стереометричні зміни в печінці щурів при корекції мексидолом наслідків холодової травми шкіри // Вісник Вінницького державного медичного університету. – 2003. – Т. 7, № 1/1. – С. 23-31.
10. Anti-stress effects regulatory mechanisms of plant adaptogens / O.N. Voskresensky, A.P. Levitsky, O.L. Skiba et al. //Тези доп. наук.-практ. конф.

“Актуальні питання тканинної терапії та перспективи застосування природних біологічно активних речовин у сучасній медицині”. – К., 2003. – С. 14.

11. Яковлева Л.В., Міщенко О.Я. Оцінка стреспротективної активності нових фармакологічних засобів адаптогенної дії на моделі гострого іммобілізаційного стресу // Вісник фармації.– 2006. – № 2. – С . 60-63.

12. Шалимов С.А., Литвиненко А.А., Жарков Я.В. Концепция создания высокоэффективной универсальной криохирургической аппаратуры // Клиническая хирургия. – 1996. – №5. – С. 50-52.

13. Гостищев Виктор, Липатов Константин, Фархат Фуад Ведение больных с глубокими отморожениями // Медицинская газета. – 21 января 2004 года. – № 4. – http://medgazeta.rusmedserv.com/2004/4/article_900.html

14. Липатов К.В., Канорский И.Д., Фархат Ф.А. Выбор хирургической тактики при лечении больных с глубокими отморожениями // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2004. – № 6. – С. 42-45.

15. Bagia J.S., Perera D.S., Morris D.L. Renal Impairment in Hepatic Cryotherapy // Cryobiology. – 1998. – Vol. 36. – P. 263-267.

16. Бігуняк В.В., Повстяний М.Ю. Термічні ураження. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2004. – 195 с.

17. Хірургічне лікування опіків III А ступеня / О.Л. Ковальчук, В.М. Таран, В.В. Бігуняк, В.М. Мартинюк // Шпитальна хірургія. – 2000. – № 1. – С. 90-93.

18. Особливості епітелізації поверхневих опіків при використанні ліофілізованих ксенодермотрансплантатів / О.Л. Ковальчук, Т.В. Бігуняк, В.М. Мартинюк, А.В. Довбуш // Вісник наукових досліджень. – 2000. – № 1. – С. 60-62.

19. Збереженість компонентів епідермальних проліферативних одиниць консервованих аутодермотрансплантатів / К.С. Волков, А.В. Довбуш, О.П. Андрійшин та ін. // Матеріали XX з'їзду хірургів України.Т.

2. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2002. – С. 654-655.

20. Особливості перебігу регенераційних процесів в рані при опіках ШБ-ступенів в умовах застосування ліофілізованих ксенодермотрансплантатів / К.С. Волков, Т.В. Бігуняк, П.І. Лучанко, В.М. Таран // Матеріали ХХ з'їзду хірургів України. Т. 2. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2002. – С. 656-657

21. Демяненко В.В., Бігуняк Н.В Біологічні і біофізичні властивості ліофілізованої шкіри свині: загальнобіологічні аспекти, проблеми, перспективи // Матеріали ХХ з'їзду хірургів України. Т. 2. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2002. – С. 536-538.

22. Волков К.С., Бігуняк Т.В., Паламарчук А.И. Регенераторные процессы в ожоговых ранах II-III ст. при использовании лиофилизированных ксенодермотрансплантатов // Матер. междунар. конф., посвященной 70-летию НИИ скорой помощи им. И.И. Дженалидзе “Актуальные проблемы термических травм”. – Санкт-Петербург, 2002. – С. 255-256.

23. Бігуняк В.В., Таран В.М., Савчин В.С. Метод лиофилизированных ксенодермотрансплантатов в системе активного хирургического лечения обожженных // Матер. междунар. конф., посвященной 70-летию НИИ скорой помощи им. И.И.Дженалидзе “Актуальные проблемы термических травм”.– Санкт-Петербург, 2002. – С. 302-303.

24. Бігуняк Т., Кирик О., Савчин Н. Ультраструктурні зміни в рані при поверхневих опіках в умовах застосування ліофілізованих ксенодермотрансплантатів // Матер. міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2002. – С. 43.

25. Використання ліофілізованих ксенодермотрансплантатів для відновлення втраченого шкірного покриву / В.В. Бігуняк, І.Й. Галайчук, В.С. Савчин, Н.В. Гуда // Трансплантологія. – 2003. – Том 4, №1. – С. 341-366.\

26. Використання ліофілізованих ксенодермотрансплантатів у комбустіології (метод. рекомендації) /В.В. Бігуняк, М.Ю. Повстяний, К.С. Волков та ін. – Тернопіль, 2003. – 21 с.

27. Нагайчук В.І., В.Г. Мацац, В.В. Біоактивація ліофілізованих ксенодермо трансплантатів та їх трансплантація хворим з поверхневими опіками // Матеріали міжнародного конгреса “Единый мир – здоровый человек”. – 2004. – http://www.nbuv.gov.ua/Articles/KultNar/knp46/knp46_183-185.pdf

28. Раннее оперативное лечение ожогов с использованием биоактивных ксенодермотрансплантатов / В.В. Бигуняк, В.И. Нагайчук, Н.Д. Желиба, В.В. Нагайчук // Сборник научных трудов I съезда комбустологов России. – Москва, 2005. – С. 177-178.

29. Желиба М.Д., Нагайчук В.І. Раннє оперативне лікування опікових ран з використанням біоактивних ксенодермотрансплантатів, аутодермотрансплантатів та шкірно-жирових клаптів // Актуальні проблеми сучасної медицини: вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2005. – Т. 5. – Випуск 1. – С. 86-89.

30. Нагайчук В.І., Масляк Т.Р. Клінічна ефективність трансплантації біоактивних ксенодермотрансплантатів при ранньому оперативному лікуванні обпечених. / Матеріали міжнародної науково-практичної конференції “Проблеми клінічної та тканинної трансплантології” // Трансплантологія. – 2003. – Том 4, № 1 – С. 167–168.

31. Нагайчук В.І., Мацац В.Г., Нагайчук В.В. Біоактивація ліофілізованих ксенодермотрансплантатів та їх трансплантація хворим з поверхневими опіками // Культура Народів Причорномор'я. – 2003. – № 46. – С. 185-187.

32. Нагайчук В.І., Мацац В.Г., Нагайчук В.В. Біоактивація ліофілізованих ксенодермотрансплантатів та їх трансплантація хворим з поверхневими опіками // Международный конгрес “Единый мир – здоровый

человек” – Крым, Ялта: 27-30 апреля 2004. – С. 245-247.

33. Лучанко Л.Д., Волков К.С. Гістологічні та гістохімічні зміни печінки при експериментальній термічній травмі в умовах застосування ліофілізованих ксенодермотрансплантатів // *Biomedical and Biosocial Anthropology*. – 2005. – № 5. – С. 86-89.

34. Волков К.С., Лучанко Л.Д., Самборський М.В. Перебіг пристосувально-компенсаторних та регенераторних процесів у деяких органах травної системи при термічній травмі в умовах використання ліофілізованих ксенодермотрансплантатів // *Вісник наукових досліджень*. – 2006. – № 2. – С. 78-79.

35. Котельников В.П. Отморожения. – М.: Медицина, 1988. – 255 с.

36. Воинов А.И. Комплексное лечение отморожений конечностей // *Здравоохранение. Минск*. – 1999. – № 10. – С. 36-40.

37. Диагностика поражений тканей в раннем периоде отморожений / Г.А. Плотников, И.П. Ардашев, А.А. Григорук, В.Н. Дроботов // *Матер. конф. “Новые направления в клинической медицине”*. – Ленинск-кузнецкий, 2000. – С. 162-163.

38. Козинец Г.П., Садовой А.С. Принципы лечения холодовой травмы // *Здоров'я України*. – 2005. – № 126. – <http://www.health-ua.com/articles/1139.html>].

39. Стойка В.В., Нагайчук В.И., Присяжнюк М.Б. Организация медицинской помощи больным с холодовой травмой // *Сборник научных трудов I съезда комбустиологов России*. – Москва: Институт хирургии им. А.В.Вишневского, РАМН. – 2005. – С. 26-28.

40. Стойка В.В., Нагайчук В.И., Присяжнюк М.Б. Організація надання медичної допомоги відмороженим у Вінницькій області // *Матеріали XXI з'їзду хірургів України*. – Запоріжжя: АМН України. – 2005. – С. 70-72.

41. Нагайчук В.И., Стойка В.В., Присяжнюк М.Б., Бевз С.М., Гірник І.С. Організація і надання само- взаємодопомоги на місці травми та медичної

допомоги на етапах евакуації хворих з відмороженнями // Міжвузівська наук.практ.конф. “Перша медична допомога на догоспітальному етапі.” – Вінниця: ВНМУ ім. М.І. Пирогова. – 2006. – С. 31-34.

42. Стойка В.В. Організація і надання само-, взаємодопомоги з відмороженнями на місці травми та медичної допомоги на етапах евакуації у Вінницькій області // Науковий вісник Ужгородського університету (серія Медицина, випуск 27). – 2006. – С. 19-23.

43. Стойка В.В. Медична допомога хворим із відмороженнями на етапах евакуації у Вінницькій області // Проблеми військової охорони здоров'я (Збірник наукових праць Української військово-медичної академії). – К.: Міністерство оборони України. – 2006.- С.72-78.

44. Стойка В.В. Організація надання медичної допомоги відмороженим у Вінницькій області на етапах евакуації // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 10 (1) .2006. – С. 69-71.

45. Candler W.H., Ivey H. Cold weather injuries among U.S. soldiers in Alaska: a five-year review // Mil. Med. – 1997. – Vol. 162, № 12. – P. 788-791.

46. Kanzenbach T.L., Dexter W.W. Cold injuries. Protecting your patients from the dangers of hypothermia and frostbite // Postgrad Med. – 1999. – Vol. 105, № 1. – P. 72-78.

47. Rintamäki H. Predisposing factors and prevention of frostbite // Int. J. Circumpolar. Health. – 2000. – Vol. 59, № 2. – P. 114-121.

48. Frostbite injuries treated in the Helsinki area from 1995 to 2002 / V. Koljonen, K. Andersson, K. Mikkonen, J. Vuola // J. Trauma. – 2004. – Vol. 57, № 6. – P. 1315-1320.

49. Jurkovich G.J. Environmental cold-induced injury // Surg. Clin. North Am. – 2007. – Vol. 87, № 1. – P. 247-267.

50. Su C.W., Lohman R., Gottlieb L.J. Frostbite of the upper extremity // Hand Clin. – 2000. – Vol.16, № 2. – P. 235-247.

51. Frostbite: incidence and predisposing factors in mountaineers / I.

Narirchi, A. Arvin, J.H. Vash, V. Zafarmand // Br. J. Sports Med. – 2005. – Vol. 39, № 12. – P. 898-901.

52. Скворцов Ю.Р., Кичемасов С.Х. Обморожение в современной боевой патологии // Воен.-мед. журн. – 2002. – № 1. – С. 23-27.

53. Стойка В.В. Медична допомога хворим із відмороженнями на етапах евакуації у Вінницькій області // Збірник наукових праць Української військово-медичної академії “Проблеми військової охорони здоров’я”. – К.: Міністерство оборони України. – 2006. – С.72-78.

54. Гаврилин Е.В., Калміков Э.В., Король Л.Н. Возможные пути оптимизации лечения отморожений // Матер. Всероссийской конф. по диагностике и лечению политравм. – Ленинск-Кузнецкий, 1999. – С. 260-262.

55. Гаврилин Е.В. Возможности ранней диагностики и прогноза отморожений // Матер. Юбилейной конф. “Актуальные вопросы военной медицины”. – Томск, 1999. – С. 235-237

56. Sequelae of moderate finger frostbite as assessed by subjective sensations, clinical signs, and thermophysiological responses / O. Ervasti, J. Hassi, H. Rintamäki et al. // Int. J. Circumpolar. Health. – 2000. – Vol. 59, № 2. – P. 137-145.

57. Вихриев Б.С., Кичемасов С.Х., Скворцов Ю.Р. Местные поражения холодом. – Л.: Медицина, 1991. – 189 с.

58. Воинов А.И. Клиническая классификация холодовых травм и прогнозирование глубины поражения тканей в остром периоде // Клиническая хирургия. – 1989. – № 12. – С. 41-43.

59. Геращенко С.Б., Дельцова О.І. Порушення процесів транспорту в системі капіляр-глія-нейрон як фактор патогенезу периферійних нейропатій різної етіології // Таврический медико-биологический вестник. – 2006, Т., № 3, ч. 4. – С. 46-50.

60. Immediate treatment of frostbite using rapid rewarming in tea decoction followed by combined therapy of pentoxifylline, aspirin & vitamin C / S.S.

Purkayastha, G. Bhaumik, S.K. Chauhan et al. // Indian. J. Med. Res. – 2002. – Vol. 116. – P. 29-34.

61. Блокада механизмов холодового паралича физиологических функций / К.П. Иванов, Н.К. Арокина, М.Ф. Волкова и др. // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2000. – №6 – С. 692-701.

62. Современные представления о патогенезе некрозообразования при отморожениях и путях его предотвращения /Ю.Л. Старков, Г.Е. Соколович, Л.Н. Король и др. // Матер. конф. “Новые технологии в хирургии”. – Новосибирск, 1999. – С. 151-154.

63. Григорьева Т.Г. Холодовая травма. 1. Патогенез и лечение общего холодового поражения // Междунар. мед. журн. – 2001. – № 1. – С. 66-70.

64. Sawada S, Araki S, Yokoyama K. Changes in cold-induced vasodilatation, pain and cold sensation in fingers caused by repeated fingers caused by repeated finger cooling in a cool environment // Ind. Health. – 2000. – Vol. 38. – P. 79-86.

65. Холодовая травма / Н.В. Петров, Л.Л. Силин, С.В. Бровкин и др. // Мед. помощь. – 1999. – №1. – С. 29-32.

66. Сатыбавдыев В.М. Отморожение конечностей на европейском севере России (диагностика, лечение) // Дис. докт. мед. наук. Архангельск: Архангел. гос. мед. акад. 2000. – 30 с.

67. Jia J., Pollock M. Cold nerve injury is enhanced by intermittent cooling // Muscle Nerve. – 1999. – Vol.22, №12 – P.1644-1652.

68. Воинов А.И. Отморожение конечностей. – Минск: ГИЗАО “Маладняк”, 1995. – 141 с.

69. Григорьева Т.Х. Холодовая травма 2. Отморожения // Межд. мед. журн. – Харьков, 2001. – № 2. – С. 42-48.

70. Низкие температуры в медицине / К.С. Терновой, Л.Г. Гассанов, В.С. Земсков та ін. / Под ред. К.С. Тернового, Л.Г. Гассанова. – К.: Наукова думка, 1988. – 279 с.

71. Актуальные проблемы криобиологии / Ю.А. Иткин, Р.С. Клен, Г.С. Лобынцева и др. / Под ред. Н.С. Пушкаря, А.М. Белоуса. – К.: Наукова думка, 1981. – 608 с.

72. Лозина-Лозинский Л.К. Мультифакторная теория криоповреждения // Криобиология и криомедицина. – 1980. – Вып. 2. – С. 3-8.

73. Котельников В.П., Морозов В.Н. О патогенезе отморожений // Вестн. АМН СССР. – 1987. – № 2. – С. 65-71.

74. Strohecker B., Parulski C.J. Frostbite injuries of the hand // *Plast. Surg. Nurs.* – 1997. – Vol. 17, № 4. – P. 212-216.

75. Ulrich A.S., Rathlev N.K. Hypothermia and localized cold injuries // *Emerg. Med. Clin. North Am.* – 2004. – Vol. 22, № 2. – P. 281-298.

76. Reamy B.V. Frostbite: review and current concepts // *Am. Board. Fam. Pract.* – 1998. – Vol. 11, № 1. – P. 34-40.

77. Microcirculatory studies of frostbite injury / N. Zook, J. Hussmann, R. // *Ann. Plast. Surg.* – 1998. – Vol. 40, № 3. – P. 246-255.

78. Пинсон И. Я. Состояние магистрального и периферического кровообращения при отморожениях нижних конечностей при лечении многокомпонентными мазями на гидрофильной основе // Вісник проблем експериментальної біології і медицини. – Полтава, 1999. – № 5. – С. 104-107.

79. Пинсон И. Я. Возможность использования дегидратационных особенностей многокомпонентной мази “Левомеколь” при лечении воспалительного процесса в коже после отморожения // Проблемы криобиологии, Харьков. – 1999, № 2. – С. 79-83.

80. Котельников В.П., Морозов В.Н., Коровин О.И. О механизме тромбообразования при местном действии низких температур (отморожение) // Гематология и трансфузиология. – 1987 – Т. 32, № 5. – С. 31-35.

81. Морозов В.Н., Фризен В.Э. Адаптационные возможности организма человека к длительному воздействию холодового раздражителя // Вестник новых медицинских технологий. – 1999. – №1 – С. 84-87.

82. Панченков Н.Р. Острая холодовая травма // Казанский медицинский журнал. – 1987. – Т. 68, № 6. – С. 414-418.

83. Пинсон И. Я., Криворотько И.В. Микроциркуляция кожи в условиях местного отморожения // Экспериментальна і клінічна медицина. – Харків, 1998. – № 1. С. 106-111.

84. Изучение процессов дегидратации ткани кожи крыс под действием ряда гидрофильных неводных растворителей / Б.П. Сандомирский, И.Я. Пинсон, И.В. Криворотько, И.Л. Иванов // Фармаком. – Харьков, 1998. – № 6. – С. 41-43.

85. Frostbite injuries: a rational approach based on the pathophysiology / R.L. McCauley, D.N. Hing, M.C. Robson, J.P. Heggers // J. Trauma. – 1983. – Vol. 23, № 2. – P. 143-147.

86. Кузник Б.И., Витковский Ю.А., Хавинсон В.Х. Кузник Б.И., Витковский Ю.А., Хавинсон В.Х. Влияние тималина и вилона на уровень провоспалительных и противовоспалительных цитокинов при отморожениях // Иммунология – № 6. – 2001. – С. 32-34.

87. Содержание цитокинов в крови больных при местной холодовой травме / К.Г. Шаповалов, Е.А. Томина, М.И. Михайличенко и др. // Медицинская иммунология. – 2007. – Т. 10. – № 1. – С. 89-92.

88. Шутка Б.В., Саган О.В., Дутчак У.М. Морфофункціональні зміни судинно-провідникових компонентів сідничного нерва відразу після дії загальної глибокої гіпотермії // Таврический медико-биологический вестник. – 2006. – Т. 9, № 3, ч. 4. – С. 194-196.

89. Чернух А.М. Кожа: строение. Функция, общая патология и терапия. – М.: Медицина, 1982. – 350 с.

90. Twomey J.A., Peltier G.L., Zera R.T. An open-label study to evaluate the safety and efficacy of tissue plasminogen activator in treatment of severe frostbite. // J. Trauma. – 2005. – Vol. 59, № 6. – P. 1350-1355.

91. Котельников В.И. Состояние гемокоагулирующей активности

крови при ожогах // Вестник хирургии. – 1996. – № 1. – С. 67-70.

92. Стойка В.В., Нагайчук В.І., Присяжнюк М.Б. Організація надання медичної допомоги відмороженим у Вінницькій області // Матеріали XXI з'їзду хірургів України. – Запоріжжя: АМН України. – 2005. – С. 70-72.

93. Maity S., Lu D., Russel I. Protection from cold injury by deferoxamine, an iron chelator // *Angiology*. – 1992. – Vol. 43, № 9. – P. 781-790.

94. Role of Kupffer cells in cold ischemia reperfusion injury of rat liver / Н. Imamura, F. Sutto, A. Brault, P. Hult // *Gastroenterology*. – 1995. – Vol. 109, № 1. – P. 198-197.

95. Влияние криогенного воздействия на ткань почки и состояние интратенальной гемодинамики / И.А. Белякова, А.В. Гудков, А.Н. Байков и др. // *Урология и нефрология*. – 1998. – № 5. – С. 11-14.

96. Влияние однократного и многократного холодового воздействия на показатели неспецифической резистентности у крыс / Н.А. Мартынова, Е.Г. Рыбакина, И.А. Козинец и др. // *Бюлл. эксперим. биол. и мед.* – 1998. – № 6. – С. 620-623.

97. Принципы лечения отморожений / Г.П. Козинец, Ю.М. Васильчук, В.П. Цыганков, А.С. Садовой // *Проблеми військової охорони здоров'я*. – Київ, 2006. – Вип. 17. – С. 554-562.

98. Блокада механизмов холодового паралича физиологический функций / К.П. Иванов, Н.К. Арокина, М.Ф. Волкова и др. // *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова*. – 2000. – № 6. – С. 692-701.

99. Скворцов Ю.Р., Кичемасов С.Х. Отморожение в современной боевой патологии // *Военно-мед. журн.* – М., 2002. – № 1. – С. 23-27.

100. Киреев А.А. Применение антиоксиданта изотиорбамина (ТБ-6) при лечении холодовых травм // *Мат. региональной науч.-практ. конф.* – Благовещенск, 2002. – С. 126-127.

101. Киреев А.А. Антигипоксанта́ная терапия холодовой травмы

человека // Мат. регио-нальной науч.-практ. конф. – Благовещенск, 2003. – С. 219-221.

102. Изучение влияния растительных лекарственных средств на уровень мочевины крови крыс при острой холодовой травме / А.А. Алиева, М.Ю. Назаренко, Т.Л.Киселева, Н.А.Назаренко // Традиционная медицина. – 2006. – № 1. – http://www.tradmed.ru/n6_11.shtml

103. Перекисное окисление и стресс / В.А. Барабой, И.И. Брехман, В.Г. Голотин, Ю.Б. Кудряшов – С.Пб., 1992. – С. 132-134.

104. Васильева Л.С., Хаджав У., Выборова И.С. Структура печени при стрессе и введении арабиногалактана // Сибирский медицинский журнал. – 2004. – № 7. – С.22.

105. Арабиногалактан уменьшает стресс-индуцированную альтерацию печени / Л.С.Васильева, У. Хаджав, И.С. Выборова, Е.В. Рахвалова // Современные наукоёмкие технологии. Медицинские науки. – 2004. – №6. – С. 82-83.

106. Структура печени у крыс в динамике иммобилизационного стресса / И.С. Выборова, У. Хаджав, Л.С. Васильева, Н.Г. Макарова // Сибирский медицинский журнал. – 2005. – № 3. – С.31-35.

107. Хаджав У., Выборова И.С., Васильева Л.С. Стресс-индуцированная альтерация печени у крыс // Матер. 7 конгресса с международным участием: “Паллиативная медицина и реабилитация”. – 2005. – № 2. – С. 96.

108. Выборова И.С., Васильева Л.С., Макарова Н.Г. Гепатотропные эффекты ранней гетеротрансплантации эмбриональной ткани печени при интоксикации этиленгликолем // Сибирский медицинский журнал. – 2007. - № 3. – С. 48-54.

109. Влияние мексидола и его структурных компонентов на содержание углеводов и перекисное окисление липидов при остром стрессе / Т.А. Девяткина, Р.В. Луценко, Е.М. Важничая, Л.Д. Смирнов // Вопросы

медицинской химии. – 1999. – № 3. – <http://medi.ru/pbmc/8890309.htm>

110. Эндоскопическая криообработка кровоточащих язв желудка и двенадцатиперстной кишки // Криобиология. – 1988. – № 4. – С.46-47.

111. Эффективность криохирургического метода лечения первичного локализованного рака кожи / В.А. Будяк, П.Р. Залкинд, П.Ф. Соловей и др. // Клиническая хирургия. – 1991. – №5. – С.45-46.

112. Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций / Под. ред. Д.С. Саркисова. – М.: Медицина. – 1987. – 445 с.

113. Кравченко Л.П., Белоус А.М., Шанина И.В. Влияние гипотермии на некоторые биохимические показатели изомерных гепатоцитов // Украинский биохимический журнал. – 1994. – №4. – С. 108-118.

114. Кузьменко А.П., Тодор И.Н., Мосиенко В.С. Влияние комбинированного применения криохирургии и гипертермии на опухолевый процесс в эксперименте // Эксперимент. онкология. – 1990. – Т. 12, № 2. – С. 60-61.

115. Грищенко В.И., Щербина Н.А., Липко О.П. Влияние краниocereбральной гипотермии на течение климактерического синдрома // Акушерство и гинекология. – 1992. – № 1. – С.54-56.

116. Морфофункциональное состояние печени в ранние сроки после локальной гипер- и гипотермии кожи / И.В.Гунас, И.П. Довгань, Л.М.Голубь и др. // Вісник морфології. – 1997. – Т.3, № 1. – С.51-52.

117. Гунас И.В., Шаповал Е.Н. Динамика изменения ploидности гепатоцитов у крыс-самцов после криодеструкции кожи // Вісник наукових досліджень. – 1998. – №3-4. – С.38-39.

118. Гунас И.В. Сравнительная оценка влияния локальной гипер- и гипотермии кожи на некоторые стереометрические параметры печени крыс // Российские морфологические ведомости. – 1998. – № 3. – С. 103-107.

119. Гунас И.В. Оценка влияния локальной гипер- и гипотермии кожи на некоторые гистометрические показатели гепатоцитов крыс // Российские

морфологические ведомости. – 1998. – № 3. – С. 108-111.

120. Гунас І.В., Шаповал О.М. Зміни стереометричних параметрів печінки у щурів після кріодеструкції шкіри // Вісник Вінницького державного медичного університету. – 1998. – Т. 2, № 2. – С. 304-307.

121. Гунас И.В. Сравнительная оценка влияния ожога и криодеструкции кожи на ультраструктурные параметры гепатоцитов крыс // Вісник наукових досліджень. – 1998. – № 5-6. – С. 44-45.

122. Динамика ультраструктурных изменений в печени крыс после криодеструкции кожи / В.В. Банин, И.В. Гунас, Е.Н. Шаповал, А.А. Оболенский // Вісник морфології. – 1998. – Т. 4, № 2. – С. 185-186.

123. Gunas I. Morphological changings in the rat liver during thermal burning shock //Verhandlungen der Anatomischen Gesellschaft. 92. In Olsztyn vom 24. Bis 27. Mai 1997: bipartitemeeting /zusammen mit der Polish Anatomical Society with the participation of the Association des Anatomistes. – 1997. – P.105.

124. Gunas I., Dovgan I., Masur O. Method of thermal burn trauma correction by means of cryoinfluence //Verhandlungen der Anatomischen Gesellschaft. 92. In Olsztyn vom 24. Bis 27. Mai 1997: bipartitemeeting /zusammen mit der Polish Anatomical Society with the participation of the Association des Anatomistes. – 1997. – P.105.

125. Динаміка змін біохімічного стану печінки після термічного ушкодження шкіри /О.О. Пентюк, І.В. Гунас, І.П. Довгань та ін. // Вісник Вінницького державного медичного університету. – 1998. – Т. 2, № 2. – С. 337-340.

126. Даценко Г.В., Шаповал О.М. Морфофункціональні зміни в організмі у відповідь на гіпотермічне пошкодження шкіри (огляд літератури) // Вісник морфології. – 2001. – Т. 7, № 2. – С. 305-307.

127. Дмитрієва К.Ю., Пентюк О.О., Дмитрієв Д.В. Динаміка процесів біотрансформації ксенобіотиків у щурів з термічним ураженням шкіри // Вісник Вінницького державного медичного університету. – 2000. – Т. 4, № 1. – С. 17-19.

128. Changes in Glutathione Homeostasis During Liver Regeneration in the Rat /Z.Z. Huang, H. Li, J. Cai et al. // *Hepatology*. – 1998. – Vol. 27. – P. 147-153.

129. Довганський А.П., Курцер Б.М., Зорькіна Т.А. Печень при екстремальних состояниях /Под ред. проф. Б.М.Курцер.- Кишинев: ШТИИИЦА, 1989.- С.135.

130. Age-dependent changes in lipid peroxide levels in peripheral organs, but not in brain, in senescence-accelerated mice / S. Matsugo, T. Kitagawa, S. Minami et al. // *Neurosci Lett*. – 2000. – Vol. 7, № 1-2. – P. 105-108.

131. Comparison of oxidative stress response parameters in newborn mouse liver versus simian virus 40 (SV40)-transformed hepatocyte cell lines / V. Vasiliou, T. Buetler, D. Eaton, D. Nebert // *Biochem. Pharmacol*. – 2000. – Vol. 15, № 6. – P. 703-712.

132. Effect of delta sleep-inducing peptide on lipid peroxidation and xanthine oxidase activity in rat tissues during cold stress / T. Bondarenko, N. Miliutina, T. Shustanova et al. // *Fiziol. Zh. Im*. – 1999. – Vol. 85, № 8. – P.1080-1084.

133. Маєвський О.Є. Зміни макрометричних показників печінки щурів після кріодеструкції шкіри та на фоні попереднього введення мексидола // *Вісник морфології*. – 2003. – Т. 9, № 1. – С. 80-84.

134. Маєвський О.Є., Гунас І.В. Динаміка гістометричних змін в ділянках пошкодження та компенсації печінки щурів при корекції мексидолом наслідків холодової травми шкіри // *Вісник Вінницького державного медичного університету*. – 2003. – Т. 7, № 2/2. – С. 659-663.

135. Маєвський О.Є. Ультраструктурні зміни в печінці щурів в різні терміни після кріодеструкції шкіри та на фоні попереднього введення мексидола // *Вісник морфології*. – 2003. – Т. 9, № 2. – С. 233-235.

136. Орешин А.А., Цхай В.Ф., Орлов А.В. Лечение отморожений конечностей // Сб. итог. научн. работ “Актуальные вопросы реконструктивной и восстановительной хирургии”. – Иркутск, 1999. – С. 109-

112.

137. Холодовая травма / Н.В. Петров, Л.Л. Силин, С.В. Бровкин и др. // Мед. помощь. – 1999. – № 1. – С. 29-32.

138. Некоторые итоги лечения больных с острой холодовой травмой по материалам клиник крупных промышленных городов западной Сибири / Ю.Л. Старков, Л.Н. Король, Е.В. Гаврилин и др. // Сб. тр., посвящ. 70-лет. юбилею Муницип. клинич. больницы № 2. г Новокузнецка “Медицина на рубеже веков”. – Новокузнецк, 1999. – С. 410-412.

139. Опыт лечения местной холодовой травмы в отделении термических поражений АОКБ. / А.А. Брегадзе, Н.И. Воронин, С.А. Дудариков и др. // Материалы I Межрегиональной научно-практической конф. “Актуальные проблемы экстренной медицинской помощи”. – Якутск, 2003. – Том 4. – С. 29.

140. Брегадзе А.А. Холодовая травма у детей // Материалы VIII Всероссийской научно-практической конф. с междунар. участием “Проблемы лечения тяжелой термической травмы”. – Нижний Новгород, 2004. – С. 46-47

141. Результаты комплексного лечения отморожений конечностей. / А.А. Брегадзе, Н.И. Воронин, С.А. Дудариков и др. // Тезисы докладов Межобластной научно-практической конференции травматологов-ортопедов Дальнего Востока, Восточной Сибири и Республики Саха (Якутия). – Благовещенск, 2005. – С 18.

142. Брегадзе А.А., Мазуренко А.А. Комплексное лечение отморожений // Материалы научно-практической конференции колопроктологов, хирургов Дальневосточного Сибирского федеральных округов “Актуальные проблемы ургентной колопроктологии”. – Благовещенск, 2005. – С. 24.

143. *Petrone P., Kuncir E.J., Asensio J.A. Surgical management and strategies in the treatment of hypothermia and cold injury // Emerg. Med. Clin. North. Am. – 2003. – Vol. 21, № 4. – P. 1165-1178.*

144. Козинец Г.П., Садовой А.С. Принципы лечения холодовой травмы // Здоров'я України. – 2005. – № 12. – <http://www.health-ua.com/articles/1139.html>

145. Консервативне та оперативне лікування відморожень Г.П. Козинець, О.С. Садовий, Ю.М. Васильчук, В.П. Циганков // Хірургія України. – 2005. – № 4. – <http://www.surgukraine.com.ua/index.php?module=subjects&func=viewpage&pageid=113>.

146. Бігуняк В.В., Демяненко В.В., Бігуняк Н.В. Біологічні і біофізичні властивості ліофілізованої шкіри свині: загальнобіологічні аспекти, проблеми, перспективи // Матеріали XX з'їзду хірургів України. Т. 2. – Тернопіль: Укрмеднига, 2002. – С. 536-538.

147. Таран В.М., Яцкевич А.Я., Старикова Н.О. Вплив раннього хірургічного лікування обпечених хворих на функціональний стан життєво важливих органів і систем // Вісник наукових досліджень. – 2001. – № 1. – С. 54-57.

148. Тупол Л.Д., Волков К.С. Структурні і морфометричні зміни печінки при опіках та в умовах застосування ліофілізованої ксеношкіри // *Biomedical and Biosocial Anthropology*. – 2006. – № 7. – С. 48-50.

149. Ельский В.Н., Колесникова С.В., Кривобок Г.К. Регуляция процессов липидной пероксидации в биомембранах печени на субклеточном уровне при синдроме длительного раздавливания // *Архив клинической и экспериментальной медицины*. – 2000. – № 1. – С. 180-183.

150. Роль эндогенно-экспрессируемого фактора некроза опухоли альфа и сфингозина в индукции синтеза ДНК в регенерирующей печени крыс после частичной гепатэктомии / А.В. Алесенко, Л.В. Платонова, Г.Р. Сакеварашвили и др. // [Биохимия](#). – 1999. – № 8. – С. 7060-7066.

151. Reconstitution of liver mass via cellular hypertrophy in the rat / P. Nagy, T. Teramoto, M. Factor et al. // *Hepatology*. – 2001. – Vol. 33. – P. 339-345.

152. Sinusoidal ultrastructure evaluated during the revascularisation of regenerating rat liver / K. Wack, M. Ross, V. Zegarra et al. // *Hepatology*. – 2001. – Vol. 33. – P. 363-378.

153. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. – Strasbourg: Council of Europe, 1986. – 1986. – № 123. – P. 52.

154. Гудима А.А., Сван О.Б. Використання лабораторних білих щурів як об'єкту вивчення лікувальних властивостей ліофілізований ксенодермотрансплантатів // Матер. підсумкових наук.-практ. конф. “Здобутки клінічної і експериментальної медицини”. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2006. – С. 157-158.

155. Гудима А.А., Сван О.Б. Застосування ліофілізованих ксенодермотрансплантатів при механічних дефектах шкірного покриву в експерименті // Матер. II всеукраїнської науково-практичної конф. з між нар. участю “Політравма – сучасна концепція надання медичної допомоги”. – Київ, 2006. – С. 114-115.

156. Gunas I., Dovgan I., Masur O. Method of thermal burn trauma correction by means of cryoinfluence // *Verhandlungen der Anatomischen Gesellschaft*. 92. In Olsztyn vom 24. Bis 27. Mai 1997: bipartitemeeting /zusammen mit der Polish Anatomical Society with the participation of the Association des Anatomistes. – 1997. – P. 105.

157. Иммуномодулирующее действие препаратов витамина к и его усиление рибоксином при остром холодном стрессе / Н. А. Быстрова, И. Л. Бровкина, Л. Г. Прокопенко, Б. С. Утешев // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. – 2000. – № 5. – С. 50-53.

158. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації. /За ред. чл.-кор. АМН України О.В. Стефанова. – К.: Авіценна, 2001. – 528 с.

159. Кризина П.С. Морфофункціональна оцінка впливу “Фероклею-С” на перебіг ранового процесу в експериментальних опікових ранах // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2007. – Т. 6, № 1. – С. 19-21.

160. Скакун Н.П., Олейник А.Н. Сравнительное действие атропина и метацина на внешнесекреторную функцию печени // Фармакология и токсикология. - 1967. - Т. 30, № 3. - С. 334-337.

161. Підгірний В., Сван О., Максимова О. Особливості застосування тіопенталу натрію для знечулення лабораторних білих щурів // Матер. 10 міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2006. – С. 192.

162. Сван О., Смільська І., Швалюк М. Вплив подразнень з різних відділів жовчовивідних шляхів на стан вегетативних реакцій в експерименті // Тези доп. III Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених. – Тернопіль: Укрмедкнига, 1999. – С. 331-332.

163. Определение содержания жёлчных кислот и холестерина в жёлчи /В.П. Мирошниченко, Л.П. Громашевская, М.Г. Касаткина, Г.А. Козачёк //Лабораторное дело. -1978. - № 3. - С. 149 -153.

164. Lammert F., Marschall H.U., Glantz A., Matern S. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: molecular pathogenesis, diagnosis and management // J. Hepatol. – 2000. – Vol. 33. – P. 1012-1021.

165. Методические рекомендации по экспериментальному изучению желчегонной, холеспазмолитической, холелитиазной и гепатопротекторной активности новых лекарственных веществ / С.М. Дроговоз, С.И. Сальникова, Н.П. Скакун, В.В. Слышков. – К. :ФКМЗ Украины, 1994. – 46 с.

166. Прохорова М.И., Тупикова З.Н. Большой практикум по углеводному обмену и липидному обмену. – Л.: Узд-во Ленингр. ун-та, 1995. – С. 53-65.

167. Модифікація методу визначення вмісту глікогену в печінці / О. Сван, О. Максимова, Ю. Підгірний, О. Гудима // Матер. 10 міжнародного

медичного конгресу студентів і молодих вчених. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2006. – С. 196-197.

168. Сапожников А.Г., Доросевич А.Е. Гистологическая и микроскопическая техника: Руководство. – Смоленск: САУ, 2000. – 476 с.

169. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. – М.: Медицина, 1990. – 216 с.

170. Гуцол А.А., Кондратьев Б.Ю., Практическая морфометрия органов и тканей. – Томск: Изд-во Томского ун-та, 1992. – 160 с.

171. Кирьякулов Г.С., Яблучанский Н.И., Шляховер В.Е. Морфометрия сердца в норме. – К.: Вища школа, 1990. – 152 с.

172. Вальвачёв Н.И., Рижма М.И. Статистический метод в медицинской практике с применением микроЭВМ и персональных компьютеров. - Минск: Беларусь, 1989. – 112 с.

173. Лакин Г.Ф. Биометрия. - М.: Высш. школа, 1990. – 352 с.

174. Сван О.Б., Гудима А.А. Застосування ліофілізованих ксенодермотрансплантатів шкіри свині для корекції обморожень в експерименті // Бюлетень VI читань ім. В.В. Підвисоцького. – Одеса, 2007. – С. 105-106.

175. Сван О.Б., Гудима А.А. Вплив локальної кріодеструкції шкіри на динаміку функціональної активності печінки та її корекція // Актуальні проблеми транспортної медицини. – 2007. – № 3. – С. 108-111.

176. Гудима А.А., Сван О.Б., Дацко Т.В. Порушення морфофункціонального стану печінки в умовах локальної кріодеструкції шкіри та його корекція // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2007. – № 2. – С. 183-188.

177. Гудима А.А., Сван О.Б. Вивчення студентами медичного факультету на практичних заняттях застосування ліофілізованих ксенодермотрансплантатів – нового напрямку лікування кріоуражень шкіри // Медична освіта. – 2007. – № 3. – С. 46-48.

178. Сван О., Секела Т., Бондарук М. Вплив холодового стресу і механічної травми на функціональний стан печінки в експерименті //Матер. 10 ювілейного міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2007. – С. 239.

179. Гудима А.А., Сван О.Б., Секела Т.Я. Вплив холодового стресу і локальної кріодеструкції шкіри на функціональний стан печінки в експерименті //Матер. науково-практ. конф. “Здобутки клінічної і експериментальної медицини”. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2007. – С. 135-136.

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

181. Abraham P., Wilfred G. Cathrine Oxidative damage to the lipids and proteins pf the lungs, testis and kidney of rats during carbon tetrachloride intoxication // Clin Chim Acta. – 1999. – Vol. 289, № 1-2. – P.177-179

182. Combined use of prostacyclin and higher perfusate temperatures further enhances the superior lung preservation by Celsior solution in the isolated rat lung /Wittwer T., Wahlers T., Fehrenbach A. et al. // J. Heart. Lung. Transplant. – 1999. – Vol. 18, № 7. – P. 684-692.

183. Elevated type 1, diminished type 2 cytokines and impaired antibody response are associated with hepatotoxicity and mortalities during Schistosoma mansoniinfection of CD4-depleted mice / P. Fallon, E. Richard-son, P. Smith, D. Dunne // J. Immunol. – 2000. – Vol. 30, № 2. – P.470-480.

184. Enrico Zecca Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy and Neonatal Respiratory Distress Syndrome // Pediatrics. – 2006. – Vol. 117. – P. 1669-1672.

185. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: molecular pathogenesis, diagnosis and management / F. Lammert, H.U. Marschall, A. Glantz, S. Matern // J. Hepatol. – 2000. – Vol. 33. – P. 1012-1021.

186. Roponen A. Intrahepatic cholestasis of pregnancy – genetic

background, epidemiology and hepatobiliary consequences. – Academic Dissertation. Helsinki University Central Hospital. – 2006 – P. 10, 22-25, 42.

187. Каабак М.М., Куракина Ж.И. Частичная или полная отмена циклоспорина у больных после трансплантации почки на фоне назначения ММФ (селлсепта) // Нефрология и диализ. – 2002. – Т. 4, № 3. – С. 191-195.

188. Мофетила микофенолат в профилактике острого отторжения почечного трансплантата и лечении хронической трансплантационной нефропатии / Е.О. Щербакова, Е.И. Прокопенко, А.В. Ватазин и др. // Нефрология и диализ. – 2004. – Т. 6, № 1. – С. 69-77.

189. Di Landro D., Sarzo G., Marchini F. New immunosuppressive treatment in kidney transplantation // Clin. Nephrol. – 2000; suppl. – P. 23-32.

190. Ducloux D., Motte G. Cyclosporin withdrawal with concomitant conversion from azathioprine to mycophenolate mofetil in renal transplant recipients with chronic allograft nephropathy: a 2-year follow-up // Transpl. Int. 2002. – Vol.15. – P 387-392.

191. Kahan B.D., Ponticelli C. Principles and practice of renal transplantation // Ed. Martin Dunitz, London. – 2000. – P. 315.

192. Mauiyyedi S., Pelle P.D. Saidman S. Chronic humoral rejection: identification of antibody-mediated chronic renal allograft rejection by C4d deposits in peritubular capillaries // J. Am. Soc. Nephrol. – 2001. – Vol.12. – P. 574-582.

193. Mycophenolate mofetil versus azathioprine therapy is associated with a significant protection against long-term renal allograft deterioration / H.U. Meier-Kriesche, B.J. Steffen, A.M. Hochberg et al. // Transplantation. – 2003. – Vol. 75, № 8. – P. 1341-1346.

194. Ojo A.O., Meier- Kriesche H.U. Mycophenolate mofetil reduces late renal allograft loss independently of acute rejection // Transplantation. – 2000. – Vol. 69. – P. 2405-2409.

195. Prospective randomized clinical trial of cyclosporine reduction in stable

patients greater than 12 months after renal transplantation / M. Pascual, J. Curtis, F.L. Delmonico et al. // *Transplantation*. – 2003. – Vol. 75, № 9. – P. 1501-1505.

196. Short-term combination of mycophenolate mofetil with cyclosporine as a therapeutic option for renal transplant recipients. A prospective, multicenter, randomized study / S. Sadek, J. Medina, M. Arias et al. // *Transplantation*. – 2002. – Vol. 74, № 4. – P. 511-517.

197. Double-blind comparison of two corticosteroid regimens plus mycophenolate mofetil and cyclosporine for prevention of acute renal allograft rejection / Y. Vanrenterghem, Y. Lebranchu, R. Hege et al. // *Transplantation* 2000. – Vol. 70. – № 9. P. 1352-1359.

198. Бутенко Г.М., Терезина О.П. Стресс и иммунитет // *Международный медицинский журнал*. – 2001. – № 3. – С. 91-94.

199. Феномен трехклеточной кооперации макрофаг – Т-лимфоцит – кроветворная клетка в гемопоэтическом островке костного мозга при стрессе / В.П. Шахов, Б.Ю. Гумилевский, С.С. Шахова и др. // *Иммуеол.* – 1999. – № 3. – С. 25-27.

200. Khansari D.N., Mugro A.J., Faith R.E. Effects of stress on the immune system // *Immunol. Today*. – 1990. – Vol. 11, № 5. – P. 170-175.

201. Agarwal S.K., Marshall G.D. Glucocorticoid-induced *typ1/type2* cytokine alterations in humans: a model for stress-related immune dysfunction // *J. Interferon Cytokine Res.* – 1998. – Vol. 18, № 12. – P. 1059-1068.

202. Першин Б.Б. Стресс, втоичные иммунодефициты и заболеваемость. – М.: АО ЗИС, 1994. – 192 с.

203. Kizaki T., Ohishi S., Ohno H. Acute cold stress induced suppressor macrophages in mice // *J. Appl. Physiol.* – 1996. – Vol. 81. – № 1. –P. 393-399.

204. Swimming training preventes generation of suppressor macrophages during acute cold stress / T. Kizaki, S. Hara, I. Sakata et al. // *Med. Sci. Sports Exerc.* – 2000. – Vol. 32, № 1. – P. 143-148.

205. Zha H., Ding G., Fan S. Serum factors induced by restraint stress in

mice and rats suppresses lymphocyte proliferation // *Brain Behav. Immun.* – 1992.
– Vol. 6, № 1. – P. 18-31.

206. Stress, opoid peptides, the immune system and cancer / Y. Shafit, G.W.
Terman, F.C. Martin et al. // *J. Immunol.* – 1995. – Vol. 135, № 2. – P. 834-837.