

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

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

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ЮРИК ЯРОСЛАВ ІГОРОВИЧ

УДК 616.-091.8:616.12-003.93:616.748-001.32]-092.9

ДИСЕРТАЦІЯ
МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ РЕМОДЕЛЮВАННЯ
СЕРЦЯ В ПОСТКОМПРЕСІЙНОМУ ПЕРІОДІ СИНДРОМУ
ТРИВАЛОГО СТИСНЕННЯ

22 «Охорона здоров'я»

222 «Медицина»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії.

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

_____ Я. І. Юрик

Науковий керівник: **Боднар Ярослав Ярославович**, доктор медичних наук,
професор

Тернопіль – 2023

АНОТАЦІЯ

Юрик Я. І. Морфофункціональні особливості ремоделювання серця в посткомпресійному періоді синдрому тривалого стиснення. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (22 «Охорона здоров'я»). – Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, 2023.

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, 2023.

У дисертаційній роботі наведено комплексне дослідження структурно-функціональних особливостей репаративного ремоделювання серця в посткомпресійному періоді синдрому тривалого стиснення (СТС).

Дослідження проведено на 74 нелінійних, статевозрілих, білих щурах-самцях масою 240-270 г. СТС моделювали шляхом стискання м'яких тканин стегна правої задньої кінцівки за умов знеболення шляхом внутрішньо-очеревинного введення кетаміну гідрохлориду (100 мг/кг маси тіла), сила компресії становила 7 кг/см², площа стискаючої поверхні – 5 см² протягом 6 годин без ушкодження магістральних судин та кісток у спеціально сконструйованому нами пристрої регульованої компресії для експериментального моделювання синдрому тривалого стиснення і травматичного шоку. Експериментальні щури були поділені на 6 груп. До першої групи увійшли 14 інтактних тварин, яким жодні маніпуляції не проводилися. Щурам другої групи (8 тварин) моделювали експериментальний СТС і через годину після декомпресії визначали у крові концентрацію кортизолу. Експериментальним тваринам третьої (12 щурів), четвертої (12 щурів), п'ятої (16 щурів) та шостої груп (12 щурів) моделювали експериментальний СТС та виводили з дослідження через 1, 3, 7 та 14 діб відповідно.

Для вивчення динаміки ендогенної інтоксикації після декомпресії експериментальних щурів визначали вміст молекул середньої маси (МСМ) та еритроцитарний індекс інтоксикації (ЕІ) в сироватці крові. З'ясовано, що найістотніше зростання вмісту МСМ₂₅₄ у 2,2 раза, МСМ₂₈₀ у 3 рази, а ЕІ у 2,7 раза проти тварин інтактної групи ($p < 0,001$) мало місце через 3 доби після декомпресії. До закінчення експерименту рівень ендогенної інтоксикації зменшувався, проте залишався суттєво вищим проти щурів інтактної групи, за винятком вмісту МСМ₂₅₄, підвищення якого не було суттєвим ($p > 0,05$). Компресійний стрес за умов СТС призводить до активації пероксидного окиснення ліпідів. Найістотніше зростання продуктів обміну тіобарбітурової кислоти спостерігали через три доби після припинення компресії. Після декомпресії розвивається активація системи антиоксидантного захисту, яка проявляється максимальним зростанням активності каталази, супероксиддисмутази та концентрації церулоплазміну в ранньому посткомпресійному періоді. У проміжному та пізньому періодах зареєстровано послаблення антиоксидантного захисту.

Для підтвердження гіпотетичної ролі стресу в ремоделюванні серця за умов посткомпресійного періоду вивчено динаміку концентрації кортизолу в сироватці крові, структурні зміни надниркових залоз та секреторної активності міоендокриноцитів у експериментальних тварин. Встановлено зростання через 1 годину після декомпресії концентрації кортизолу на 23,2 % ($p < 0,001$), або у 1,23 рази, що підтверджує наше припущення щодо збереження стрес-реакції в посткомпресійному періоді СТС. Через добу досліду концентрація кортизолу знизилася порівняно з показником через 1 годину на 29,89 % ($p < 0,001$), а проти інтактних тварин – на 13,61 % ($p < 0,001$). Через 3 доби експерименту концентрація кортизолу була меншою проти тварин інтактної групи на 26,71 %, або у 1,36 рази ($p < 0,001$). За гістологічного дослідження тканини надниркових залоз у цей термін досліду виявлено наростання дистрофічних змін ендокриноцитів на тлі маніфестуючих розладів гемомікроциркуляції, а саме повнокров'я, сладж-феномену еритроцитів, набряку строми. У проміжному та

пізньому періодах після декомпресії концентрація кортизолу поступово зростала і через 14 діб залишалася на 2,31 % нижчою проти інтактних тварин ($p > 0,05$). Світлооптично через 7 діб експерименту відмічено зменшення дисциркуляторних порушень і ровиток адаптаційного мікроаденоматозу ендокриноцитів клубочкової та пучкової зон, а через 14 діб на тлі зменшення дисциркуляторно-гіпертрофічних процесів спостерігали активацію процесу колагеноутворення.

Субмікроскопічним дослідженням встановлено, що у ранньому (1–3 доби) посткомпресійному періоді СТС домінували деструктивні зміни з боку органел секреторного, ядерного, скоротливого та енергетичного апарату міоендокринних клітин та гемокапілярів, що супроводжувалися гіперплазією секреторних гранул, серед яких переважали зрілі та дифундуючі форми через 1 добу після декомпресії експериментальних щурів. Через 3 доби дослідження констатували значне зменшення кількості секреторних гранул в міоендокринних клітинах, що свідчить про припинення процесів секреції. У проміжному (через 7 діб) та пізньому (через 14 діб) посткомпресійних періодах відмічено переважання компенсаторно-приспосувальних процесів міоендокриноцитів, які характеризувалися тенденцією до відновлення ультраструктури цитоплазматичних органел та підвищенням їх секреторної діяльності, про що свідчило зростання кількості молодих та зрілих форм секреторних гранул.

Математичним аналізом варіабельності серцевого ритму у посткомпресійному періоді СТС встановлено, що величина моди (M_0) реагує достовірним зниженням лише на перших етапах після декомпресії з максимумом реакції через 3 доби у ранньому посткомпресійному періоді СТС, що свідчить про зростання адренергічного впливу на міокард. Показник амплітуди моди (AM_0) збільшується через 1 добу після декомпресії на 26,7 % ($p < 0,01$), а через 3 доби досягає максимального значення, зростаючи у 1,7 рази ($p < 0,001$), що стверджує активацію симпатичної ланки автономної нервової системи (АНС). Варіаційний розмах кардіоінтервалів (ΔX) характеризується

зниженням у посткомпресійному періоді СТС, реакція дещо запізнiла (3-тя та 7-ма доби), коли ΔX зменшилася у 1,8 раза ($p < 0,01$) та у 1,5 раза ($p < 0,05$) відповідно проти інтактних тварин. Через 14 діб у пізньому посткомпресійному періоді константували повне відновлення цього показника. Це свідчить про зниження протекторного впливу на роботу серця парасимпатичної ланки та переважання симпатичного відділу АНС у ранньому періоді після декомпресії з поступовим відновленням вегетативної рівноваги у пізньому посткомпресійному періоді.

Результати масометричних та планіметричних досліджень показали, що репаративне ремоделювання серця в ранньому посткомпресійному періоді СТС (через 3 доби) характеризується зростанням чистої маси серця (ЧМС) на 3,48 % ($p < 0,001$), чистої маси лівого шлуночка (ЧМЛШ) 5,72 % ($p < 0,001$), чистої маси правого шлуночка (ЧМПШ) – на 2,30 % ($p < 0,05$), зниженням шлуночкового індексу (ШІ) на 3,15 % ($p < 0,01$) при незмінності площі стінок як лівого, так і правого шлуночків серця. У пізньому посткомпресійному періоді СТС (через 14 діб) на тлі зниження ЧМС та лівого шлуночка, виявлено зростання площі ендокардіальної поверхні лівого шлуночка (ЕПЛШ) на 6,44 % ($p < 0,01$) та планіметричного індексу (ПІ) на 5,58 % ($p < 0,05$). Враховуючи результати стромально-кардіоміоцитарних відношень, а саме зменшення відносного об'єму кардіоміоцитів на 10,43 % ($p < 0,001$), зростання відносного об'єму судин та строми у 1,52 і 1,38 раза ($p < 0,001$), стромально-кардіоміоцитарного індексу (СКІ) – у 1,6 раза ($p < 0,001$) через 3 доби дослідження та продовження збільшення об'єму строми до закінчення експерименту у 2,06 раза ($p < 0,001$), СКІ – у 1,74 раза ($p < 0,001$) свідчить про розвиток у ранньому посткомпресійному періоді СТС у серці експериментальних щурів хибного гіпертрофічного репаративного ремоделювання, а у пізньому посткомпресійному періоді СТС розвивається ексцентричне репаративне ремоделювання.

Світлооптичне та поляризаційне дослідження міокарда експериментальних тварин у посткомпресійному періоді СТС засвідчило

стадійність компенсаторно-приспосувальних механізмів, які характеризуються значними розладами кровообігу в ранньому посткомпресійному періоді (1–3 доби), що проявлялися набряком строми, стазами та крововиливами у поєднанні з дистрофічно-некротичними змінами кардіоміоцитів. Через 7 діб структурні зміни міокарда відображали зменшення гемомікроциркуляторних розладів, дистрофічних змін кардіоміоцитів та наявність лімфогістіоцитарної інфільтрації строми. Через 14 діб у пізньому посткомпресійному періоді СТС переважають процеси репаративної регенерації міокарда, а саме розвиток периваскулярного фіброзу.

Ремоделювання магістральних судин серця в ранньому посткомпресійному періоді характеризувалося ознаками ендотеліальної недостатності (вакуолізація і набухання цитоплазми та десквамація ендотеліоцитів), потовщенням інтими та медії, фрагментацією еластичних мембран, дилатацією і повнокрів'ям гемомікроциркуляторного русла, розвитком стазу крові та сладж-феномену еритроцитів. У проміжному періоді, через 7 діб досліду, зміни в судинах стабілізуються, а через 14 діб експерименту, у пізньому посткомпресійному періоді, гемоциркуляторні порушення характеризувалися посиленням колагеноутворенням у адвентиції та периваскулярній стромі артеріол та артерій. Кількість десквамованих ендотеліоцитів у крові інтактних щурів становила $(3,5 (3; 4,5)) \times 10^4/\text{л}$. Ендотеліальна дисфункція через 3 доби експерименту була суттєвою, коли кількість десквамованих ендотеліоцитів становила $(8,0 (6,5; 8,5)) \times 10^4/\text{л}$, що було більше у 2,3 раза проти інтактних тварин ($p < 0,001$). У проміжному та пізньому періодах СТС кількість десквамованих ендотеліоцитів знижувалася, проте до кінця експерименту залишалася вищою у 1,6 раза проти інтактних тварин ($p < 0,05$).

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше підтверджено важливу роль стресу в ремоделюванні серця за умов посткомпресійного періоду СТС в експерименті шляхом визначення динаміки концентрації кортизолу в сироватці крові експериментальних тварин, морфологічного дослідження надниркових

залоз, секреторної активності міоендокриноцитів та математичного аналізу варіабельності серцевого ритму у посткомпресійному періоді СТС.

Вперше проведені масометричні та планіметричні дослідження шлуночків серця та описані адаптаційно-компенсаторні процеси серцевого м'яза у ранньому, проміжному та пізньому посткомпресійних періодах СТС.

Комплексом світлооптичної, поляризаційної та субмікроскопічної мікроскопії описано структурно-морфологічну перебудову міокарда і гемомікроциркуляторного русла серця в динаміці посткомпресійного періоду СТС. Виділено 3 стадії ремоделювання серця, які відображають особливості структурної перебудови міокарда в посткомпресійному періоді СТС: 1) стресіндуковане, альтеративне – у ранньому посткомпресійному періоді (1–3 доби), 2) пристосувально-компенсаторне – у проміжному (7 доба), 3) репаративне, стромально-кардіоміоцитарне ремоделювання – у пізньому періоді СТС через 14 діб дослідження.

Вперше встановлено, що в ранньому посткомпресійному періоді СТС в регуляції скоротливої роботи серця переважає активація симпатичної ланки автономної нервової системи, а в проміжному та пізньому періодах після декомпресії відбувається поступове відновлення вегетативної рівноваги.

Вперше встановлено переважання в стадії альтеративних процесів через 1 добу після декомпресії експериментальних щурів гіперплазії зрілих та дифундуючих секреторних гранул, що є морфологічним проявом накопичення та секреції передсердного натрійуретичного гормону та значне зменшення кількості секреторних гранул через 3 доби дослідження, що можна вважати структурною реакцією ендокринних кардіоміоцитів на компресійний стрес.

Встановлено відновлення структури та функції секреторних міоендокринних клітин у стадії компенсаторного репаративного ремоделювання.

Практичне значення одержаних результатів. Розроблено і апробовано пристрій регульованої компресії для експериментального моделювання синдрому тривалого стиснення і травматичного шоку та отримано патент

України на корисну модель UA 146513 U від 24.02.2021 р. Результати дослідження дозволять розширити та доповнити існуючі дані про особливості морфогенезу, репаративного ремоделювання серця і реорганізації судинного русла міокарда у посткомпресійному періоді СТС та є теоретичним підґрунтям для покращення діагностики ускладнень, розробки реабілітаційних заходів для потерпілих.

Ключові слова: стрес, ендотоксикоз, пероксидне окиснення ліпідів, синдром тривалого стиснення, серце, кардіоміоцити, міоендокриноцити, секреторні гранули, ремоделювання.

ANNOTATION

Yuryk Ya. I. Morphofunctional features of heart remodeling according to postcompression period of crush syndrome. – Qualifying scientific work on the rights of manuscript.

Dissertation for obtaining a degree of Doctor of Philosophy in speciality 222 «Medicine» (22 «Health Care»). – Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, 2023.

Ivan Horbachevskyy Ternopil National Medical University Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, 2023.

The dissertation provides of comprehensive study of the structural and functional features of reparative remodeling of the heart in the postcompression period of crush syndrome (CS).

The study was conducted on 74 non-linear, sexually mature, white male rats weighing 240-270 g. CS was modeled by compression the soft tissues of the thigh of the right posterior limb under anesthesia by intraperitoneal injection of ketamine hydrochloride (100 mg/kg of body weight), the compression force was 7 kg/cm², the area of the compressive surface by 5 cm² for 6 hours without damage to the main vessels and bones in a specially designed compression device for experimental simulation of CS and traumatic shock. Experimental rats were divided into 6 groups.

The first group included 14 intact animals that were not manipulated. Rats of the second group (8 animals) were simulated experimental CS and one hour after decompression was determined in the blood cortisol concentration. Experimental animals of the third (14 rats), the fourth (12 rats), fifth (16 rats) and sixth groups (12 rats) were simulated experimental CS and removed from the study after 1, 3, 7 and 14 days in compliance.

To study the dynamics endogenous intoxication after decompression experimental rats were studied contents of middle mass molecules (MMM) and erythrocyte intoxication index (EII) in blood serum. It was found that the most significant increase in the content of MMM_{254} by 2,2 times, MMM_{280} by 3 times, and EII – by 2,7 times against animals of the intact group ($p < 0,001$) took place 3 days after decompression. Before the end of the experiment the level of endogenous intoxication decreased, but remained significantly higher compared to rats of the intact group, except for the MMM_{254} content, the increase of which was not significant ($p > 0,05$). Compressive stress under CS conditions leads to the activation of lipid peroxidation. The most significant increase the products of thiobarbituric acid metabolism is observed three days after the end of compression. After decompression, the activation of the antioxidant protection system develops, which is manifested by the maximum increase in the activity of catalase, superoxide dismutase and ceruloplasmin concentration in the early postcompression period. In the intermediate and late periods a weakening of antioxidant protection was registered.

To confirm the hypothesized role of stress in the remodeling of the heart under the conditions of the postcompression period the dynamics of cortisol concentration in blood serum, structural changes of adrenal glands and secretory activity of myoendocrinocytes in experimental animals were studied. A 23,2 % ($p < 0,001$) or 1,23 times increase of cortisol concentration was found after decompression, what confirms our supposition about the preservation of the stress-reaction in postcompression period of CS. After a day of the experiment, the cortisol concentration decreased compared to indicator after 1 hour by 29,89 %, ($p < 0,001$), and compared to intact animals – by 13,61 % ($p < 0,001$). After 3 days of the

experiment the concentration of cortisol was lower, compared to animals of the intact group by 26,71 %, or 1,36 times ($p < 0,001$). During histological study tissues of the adrenal glands in this period of the study noted an increase dystrophic changes of endocrinocytes against background of manifest circulatory disorders, namely plethora, sludge phenomenon of erythrocytes, edema stroma. In the intermediate and late periods after decompression concentration cortisol gradually increased and remained 2,31 % lower after 14 days against intact animals, ($p > 0,05$). Optically through 7 days of the experiment the discirculatory disturbances decrease and develops adaptive microadenomatosis of endocrynocyte glomerular and bundle zone, and after 14 days on the background of a decrease dyscirculatory-hypertrophic changes activation of the collagen formation process was observed.

Submicroscopic study established that in the early postcompression period (1 – 3days) of CS dominated destructive changes from secretory, nuclear, contractile and energy apparatus of myoendocrine cells and hemocapillaries, among what mature and diffusing forms predominated 1 day after decompression of experimental rats. After 3 days of the research confirmed a significant decrease a number of secretory granules in myoendocrine cells, what indicate the cessation of secretion processes. In the intermediate (after 7 days) and late (after 14 days) postcompression periods the predominance of compensatory and adaptive processes of myoendocrinocytes, which were characterized by a tendency to restore the ultrastructure of cytoplasmic organelles and increasing their secretory activity, which was evidences by the increase in the number of young and mature forms of secretory granules.

Having analyzed the indicators of the mathematical analysis of variability of heart rate in the postcompression period of CS it was established, that the indicator mode reacts with a significant decrease only on the first stages after decompression with maximum reaction on the third day in the early postcompression period of CS, what testify about increase adrenergic influence on the myocardium. Indicator of the amplitude of mode is increases 1 day after decompression by 26,7 % ($p < 0,01$), and after 3 days it reaches maximum value, increasing by 1,7 times ($p < 0,001$), what confirms the activation of the sympathetic link of the ANS (autonomic nervous

system). The variation range of cardiointervals (ΔX) is characterized by a decrease in the postcompression period of crush syndrome, the reaction somewhat delayed (3-rd and 7-th days), when ΔX decreased by 1,8 times ($p < 0,01$) and by 1,5 times ($p < 0,05$) respectively against intact animals. After 14 days in the late postcompression period the complete recovery of this indicator was constant. This indicates a decrease protective effect of the parasympathetic link on the heart and the predominance of the sympathetic part of the ANS in the early period after decompression with a gradual restoration of autonomic balance in the late postcompression period.

The results of massometric and planimetric researches showed than in the early postcompression period of CS (after 3 days) characterized by increase of the net mass of the heart by 3,48 % ($p < 0,001$), the net mass of the left ventricle by 5,72 % ($p < 0,001$), the net mass of the right ventricle – by 2,30 % ($p < 0,05$), decrease the ventricular index by 3,15 % ($p < 0,01$) with unchanged area walls the left and right ventricles of the heart. In the late postcompression period of CS (14 days) against the background a decrease of the net mass of the heart and left ventricle, an increase left ventricular wall area by 6,44 % ($p < 0,01$) and planimetric index by 5,58 % ($p < 0,05$). Taking into account the results of stromal-cardiomyocyte relations, namely a decrease the relative volume of cardiomyocytes by 10,43 % ($p < 0,001$), an increase the relative volume vessels and stroma by 1,52 and 1,38 times ($p < 0,001$), stromal-cardiomyocyte index – by 1,6 times ($p < 0,001$) after 3 days of the study and continued increase stroma volume until the end of the experiment by 2,06 times ($p < 0,001$), stromal cardiomyocyte index by 1,74 times ($p < 0,001$) indicates about development in the early postcompression period of CS in the heart of experimental rats false hypertrophic reparative remodeling, and in the late postcompression period of CS develops eccentric reparative remodeling.

Light-optical and polarization research myocardium of experimental animals in the postcompression period of CS proved the stagedness of compensatory adaptive mechanisms, which are characterized by significant disorders of blood circulation in the early postcompression period (1–3 days), manifested by stroma edema, stasis and hemorrhages in combination with dystrophic-necrotic changes in cardiomyocytes.

After 7 days structural changes of the myocardium reflected a decrease hemomicrocirculatory disorders, dystrophic changes in cardiomyocytes, and the presence lymphohistiocytic infiltration the stroma. After 14 days in the late period of CS the processes of reparative regeneration of the myocardium prevail, namely the development of perivascular fibrosis.

Remodeling the main vessels of the heart in the early postcompression period was characterized by signs of endothelial failure (vacuolization and swelling of the cytoplasm and desquamation of endothelial cells), thickening of the intima and media, fragmentation of elastic membranes, dilatation and hemorrhaging of the hemomicrocirculatory channel, the development of blood stasis and the erythrocyte sludge phenomenon. In the intermediate period, after 7 days of the experiment the changes in the vessels stabilize, and after 14 days of the experiment, in the late postcompression period hemocirculatory disturbances were characterized by increased collagen formation in the adventitia and perivascular stroma of arterioles and arteries. The number of desquamated endothelial cells (DEC) in intact rats was $(3,5 (3; 4,5)) \times 10^4/l$. Endothelial dysfunction after 3 days of the experiment was significant, when the number of DEC was $(8,0(6,5; 8,5)) \times 10^4/l$, which was 2,3 times than in intact animals ($p < 0,001$). In the intermediate and late periods of CS the number of DEC decreased, but by the end of experiment remained 1,6 times higher than in intact animals ($p < 0,05$).

Scientific novelty of the obtained results. For the first time with a purpose confirmation of the important role of stress under the conditions of CS development in the experiment the dynamics of changes in cortisol concentration in blood serum were studied experimental animals, morphological study was carried out adrenal glands, secretory activity of myoendocrynocytes and mathematical analysis of heart rate variability in the postcompression period of CS.

Massometric and planimetric researches ventricles of the heart were conducted for the first time and were described adaptative and compensatory processes of the heart muscle in the early, intermediate and late postcompression periods of CS.

A complex of light-optical, polarizing and submicroscopic microscopy describes the structural and morphological reorganization of the myocardium and of the bloodstream in the dynamics of development of the postcompression period of CS. Identified 3 stages, that reflect features structural remodeling of the heart in the postcompression period of CS: 1) stress-induced, alterative – in the early postcompression period (1–3 days); 2) adaptive-compensatory, – in the intermediate (7 days); 3) reparative remodeling – in the late period of CS through 14 days of study.

For the first time, it was established that in the early postcompression period of CS, the activation of the sympathetic link of the autonomic nervous system prevails in the regulation of the contractile work of the heart, and in the intermediate and late periods after decompression, there is a gradual restoration of autonomic balance.

For the first time the predominance in the stage of alterative processes was established through 1 day after decompression of experimental rats hyperplasia of mature and diffusing secretory granules, what is a morphological manifestation of accumulation and secretion of atrial natriuretic hormone and a significant decrease number of secretory granules after 3 days of study, what can be considered a manifestation of the structural reaction of endocrine cardiomyocytes to compression stress.

In the stage of compensatory reparative remodeling takes place restoration of the structure and function secretory myoendocrine cells.

The practical significance of the results. An adjustable compression device for experimental simulation of CS and traumatic shock was developed and tested, and was obtained patent of Ukraine for the utility model UA 146513 U from 24.02.2021. The results of the study will allow to expand and supplement existing about the features of morphogenesis, reparative remodeling of heart and reorganization vascular bed of the myocardium in the postcompression period of CS and is a theoretical basis for improving the diagnosis of complication, development of rehabilitation measures for victims.

Key words: endotoxycosis, stress, crush syndrome, heart, cardiomyocytes, myoendocryocytes, secretory granules, remodeling.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні результати дисертації:

1. Динаміка показників ендогенної інтоксикації за умов експериментального синдрому тривалого стиснення / Я. І. Юрик, Я. Я. Боднар, А. С. Сверстюк, І. І. Юрик. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2021. № 2. С. 184–188. doi: <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2021.v.i2.12223>
2. Юрик Я. І. Ендотеліальна дисфункція у щурів за умов експериментального синдрому тривалого стиснення. *Вісник проблем біології і медицини*. 2021. № 3 (161). С. 287–290. doi: 10.29254/2077-4214-2021-3-161-287-290
3. Юрик Я. І. Особливості антиоксидантного захисту в тканині серця та крові щурів у посткомпресійному періоді синдрому тривалого стиснення. *Вісник проблем біології і медицини*. 2021. № 4 (162). С. 214–217. doi: 10.29254/2077-4214-2021-4-162-214-217
4. Юрик Я. І. Морфологічні особливості ремоделювання серця у посткомпресійному періоді синдрому тривалого стиснення. *Вісник медичних і біологічних досліджень*. 2022. № 1. С. 114–117. doi: <https://doi.org/10.11603/bmbr.2706-6290.2022.1.12979>
5. Юрик Я. І., Кривий П. Д., Боднар Я. Я., Юрик І. І., Петречко І. Р., Шарик М. В. Пристрій регульованої компресії для експериментального моделювання синдрому тривалого стиснення і травматичного шоку : патент № 146513 UA, МПК (2021.01) А61 В 17/00. № u 202006295 ; заявл. 29.09.2020 ; опубл. 24.02.2021, Бюл. № 8. 4 с.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

6. Юрик Я., Юрик І. Фізико-оптичні особливості ремоделювання міокарда щурів за умов експериментального синдрому тривалого стиснення. *Матеріали XXIV Міжнар. медичного конгресу студентів і молодих вчених*, 13–15 квіт. 2020 р. Тернопіль: Укрмедкнига, 2020. С. 244.

7. Юрик Я. І., Боднар Я. Я., Юрик І. І. Ендотеліальна дисфункція у щурів за умов експериментального синдрому тривалого стиснення. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : матеріали підсумкової LXIII наук.-практ. конф., 12 черв. 2020 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2020. С. 73–74.
8. Юрик Я. Динаміка розвитку інтенсивності ендотоксикозу в посткомпресійному періоді експериментального синдрому тривалого стиснення. *Матеріали XXV Міжнар. медичного конгресу студентів і молодих вчених*, 12–14 квіт. 2021 р. Тернопіль: Укрмедкнига, 2021. С. 310–311.
9. Юрик Я. І., Боднар Я. Я., Юрик І. І. Характеристика показників активності каталази у крові та серці лабораторних щурів у посткомпресійному періоді експериментального синдрому тривалого стиснення. *Український науково-медичний молодіжний журнал*. 2021. № 2 (123). С. 9.
10. Юрик Я. І., Юрик І. І. Морфологічні зміни в надниркових залозах лабораторних щурів при посттравматичному стресі. *Український науково-медичний молодіжний журнал*. 2021. № 3 (126). С. 25.
11. Юрик Я., Юрик І. Морфологічні зміни надниркової залози в динаміці розвитку експериментального синдрому тривалого стиснення. *Матеріали XXVI Міжнар. медичного конгресу студентів і молодих вчених*, 13–15 квіт. 2022 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2022. С. 222.
12. Юрик Я. І. Ультраструктурні зміни міоендокринних кардіоміоцитів при стресі зумовленому експериментальним синдромом тривалого стиснення. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : зб. матеріалів LXV підсумкової наук.-практ. конф., 9 черв. 2022 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2022. С. 113–115.
13. Дослідження структурних змін міокарда щурів у посткомпресійному періоді синдрому тривалого стиснення методом поляризаційної мікроскопії / Я. І. Юрик, Т. К. Головата, Л. П. Боднар, І. І. Юрик. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : зб. матеріалів LXV підсумкової наук.-практ. конф., 9 черв. 2022 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2022. С. 115–116.

14. Юрик Я. І. Особливості стромально-кардіоміоцитарних відношень в ранньому посткомпресійному періоді синдрому тривалого стиснення в експерименті. *Особливості науково-педагогічного процесу в період пандемії COVID-19* : зб. матеріалів Пленуму Українського наукового товариства патофізіологів, 15-17 верес. 2022 р. Тернопіль, 2022. С. 95–96.

15. Юрик Я. І., Юрик І. І. Аналіз варіабельності серцевого ритму в ранньому посткомпресійному періоді за умов синдрому тривалого стиснення. *Медичні та біологічні науки: міждисциплінарний аспект*: матер. міжнародної студентської міждисциплінарної наук.-практ. internet-конф. до Всесвітнього дня анатомії, 14 жовт. 2022 р. Харків, 2022. С. 71–73.

16. Юрик Я. І., Боднар Я. Я., Юрик І. І. Особливості субмікроскопічного ремоделювання міоендокриноцитів вушок серця у посткомпресійному періоді синдрому тривалого стиснення в експерименті. *Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм*: зб. матеріалів XIII наук.-практ. конф., 26–28 жовт. 2022р. Тернопіль, 2022. С. 76–77.

ЗМІСТ

Перелік умовних скорочень	19
Вступ	21
Розділ 1 Сучасні аспекти розвитку патоморфологічних змін тканин і органів за умов синдрому тривалого стиснення (огляд літератури)	28
1.1 Морфологічні та патогенетичні аспекти синдрому тривалого стиснення	28
1.2 Морфофункціональні ланки ремоделювання серця за умов синдрому тривалого стиснення	38
Розділ 2 Матеріал і методи дослідження	52
2.1 Загальна характеристика матеріалів дослідження	52
2.2 Експериментальна модель синдрому тривалого стиснення	53
2.3 Біохімічні показники ендотоксикозу та стресіндукованого пошкодження міокарда у посткомпресійному періоді експериментального синдрому тривалого стиснення	55
2.3.1 Визначення молекул середньої маси	55
2.3.2 Визначення концентрації ТБК–активних продуктів	55
2.3.3 Визначення концентрації дієнових кон'югатів	56
2.3.4 Визначення еритроцитарного індексу інтоксикації	56
2.3.5 Визначення каталазної активності	57
2.3.6 Визначення концентрації церулоплазміну	58
2.3.7 Визначення активності супероксиддисмутази	59
2.3.8 Визначення концентрації кортизолу в сироватці крові	59
2.4 Масометричне і планіметричне дослідження серця	60
2.5 Світлооптична, поляризаційна і субмікроскопічна мікроскопія міокарда	60
2.6 Математичний аналіз варіабельності серцевого ритму методом варіаційної кардіоінтервалометрії	62

2.7 Морфометричне дослідження стромально-кардіоміоцитарного відношення та ендотеліальної дисфункції	63
2.8 Статистичний аналіз отриманих даних	64
Розділ 3 Патогенетичні особливості посткомпресійного періоду синдрому тривалого стиснення	65
3.1 Динаміка біохімічних показників ендотоксикозу у посткомпресійному періоді синдрому тривалого стиснення	65
3.2 Динаміка показників секреції кортизолу та морфологічного ремоделювання наднирників у посткомпресійному періоді синдрому тривалого стиснення	73
3.3 Морфофункціональні особливості секреторної активності міоендокриноцитів вушок серця у посткомпресійному періоді синдрому тривалого стиснення	81
3.4 Особливості вегетативної регуляції серцевого ритму у посткомпресійному періоді синдрому тривалого стиснення	101
Розділ 4 Морфофункціональна характеристика ремоделювання серця у посткомпресійному періоді синдрому тривалого стиснення	114
4.1 Масометричні та планіметричні особливості ремоделювання серця у посткомпресійному періоді синдрому тривалого стиснення	114
4.2 Світлооптичні та поляризаційні дослідження міокарда у посткомпресійному періоді синдрому тривалого стиснення	118
4.3 Морфологічна характеристика ремоделювання судин, ендотеліальної дисфункції та стромально-міокардіоцитарного відношення у посткомпресійному періоді синдрому тривалого стиснення	130
Розділ 5 Аналіз і узагальнення результатів досліджень	149
Висновки	174
Список використаних джерел	178
Додатки	206

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- ΔX – варіаційний розмах кардіоінтервалів
- АМо – амплітуда моди
- АНС – автономна нервова система
- АТФ – аденозинтрифосфорна кислота
- АФК – активні форми кисню
- ВОКМ – відносний об'єм кардіоміоцитів
- ВОС – відносний об'єм судин
- ВОСТ – відносний об'єм строми міокарда
- ВПр – вегетативний показник ритму
- ВСР – варіабельність серцевого ритму
- ГМЦР – гемомікроциркуляторне русло
- ДЕЦ – десквамовані ендотеліоцити
- ДК – дієнові кон'югати
- ЕП – еритроцитарний індекс інтоксикації
- ЕПЛШ – площа ендокардіальної поверхні лівого шлуночка
- ЕППШ – площа ендокардіальної поверхні правого шлуночка
- ІВР – індекс вегетативної рівноваги
- ІЛШ – індекс лівого шлуночка
- ІН – індекс напруження
- ІПШ – індекс правого шлуночка
- КМЦ – кардіоміоцити
- ЛПС – ліпополісахариди
- ЛШ – лівий шлуночок
- МДА – малоновий діальдегід
- Мо – мода
- МПЛШ – масо-планіметричний індекс лівого шлуночка
- МППШ – масо-планіметричний індекс правого шлуночка
- МСМ – молекули середньої маси

ПАПР – показник адекватності процесів регуляції

ПІ – планіметричний індекс

ПКМ – позаклітинний матрикс

ПОЛ – пероксидне окиснення ліпідів

ПШ – правий шлуночок

СКІ – стромально-кардіоміоцитарний індекс

СОД – супероксиддисмутаза

СТС – синдром тривалого стиснення

ЦП – церулоплазмін

ЧМЛШ – чиста маса лівого шлуночка

ЧМПШ – чиста маса правого шлуночка

ЧМС – чиста маса серця

ЧСС – частота серцевих скорочень

ШІ – шлуночковий індекс

ВСТУП

Актуальність теми. Синдром тривалого стиснення (СТС) продовжує привертати до себе увагу науковців чисельних спеціальностей незважаючи на всебічне з'ясування його клініко-морфологічних проявів. Це зумовлено істотним зростанням кількості техногенних катастроф, терористичних актів та військових конфліктів у XXI столітті. Поширеність СТС серед населення при руйнуванні житлових приміщень спричинених авіаударами, чи ракетними обстрілами може становити від 5 до 25 %, а ознаки рабдоміолізу були діагностовані та лабораторно підтверджені у 37,9 % поранених військовослужбовців, які приймали участь в антитерористичній операції за період 2014 – 2016 років та лікувалися у відділеннях інтенсивної терапії [1, 2]. Описані випадки розвитку СТС після зняття кровозупинних турнікетів, які було накладено на тривалий час, після короткочасного (30-45 хвилин) стиснення м'язів під завалами [3, 4].

За даними аутопсій [5, 6, 7, 8, 9, 10] найчастішими причинами смерті при СТС є ниркова і серцева недостатності. Водночас відомо, що альтеративні ураження серцевого м'яза викликають ексцентричне ремоделювання серця, що є структурним тлом виникнення аритмій, серцевої недостатності, раптової смерті [11, 12].

Аналіз даних літератури свідчить, що більшість наукових робіт стосувалися обґрунтування розвитку некротичних процесів у серці внаслідок комплексного впливу ендотоксикозу, зумовленого активацією перекисного окиснення ліпідів та накопиченню токсичних продуктів метаболізму некротично змінених тканин. Однак відомо, що серед чинників ризику некротичного ураження серця провідне місце належить і стресу, реалізація якого здійснюється не тільки через синтез катехоламінів, а також завдяки гормону міоендокриноцитів вушок серця, що не знайшло ґрунтового розкриття у більшості наукових праць морфологічного спрямування [13, 14]. Разом з цим, на сьогодні не проводилися морфологічні дослідження наслідків

та обґрунтування проявів репаративних процесів у міокарді після усунення компресії частин тіла потерпілих за умов СТС, залишаються також не вивченими у їхньому розвитку питання складної відповіді організму на стресову реакцію із залученням ендокринної системи серця.

Усі ці факти показують актуальність наукових досліджень, спрямованих на вивчення особливостей репаративного ремоделювання серця у посткомпресійному періоді СТС.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційне дослідження виконано відповідно до плану науково-дослідних робіт Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України і є фрагментом комплексної науково-дослідної теми «Особливості перебудови судинних русел внутрішніх органів при моделюванні гемодинамічних розладів різного генезу та раптового усуненні патогенетичних чинників у експерименті» (№ державної реєстрації 0121U100070). Здобувач є співвиконавцем зазначеної науково-дослідної роботи.

Мета дослідження: з'ясувати структурно-функціональні особливості репаративного ремоделювання серця у посткомпресійному періоді синдрому тривалого стиснення.

Завдання дослідження:

1. Вивчити закономірності перебігу ендотоксикозу в динаміці посткомпресійного періоду СТС.

2. Встановити особливості репаративного ремоделювання серця на основі масометричних та планіметричних досліджень серця у посткомпресійному періоді СТС.

3. З'ясувати динаміку якісних і кількісних змін на світлооптичному та поляризаційному рівнях мікроструктурної організації кардіоміоцитів та оцінити характер стромально-кардіоміоцитарних відношень і ендотеліальну дисфункцію гемокапілярів у посткомпресійному періоді СТС.

4. Встановити особливості змін ультраструктурної організації міоендокриноцитів вушок серця у динаміці посткомпресійного періоду СТС.

5. З'ясувати особливості вегетативної регуляції серцевого ритму щурів у посткомпресійному періоді СТС.

Об'єкт дослідження: морфологія серця білих статевозрілих щурів за умов експериментального СТС.

Предмет дослідження: регенераційне макро-, мікро- і субмікроскопічне ремоделювання структурних компонентів серця та міоендокриноцитів вушок серця у динаміці розвитку посткомпресійного періоду СТС.

Методи дослідження: експериментальний – для відтворення СТС. біохімічний – для дослідження показників ендогенної інтоксикації, кортизолу; масометричний і планіметричний – для з'ясування особливостей структурного ремоделювання камер серця; світлооптична та поляризаційна мікроскопія – для дослідження морфологічних змін серця на тканинному рівні; електронномікроскопічне дослідження – для вивчення особливостей субмікроскопічного ремоделювання міоендокриноцитів вушок серця та мікроциркуляторного русла; морфометричний – для вивчення стромально-кардіоміоцитарних відношень; визначення в крові кількості десквамованих ендотеліоцитів – для з'ясування ступеня тяжкості ендотеліальної дисфункції; метод варіаційної кардіоінтервалометрії – для оцінки та вивчення співвідношення між активністю парасимпатичної і симпатичної ланок автономної нервової системи та адаптаційних можливостей серця; статистичний – для проведення аналізу та характеристики отриманих цифрових значень.

Наукова новизна отриманих результатів. Уперше встановлено та уточнено особливості регенерації серця на різних рівнях його структурної організації в динаміці розвитку посткомпресійного періоду СТС. Доведено залежність реорганізації структурних компонентів серця в посткомпресійному періоді СТС не тільки від інтенсивності реперфузійного ендотоксикозу, а і від стрес-реакції за участю секреторної активності міоендокриноцитів серця.

Вперше з'ясовано закономірності розвитку ендотоксикозу в гомогенаті серця та сироватці крові лабораторних щурів у посткомпресійному періоді СТС. З'ясовано, що максимальне зростання рівня ендогенної інтоксикації має місце у ранньому періоді після декомпресії тварин (через 3 доби експерименту) та суттєвіше в крові лабораторних щурів.

Вперше вивчено динаміку концентрації кортизолу в сироватці крові експериментальних тварин та проведено морфологічне дослідження надниркових залоз для підтвердження важливої ролі стресу за умов розвитку експериментального СТС.

Вперше проведені масометричні та планіметричні дослідження шлуночків серця та описані адаптаційно-компенсаторні процеси серцевого м'яза у вигляді хибного гіпертрофічного ремоделювання у ранньому посткомпресійному періоді, внутрішньоклітинного репаративного ремоделювання у проміжному посткомпресійному періоді та розвиток ексцентричного – у пізньому посткомпресійному періоді СТС.

Вперше комплексом світлооптичної, поляризаційної та субмікроскопічної мікроскопії описано морфофункціональне ремоделювання міокарда, стромально-кардіоміоцитарних відносин і гемомікроциркуляторного русла серця в динаміці розвитку посткомпресійного періоду СТС.

Враховуючи результати аналізу світлооптичних, поляризаційних та субмікроскопічних досліджень міокарда виділено 3 стадії, які відображають особливості структурного ремоделювання серця в посткомпресійному періоді СТС: 1) стресіндуковане, альтеративне – у ранньому посткомпресійному періоді (1–3 доби), 2) пристосувально-компенсаторне – у проміжному (7 доба) та репаративне, стромально-кардіоміоцитарне ремоделювання – у пізньому періоді СТС через 14 діб дослідження.

Вперше встановлено, що в ранньому посткомпресійному періоді СТС в регуляції роботи серця домінує активація симпатичної ланки автономної нервової системи, а в проміжному та пізньому періоді СТС відбувається поступове відновленням вегетативної рівноваги.

Вперше встановлено переважання в стадії альтеративних процесів через 1 добу після декомпресії експериментальних щурів гіперплазії зрілих та дифундуючих секреторних гранул, що є морфологічним проявом накопичення та секреції передсердного натрійуретичного гормону та значне зменшення кількості секреторних гранул через 3 доби дослідження, що свідчить про пригнічення ендокринної функції серця.

Доведено відновлення функціональної активності міоендокринних клітин у проміжному посткомпресійному періоді СТС, що характеризується появою молодих секреторних гранул. В стадії компенсаторного репаративного ремоделювання відмічено відновлення структури та функції міоендокринних клітин.

Практичне значення отриманих результатів. Розроблено і апробовано пристрій регульованої компресії для експериментального моделювання синдрому тривалого стиснення і травматичного шоку та отримано патент України на корисну модель UA 146513 U від 24.02.2021 р.

Отримані результати дослідження дозволять розширити і доповнити існуючі дані про особливості морфогенезу, репаративного ремоделювання серця і реорганізації судинного русла міокарда у динаміці розвитку посткомпресійного періоду СТС. Виявлені маніфестуючі чинники ризику розвитку СТС можуть бути враховані, як теоретична основа, з метою розробки нових реабілітаційних заходів для потерпілих осіб в техногенних катастрофах, а також при проведенні практичних занять з анатомії, патологічної анатомії та патологічної фізіології, біохімії, медицини катастроф та військової медицини. Проведений аналіз варіабельності серцевого ритму після припинення компресії розкриває особливості реакцій зі сторони автономної нервової системи і може використовуватися лікарями-кардіологами при наданні допомоги потерпілим пацієнтам, а субмікроскопічне дослідження міоендокриноцитів вушок серця будуть враховані науковцями при вивченні патофізіологічних проявів стресу.

Матеріали дисертаційного дослідження впроваджено у навчальний процес на кафедрі нормальної анатомії Львівського національного медичного

університету імені Данила Галицького, кафедрі анатомії людини Івано-Франківського національного медичного університету, кафедрі патологічної анатомії медичного інституту Сумського державного університету, кафедрах анатомії людини, гістології та ембріології, патологічної фізіології, медицини катастроф та військової медицини Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.

Особистий внесок здобувача. Автор самостійно проведено патентно-інформаційний пошук, проаналізовано наукову літературу за обраною тематикою, сформульовано мету, завдання дослідження та обґрунтовано актуальність дослідження. Сконструйовано пристрій регульованої компресії для експериментального моделювання синдрому тривалого стиснення і травматичного шоку, оформлено та отримано патент України на корисну модель UA 146513 U. Виконано всі експериментальні дослідження, збір матеріалу для морфологічних та лабораторних досліджень. Здобувач особисто приймав участь у проведенні біохімічних аналізів на базі Центральної науково-дослідної лабораторії Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України. Світлооптичне дослідження, поляризаційна мікроскопія та фотофіксація отриманих гістологічних препаратів виконані здобувачем на кафедрі патологічної анатомії з секційним курсом та судової медицини Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України. Автором написані всі розділи дисертаційного дослідження, проведено статистичний аналіз достовірності отриманих цифрових даних роботи. Здобувачем підготовлено до друку наукові публікації, у яких висвітлені основні результати дослідження, а у роботах, які публікувалися у співавторстві, дисертантом виконано експериментальну частину, проаналізовано літературні дані, проведено статистичний аналіз отриманих результатів та підготовлено матеріали до друку. Аналіз отриманих даних, їх узагальнення та формування висновків здійснено разом з науковим керівником.

Апробація результатів дисертації. Матеріали дисертації оприлюднено на XXIV, XXV та XXVI Міжнародних медичних конгресах студентів та молодих вчених (Тернопіль, 2020, 2021, 2022); LXIII, LXV підсумкових науково-практичних конференціях «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (Тернопіль, 2020, 2022); міжнародній науково-практичній конференції «Наукові дослідження патологоанатомів України: досягнення та перспективи розвитку» (Київ, 2021); Всеукраїнській науковій конференції студентів і молодих вчених «Патологічна анатомія – основа всіх клінічних дисциплін: вимоги сьогодення» (Київ, 2021); Пленумі Українського наукового товариства патофізіологів «Особливості науково-педагогічного процесу в період пандемії COVID-19» (Тернопіль, 2022); Міжнародній студентській міждисциплінарній науково-практичній internet-конференції до Всесвітнього дня анатомії «Медичні та біологічні науки: міждисциплінарний аспект» (Харків, 2022); XIII науково-практичній конференції «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм» (Тернопіль, 2022).

Публікації. За матеріалами дисертаційного дослідження опубліковано 15 наукових праць: 4 статі у фахових виданнях України (3 – одноосібні), 11 публікацій у матеріалах конгресів та науково-практичних конференцій, 1 патент України на корисну модель.

Структура і обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена на 217 сторінках друкованого тексту і складається із таких розділів: анотація, вступ, огляд літератури, матеріали та методи досліджень, 3 розділи власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів досліджень, висновки, список використаних джерел, що містить 232 бібліографічні описи (109 – кирилицею і 123 – латиницею), додатки. Робота проілюстрована 11 таблицями і 65 рисунками. Список використаних джерел і додатки викладено на 39 сторінках.

РОЗДІЛ 1
СУЧАСНІ АСПЕКТИ РОЗВИТКУ ПАТОМОРФОЛОГІЧНИХ
ЗМІН ТКАНИН І ОРГАНІВ ЗА УМОВ СИНДРОМУ
ТРИВАЛОГО СТИСНЕННЯ
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Морфологічні та патогенетичні аспекти синдрому тривалого стиснення

Синдром тривалого стиснення (синдром тривалого здавлення, компресійна травма, травматичний токсикоз, травматичний рабдоміоліз, краш-синдром) є складним патологічним процесом, який зумовлений тривалим стисканням м'яких тканин кінцівок та інших частин тіла людини, що поєднується зі здавленням магістральних судин і нервів, різким пригнічення кровотоку, розвитком ішемії у цих ділянках та розвивається після звільнення потерпілих [3, 5]. Перші історичні згадки про розвиток рабдоміолізу у людини датуються XIII століттям, а у 1910 році вчений F. Meyer-Betz описав класичну тріаду симптомів, що виникає при рабдоміолізі: біль у м'язах, загальна слабкість та поява у потерпілих сечі бурого кольору. Під час Першої світової війни французький хірург Quenu описав випадок смерті офіцера після звільнення з-під завалів і вперше висунув токсемічну теорію СТС, англійський вчений E. Байуотерс в роки другої світової війни після бомбардувань Лондона вивчив і назвав патологічні зміни, що виникають у поранених, які перебували під завалами краш-синдромом [1, 2, 5]. Аналогами СТС вважаються популярні терміни: ішемічний некроз м'язів, синдром травматичного стискання кінцівок, травматичний токсикоз, синдром довготривалого розчавлення, синдром звільнення, гострий тубулярний нефроз, травматичний рабдоміоліз, синдром позиційного здавлення, компартмент синдром, травматична анурія, посттравматична уремія, міоренальний синдром, міоглобінурійний нефроз тощо [5, 15, 16]. Часто в медичній літературі згадані вище синдроми називають

компресійною травмою. Стиснення або здавлення вважається закритим варіантом компресійної травми, а роздавлювання, чи розчавлення – як відкритий. Однією з різновидностей СТС є синдром позиційного здавлення, при якому стиснення тканин у потерпілих відбувається за рахунок власної маси тіла коли вони перебувають в недієздатному, або непритомному стані [17, 18]. В структурі травматичних уражень частка СТС становить від 15 до 24 %, що зумовлено ростом травматизму, великою кількістю природних та техногенних катастроф, збільшенням кількості військових конфліктів та дорожньо-транспортних пригод [1, 7, 19]. За даними літературних джерел питома вага розвитку СТС зростає з роками від 3,5 % до 5 % потерпілих під час землетрусу в Ашхабаді в 1948 році, до 23,7–59 % у 1988 році у Вірменії. Особливо тяжкі наслідки спостерігаються у країнах, що розвиваються внаслідок порушення будівельних норм та використання дешевих будівельних матеріалів, за умов війни СТС виникає з частотою від 15 до 25 %, а при вчиненні терористичних актів, які проводять в містах його частота зростає від 25 до 70 % [5, 20, 21]. За даними Кобеляцького Ю.Ю. та співавт., у 37,9 % від усіх поранених в зоні проведення АТО за період 2014-2016 років, які лікувалися у відділеннях інтенсивної терапії були діагностовані ознаки рабдоміолізу та гострого ураження нирок, спричинених мінно-вибуховою травмою [2].

Суть СТС полягає в довготривалому стисканні кінцівок аж до припинення кровопостачання їх тканин і розвитку ішемії. Патогенез СТС зумовлений відновленням кровопостачання тканин, які піддавалися стисненню протягом певного терміну (3 год і більше) і характеризується розвитком больового шоку, генералізованої ендотоксемії, втрати рідкої частини крові, дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові, гострої ниркової та поліорганної недостатності. Головними ланками розвитку СТС вважають ішемію та венозний застій посмугованих м'язів, реперфузійну токсемію внаслідок всмоктування кровоносним руслом продуктів розпаду білків, гіперкаліємію та міоглобулінемію, метаболічний ацидоз, синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання, больовий синдром [22, 23].

Клінічно та експериментально доказано розвиток у посткомпресійному періоді СТС таких важких ускладнень як респіраторний дистрес-синдром, гостра гіповолемія, гіповолемічний шок, постішемічний набряк тканин. Генералізований ендотоксикоз та реперфузійна токсемія, або реперфузійний цитоліз є головними чинниками, які призводять до ураження всіх органів і систем, розвитку поліорганної недостатності та є причиною смерті у потерпілих [24].

За ступенем вираженості порушення кровопостачання кінцівок при СТС виділяють компенсовану, некомпенсовану та незворотню ішемію. Компенсована ішемія характеризується відсутністю змін, які б вказували на порушення кровообігу та обміну речовин в затисненій кінцівці. Після ліквідації такого стиснення у потерпілого присутні активні рухи, больова та тактильна чутливість. При некомпенсованій ішемії больова та тактильна чутливість відсутні, але зберігаються пасивні рухи, а при незворотній ішемії настає втрата пасивних рухів у кінцівці, що говорить за її нежиттєздатність. За ступенем тяжкості СТС розрізняють:

1) легкий ступінь, коли стисненню піддаються обмежені ділянки кінцівок чи інших частин тіла людини тривалістю не більше 2–3 годин без розвитку травматичного шоку і порушень функцій нирок;

2) середній ступінь, коли стисненню тривалістю до 6 годин піддаються більші за площею ділянки кінцівок, які ускладнюються розвитком ендогенної інтоксикації та порушенням функції нирок за рахунок розвитку міоглобінурійного нефрозу. Явища міоглобінурійного нефрозу та ендотоксикозу можуть зберігатися протягом тижня і довше після травми;

3) тяжкий ступінь СТС, коли компресійній травмі підлягає вся поверхня кінцівки та інші ділянки тіла людини, або дві кінцівки понад 6 годин з розвитком тяжкої інтоксикації та гострої ниркової недостатності [5].

З моменту розвитку СТС розрізняють два періоди – компресії та декомпресії або посткомпресійний період, який поділяють на ранній (1–3 доби), проміжний (4–18 діб) та пізній (понад 18 діб) [5]. У клінічному перебігу СТС

виділяють три періоди: 1) ранній, що охоплює з 1-го по 3-й день, 2) проміжний – з 3-го по 9–12-й день, 3) пізній — з 9–12-го дня до 1–2 місяців [16, 25]. Смертність потерпілих за умов розвитку реперфузійного синдрому та гострої ниркової недостатності навіть в умовах спеціалізованих стаціонарів може сягати залежно від тяжкості СТС від 15-20 % до 66-90 % [26, 27].

Основними ланками у патогенезі СТС виділяють нервово-рефлекторний чинник больової імпульсації, ендогенну інтоксикацію, зумовлену розвитком реперфузійного синдрому, плазмо- та крововтрата [25].

З початком компресії больові імпульси з місця ушкодження тканин сприяють перезбудженню центральної нервової і симпатoadреналової систем із виділенням гормонів адаптації – адреналіну та норадреналіну. Останні виробляються в наднирниках, які керуються центрами гуморальної регуляції гіпоталамуса. Саме до гіпоталамуса по аферентних провідних шляхах надходять больові імпульси. Разом із активацією виділення гормонів стресу починають діяти механізми гальмування гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи. Задіюються механізми вироблення ендогенних антистресорних факторів – простогландинів групи E, гама-оксималяної та аміномаляної кислот, опіодних нейропептидів. Однією із особливостей больового синдрому при СТС є його інтенсивність та довготривалість. Це пов'язано з тим, що при СТС, як правило, відсутня крововтрата і нейрони головного мозку продовжують забезпечуватися киснем в достатній мірі. Ще однією особливістю больового шоку за умов краш-синдрому є відсутність дихальної недостатності. За таких умов у потерпілих розвивається больовий шок, еректильна фаза якого буде тривалішою та може продовжуватися до півтори години. Виділені адреналін та норадреналін звужують просвіт судин, спочатку спричиняють шокоподібні реакції компенсаторної централізації, чим посилюють прояви гіпоксії тканин. Зважаючи на довготривалість больового синдрому, прояви гіпоксії за умов СТС вираженіші, ніж при інших видах шоку. Спазм судин нирок призводить до дистрофічних і некротичних уражень проксимальних каналців, а в тяжких випадках – до кортикальних некрозів

нирок. Процеси централізації кровообігу забезпечують зменшення загальної ємності кровоносного русла за рахунок виключення з кровообігу частини мікроциркуляторного русла, що сприяє кровонаповненню серця, головного мозку та легень. Але процеси активації симпатoadреналової системи є короткочасними, посилюються явища гліколізу, ліполізу та глікогенолізу, які ще більше сприяють розвитку метаболічного ацидозу та посилення гіпоксії. Децентралізація кровообігу призводять до значної втрати плазми крові, різкого зниження артеріального тиску (колапс) і розладу гемодинаміки. Ще однією відмінністю больового синдрому при СТС є те, що на відміну від звичайної травми, в тканинах, які були здавленими нервові закінчення зазнають як механічного руйнування, так і впливу кисневого голодування та ацидозу, які розвиваються в підлеглих тканинах. У потерпілих больовий синдром не зникає, а продовжується, внаслідок наростання набряку м'язових волокон у їхніх футлярах і накопиченням в них вільних кисневих метаболітів, біологічно активних речовин і медіаторів запалення [5, 16].

Якщо стиснення короткочасне, хоча і відбувається з великою силою, чи більш тривале, але без порушення кровотоку дистальніше місця стискання, то клінічна картина проявляється забоем або розчавлюванням тканин без виникнення загальної реакції травматичного токсикозу. Тому основним фактором розвитку СТС є довготривала ішемія (порушення тканинного дихання) частини кінцівки на тлі порушення кровообігу внаслідок механічної травми. Механізм травмування м'язових волокон відбувається як за рахунок стиснення, так і внаслідок порушення кровотоку. У м'язах пошкоджується сарколема, однією з головних функцій якої є регулювання клітинної та позаклітинної концентрації іонів кальцію. Постійний вміст кальцію в організмі людини є запорукою збалансованого обміну речовин [28]. За умов СТС проникність сарколеми посилюється і іони кальцію з позаклітинного простору проникають в клітину через потенціалзалежні канали, що активізує фосфоліпазу С, посилює набряк мітохондрій, сприяє дефіциту аденозинтрифосфорної кислоти (АТФ) та пригнічує енергозатратні процеси в

клітинах. Зростання концентрації кальцію як в цитоплазмі клітини, так і в мітохондріях, є основною ланкою ішемічного ураження [29, 30]. Гомеостаз концентрації кальцію забезпечується трансмембранними білками і є енергозатратним. Коли кількість АТФ знижується, настає дисфункція насосів АТФ-ази, що супроводжується збільшенням внутрішньоклітинної концентрації натрію, активацією роботи натрій/кальцієвого насосу з метою виправлення іонних відхилень. Паралельне вторинне збільшення внутрішньоклітинного кальцію активує протеази, такі як фермент фосфоліпаза А₂, який руйнує як клітинні, так і мітохондріальні мембрани, що веде до загибелі клітини [31, 32, 33]. З цією метою використовуються потенціал залежні канали та трансмембранні білки, але забезпечення гомеостазу кальцію потребує використання енергії, яку забезпечує АТФ та креатинфосфат [34]. У кров'яне русло у великій кількості попадають міоглобін, лізосомальні та мітохондральні ферменти, гістамін, серотонін, продукти анаеробного гліколізу [32, 35]. Не всі м'язові волокна реагують на ішемію однаково. До складу переважної більшості м'язів в організмі людини входять волокна першого типу, або червоні та другого типу, або білі. Якщо розглядати нижню кінцівку, то передня група м'язів побудована з червоних волокон, які отримують енергію внаслідок окисного фосфорилування. Задня група м'язів стегна людини в основному побудована з волокон другого типу та отримує енергію шляхом анаеробного гліколізу. З таких умов некробіотичні процеси швидше розвиваються в передній групі м'язів [36]. За умов гіпоксії тканин, яка виникає при СТС синтез АТФ відбувається за рахунок анаеробного гліколізу, а з цією метою використовується позаклітинна глюкоза, або – глюкоза, що утворюється при розпаді глікогену. Концентрація глюкози та глікогену знижуються, а також посилене використання АТФ призводить до її дефіциту. Порушується робота АТФ-залежних каналів мембрани клітин. Такий стан зумовлює деполяризацію клітинних мембран, порушення роботи іонної помпи. В умовах стиснення тканин іони калію покидають клітини і поступають в кровоносне русло [33]. Також значно зростає рівень внутрішньоклітинного натрію та посилюється

робота натрій/кальцієвої помпи, але без достатнього енергетичного забезпечення в умовах ішемії це призводить до підвищення осмотичного тиску в клітинах, посилення гідратації тканин, пошкодження мембран мітохондрій та ендоплазматичного ретикулума [37]. Мітохондрії стають набряклими, в клітинах на фоні підвищеного вмісту кальцію активуються ядерні ендонуклеази, фосфоліпаза А₂. За рахунок активації ядерних ендонуклеаз пошкоджується ДНК, а фосфоліпаза розплавляє мембрану клітин і мітохондрій [38]. Починається лізис клітин, вивільняються у великій кількості простагландини, лейкотрієни та вільні радикали з цитотоксичним впливом. Активується система комплемента, яка запускає процеси гіперкоагуляції, фібринолізу, активується калікреїн-кінінова система, активізуються процеси пероксидного окиснення ліпідів [39]. У ділянці ішемії порушуються обмінні процеси й окислювально-відновні реакції, виникають тканинна гіпоксія, метаболічний ацидоз, відбувається розпад білків клітин із накопиченням патологічних продуктів обміну [40].

Після усунення стискання відновлюються кровообіг і лімфообіг у тканинах ураженої кінцівки, токсичні продукти, а саме активні форми кисню, міоглобін, біологічно активні речовини і медіатори запалення потрапляють у кров і спричиняють інтоксикацію організму [5, 16, 41].

Уражаються всі його органи, особливо міокард, легені, печінка, нирки, центральна нервова система, система кровотворення. Реперфузійна токсемія сприяє перетворенню міоглобіну в солянокислий гематин, який має виражену нефротоксичну дію та є основною причиною розвитку гострої ниркової недостатності за умов СТС [8]. Всмоктування у великій кількості міоглобіну з ушкоджених м'язів призводить до закупорювання просвіту сечових каналців нирок і виникнення токсичного нефрозу, наслідком якого є розвиток ниркової недостатності аж до анурії і смерті потерпілих [5, 6, 7]. В нормі, за рахунок зв'язування міоглобіну з глобуліном плазми, лише незначна його кількість виділяється з сечею. За умов травматичного рабдоміолізу глобулін нездатний нейтралізувати велику концентрацію міоглобіну і останній після фільтрації

через у ниркових клубочках потряпляє в каналці нирок. Часто цей процес завершується облітерацією каналців та спричиняє попадання первинної сечі в кров та лімфу [30]. Іони калію, які потрапляють у кров після розпаду тканин, зумовлюють гостру серцево-судинну недостатність, спричиняють серцеві аритмії, що має своє відображення на електрокардіограмах та характеризується зниженням сегмента S-T і інверсією зубця T [8, 9, 42].

Скелетні м'язи при СТС зазнають дистрофічних, дегенеративних та некротичних змін. В скелетних м'язах знаходиться до 95 % загальної кількості креатину, який є основним в енергетичному обміні в м'язовій та нервовій тканинах. За умов СТС креатин внаслідок дистрофічних змін у м'язах звільняється та перетворюється в креатинін. В кров'яне русло попадає велика кількість фермента креатинінфосфокінази [43]. Місцеві зміни в тканинах кінцівки, яка звільнена від стискання, проявляються вираженим набряком м'яких тканин, величина якого тим більша, чим триваліше перебування кінцівки під тиском і чим більші розлади крово- і лімфообігу. Тривале стиснення м'язової тканини призводить до виникнення колікваційного некрозу, який супроводжується вираженим розслабленням волокон з лізисом ізотропних дисків. В міоцитах пошкоджуються внутрішньоклітинні мембрани та цитолема. Пошкоджена сарколема сприяє всмоктуванню продуктів міолізу в кров після декомпресії. Такі зміни представлені збільшенням кількості токсичних продуктів обміну та всмоктування рідини через підвищення осмотичного тиску, що призводить до виникнення вторинної плазмовтрати [38]. Внаслідок того, що ішемічний некроз м'язової тканини виникає через 6 годин, причиною раннього некрозу слід вважати безпосередній травматичний вплив на тканини, а в більш пізньому періоді – набряк і блокаду регіонарного кровообігу. Місцеві зміни в тканинах мають свої особливості. Розрізняють зміни в період ішемії та в декомпресійному періоді. Треба завважити, що саме термін стиснення не передбачає анатомічного руйнування пошкоджених скелетних м'язів, а в патогенезі розвитку клініки мають значення ішемія та наслідки травматичного

ендотоксикозу. При роздавленні м'яких тканин на перше місце в патогенезі займає ранева інфекція [1].

Ураження посмугованих м'язів за умов стиснення характеризуються найважчим перебігом серед усіх видів механічних ушкоджень. Для його характеристики використовують термін «компресійна травма», за умов якої розрізняють період компресії та період декомпресії, або реперфузії. СТС супроводжується значною руйнацією тканин, що сприяє надходженню у кров внутрішньоклітинних субстанцій – лізосом та мітохондрій, а при компресійно-ішемічному ушкодженні – кислих метаболітів анаеробного гліколізу, що обтяжує токсемію і сприяє прогресуванню гострої ниркової недостатності за рахунок нефротоксичної дії гістаміну, міоглобіну, калію [44].

При СТС у м'язах виникають ішемічно-некротичні зміни внаслідок:

- 1) первинної руйнації і некрозу м'язів і судин;
- 2) стиснення м'язів і судин у фасціальних-м'язових ложах гематомою та інтерстиціальною рідиною;
- 3) тривалого артеріального спазму судин у зв'язку з періартеріальними крововиливами або безпосередньою реакцією судин на травму.

У тканинах, що піддалися стисненню, пригнічується тканинне дихання і це сприяє накопиченню піровиноградної та молочної кислот, розвитку ацидозу. В ділянці стиснення розвивається колікваційний некроз м'язових волокон. Останній характеризується релаксацією волокон з лізисом, деструкцією сарколеми та внутрішньоклітинних мембран. Це значно полегшує та сприяє міоглобіну та іншим ендогенним продуктам, а саме калію, лізосомальним ферментам, поліпептидам, піровиноградній, молочної кислотам у високих концентраціях потрапляти у кровоносне русло [5, 45].

Після повного звільнення від компресії починається прояв однієї із головних ланок патогенезу СТС – плазмо- і крововтрати. Порушення судинної проникності є пріоритетним чинником у розвитку плазмовтрати. Плазмовтрата буде спостерігатись не тільки в ушкоджених тканинах, але і вище місця компресії за рахунок генералізованого збільшення капілярної проникності та

електролітних порушень, що викликають вихід внутрішньоклітинної рідини та альбумінів в інтерстиціальний простір. Плазмовтрата призводить до вираженої гемоконцентрації, що проявляється зменшенням об'єму циркулюючої крові та порушенням, у першу чергу, ниркової гемодинаміки, що сприяє прогресуванню гострої ниркової недостатності та розвитку синдрому дисемінованого внутрішньосудинного зсідання крові. З тканин, що піддалися компресії кров'яне русло наповнюється гістаміном і тромбопластином. Це призводить до активації зсідання крові, агрегації тромбоцитів і еритроцитів, швидким синтезом тромбіну, утворенням в мікроциркуляторному руслі тромбів та агрегатів клітин, що посилює існуючі вже гіпоксію, ацидоз, інтоксикацію організму продуктами перекисного окислення ліпідів і сприяє розвитку кровотеч [46, 47]. Розвивається масивна мікроеMBOLія, погіршення кровопостачання життєвоважливих органів, пригнічення серцевої діяльності [48, 49, 50]. Порушення мікроциркуляції тканин і органів за умов СТС посилюється і за рахунок розвитку жирової глобулемії, патогенез якої недостатньо вивчений. При дослідженні ліпідного обміну зразу після травми зростає рівень тригліцеридів в крові, що може бути обумовлене підвищеним дефіцитом енергії внаслідок травми. В літературних даних відмічено, що венозна тромбоеMBOLія та тромбоеMBOLія легеневої артерії зустрічається у 24–44 % потерпілих із скелетною політравмою [51, 52]. Внаслідок ураження м'язів при СТС та аферентної імпульсації внаслідок больового стресу у потерпілих настає централізація кровообігу, перфузійний дефіцит, прогресує гіпоксія. Такий стан потребує більше енергії для забезпечення життєвоважливих функцій, що компенсується шляхом стимуляції гліюконеогенезу. Ліполітичні ферменти під дією катехоламінів і гліюкортикоїдів, ендотоксемії стимулюють метаболізм, що сприяє мобілізації жиру із жирових депо. Але ліпіди не зв'язуються з білками і надходять в кров'яне русло у вигляді неемульгованих жирів. Це призводить до порушення стабільного агрегатного стану крові, що залежить від кількості та розмірів жирових включень. Чим більша їх концентрація та розміри, тим швидше стан гіперкоагуляції переходить у коагулопатію споживання, що

сприяє розвитку синдрому травматичної жирової емболії [53, 54]. Жирові глобули з током крові надходять у різні органи та системи, призводять до різкого пригнічення кровотоку в мікроциркуляторному руслі. Особливо страждають легені внаслідок розвитку у них респіраторного дистрес-синдрому, пневмонітів та ранніх пневмоній [55]

Підсумовуючи вищеперераховані твердження, можна зробити висновок, що патогенез СТС дуже складний і багатокомпонентний. У відповідь на тривале і сильне ушкодження тканин розвивається травматичний шок, від якого помирають більшість пацієнтів, особливо при пізньому звільненні з-під завалів. Проте, основною ланкою патогенезу СТС після звільнення, слід вважати ендогенну інтоксикацію, яка проявляється кількісними і якісними змінами продуктів порушеного метаболізму, які розподілені в біологічних середовищах організму. Палітра патологічних проявів та станів при СТС показує унікальність компресійної травми, що проявляється полікомпонентністю патогенезу внаслідок однієї причини – тривалого стиснення посмугованих м'язів.

1.2 Морфофункціональні ланки ремоделювання серця за умов синдрому тривалого стиснення

Звільнення потерпілих з-під завалів, чи інших факторів, що спричинили стиснення тканин, призводить до відновлення кровотоку та розвитку ішемічно-реперфузійного синдрому. У його розвитку виділяють два основні чинники: місцевий або ішемічний, спричинений травмуванням та знекровленням тканин внаслідок стиснення, та системний або реперфузійний, пов'язаний з відновленням кровообігу в пошкоджених тканинах і розвитком реперфузійного ендотоксикозу [5]. Площа некротичних змін у тканинах у фазі ішемії та клінічні прояви у декомпресійному періоді залежать від сили та тривалості компресії. Гіпоксія швидко виснажує АТФ і креатинфосфат в клітинах і проміжні продукти обміну поступають в гемомікроциркуляторне русло [1, 5, 16, 43].

Відповідно до угоди, яка була прийнята на Міжнародному Форумі з Ремоделювання Серця в 2000 році (США), поняття ремоделювання розглядають як молекулярні, клітинні, інтерстиціальні зміни, а також порушення експресії генів, які проявляються зміною розмірів, форми і функції серця після його ураження [56]. Термін «ремоделювання серця» широко застосовується як у клінічній, так і у морфологічній практиці, оскільки дозволяє оцінити ступінь ураження серця різної етіології. Процес ремоделювання серця є наслідком та результатом взаємодії низки факторів, які викликають адаптаційні зміни в кардіоміоцитах, змінюють їхній фенотип, провокують загибель клітин, апоптоз м'язових і не м'язових клітин серця, проліферацію фібробластів, посилений синтез фібрилярного колагену та сприяють розвитку фіброзу [57, 58]. Ендотелій кровоносних судин першим реагує на різноманітні зрушення в судинному руслі, які виникають у відповідь на стрес, травматичний шок та ендотоксикоз за умов СТС. Судинний ендотелій представлений одношаровим пластом ендотеліоцитів, що мають мезенхімальне походження, вистилають кровоносні та лімфатичні судини, а також порожнини серця. Ендотелій кровоносних судин є найбільшим в організмі людини ендокринним органом, функціями якого є забезпечення судинного гомеостазу, тонуусу та анатомічної структури судинної стінки, регуляції багатьох фізіологічних процесів. Останні можливі завдяки його синтетичній функції. Для ендотеліоцитів магістральних судин характерною є метаболічна та синтезуюча здатність, а для ендотелію мікроциркуляторного русла характерна обмінна функція [59, 60].

Біологічно активні речовини, що синтезуються в ендотелії поділяються на:

- 1) речовини, які безперервно утворюються в ендотеліоцитах – оксид азоту, простагліцин;
- 2) речовини, які кумулюються в ендотелії при його пошкодженні, стимуляції або подразненні – тканинні активатори плазміногену, фактор Вілебранда;

3) речовини, які відсутні у фізіологічних умовах, але їх утворення різко зростає за умов пошкодження ендотелію – ендотелін-1, ICAM-1, VCAM-1, E-селектин;

4) рецептори ендотелію – тромбомодулін, рецептор протеїну С. Ці речовини за певних умов є антагоністами і при порушенні рівноваги між ними розвивається ендотеліальна дисфункція [60, 61].

Важливою функцією ендотелію є репаративна, яка направлена на забезпечення його цілісності. Власне цілісність ендотеліальної вистилки та її функціональність можлива за рахунок гомеостатичної рівноваги між його десквамацією і регенерацією, міграцією та проліферацією з кісткового мозку ендотеліальних прогеніторних клітин [62]. В здоровому організмі судинний ендотелій забезпечує інтактною люмінальну поверхню судинного русла, підтримує рівновагу між синтезом судиннорозшируючих і судиннозвужуючих речовин, виробленням прозапальних і протизапальних факторів, регулює антитромботичні механізми, вироблення антикоагулянтних і фібринолітичних чинників. Протидія тромбоутворенню можлива завдяки пригніченню адгезії та агрегації формених елементів крові простацикліном і оксидом азоту [59, 63].

З початком компресії за умов СТС ендотелій судинного русла стає одним з органів-мішеней внаслідок свого анатомічного розташування на границі між кров'ю та тканинами. При СТС мають місце нервово-рефлекторний фактор больової імпульсації, ендогенна інтоксикація, зумовлена розвитком реперфузійного синдрому, плазмо- та крововтрата безпосередньо призводять до порушення тканинної перфузії, гіпоксії внутрішніх органів. Тому ендотеліоцити першими реагують на міоглобін, лізосомальні та мітохондральні ферменти, гістамін, серотонін, продукти анаеробного гліколізу, вільні радикали, які у великих концентраціях попадають в кров'яне русло. Ендотеліоцити є сплющеними, видовженими, з тонким шаром цитоплазми і дуже лабільними структурами. Завдяки своїм морфофункціональним особливостям він активно реагує при різноманітних патологічних станах. У фізіологічних умовах ендотеліальні клітини постійно синтезують оксид азоту

(NO) базального тонуру судинного руслу, який пригнічує проліферацію гладких міоцитів, моноцитів, чим запобігає патологічному ремоделюванню судинної стінки. Гіпоксія, дія різних токсинів, запалення, високий артеріальний тиск є тими патологічними чинниками, які пошкоджують ендотеліоцити. З'ясовано, що активація та проліферація ендотеліальних клітин, цитокінова реакція та синтез медіаторів запалення мають місце при серцево-судинній патології, гіпоксії, системних хронічних захворюваннях, ускладненнях вагітності (гестози) [64, 65, 66, 67, 68]. Спостерігається зростання кількості десквамованих ендотеліоцитів при гіперурикемії та подагрі, сепсисі, синдромі ішемії-реперфузії та атеросклеротичному ураженні артерій [69, 70, 71, 72]. Зростання у крові кількості десквамованих ендотеліоцитів (ДЕЦ) свідчить про морфофункціональний стан ендотеліоцитів та розвиток ендотеліальної недостатності [73]. Ендотеліальна дисфункція характеризується порушенням метаболічної активності ендотеліоцитів, що проявляється дисбалансом між синтезом судиннорозширюючих, антипроліферативних, антитромбогенних факторів з одної сторони і судиннозвужуючих, проліферативних і протромботичних речовин. Факторами, які сприяють виникненню ендотеліальної дисфункції є оксидативний стрес, активація вироблення судиннозвужуючих факторів, цитокінів, фактору некрозу пухлин [59, 74]. Одним із важливих механізмів розвитку ендотеліальної дисфункції при СТС розглядають активацію пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) внаслідок якого утворюються активні форми кисню (АФК). В організмі людини розвивається оксидативний стрес, який характеризується утворенням великої кількості вільних радикалів кисню, а саме пероксинітриа, супероксидного аніону, гідроксильного радикалу. Пероксинітриа відрізняється на протипагу оксиду азоту вираженою ангіоспастичною та цитотоксичною дією. [75]. АФК у здоровому організмі виконують мікробіоцидну та протипухлинну функцію, але за умов ендотоксикозу, опікового шоку, політравми, електротравми різко підвищується їхня концентрація в кров'яному руслі, а це викликає пошкодження клітинних мембран, активуються ферменти, які руйнують

базальні мембрани, відбувається ураження ендотеліоцитів, фіброblastів, клітин нервової системи. Суттєво зростає вироблення АФК в фазу реперфузії, що також залежить від тривалості самої ішемії. Внаслідок порушення функції мітохондрій клітини не засвоюють кисень в повній мірі, тому його надлишок включається в обмінний процес у вигляді вільних радикалів кисню. В базальних мембранах посилено виробляються простагландини та тромбоксани. ПОЛ також може зумовити окислення ДНК і білків, а також окислювальне пошкодження мембран мітохондрій. Наступає деструкція мітохондрій внаслідок деполаризації мітохондральних мембран і окислювальної фосфорилляції, що призводить до вивільнення цитохрому С. Надалі активуються каспази та розвивається апоптоз [76, 77]. ПОЛ започатковується взаємодією АФК з ненасиченими жирними кислотами, які представлені в складі фосфоліпідного шару клітинних мембран. Вільний радикал кисню поглинає позитивно заряджений атом водню з молекули жирної кислоти і таким чином виникає ланцюгова реакція утворення нових молекул у геометричній прогресії [78]. Доказано, що розвиток ПОЛ призводить до ураження судинної стінки шляхом пошкодження ендотеліоцитів, підвищення коагуляційної здатності плазми крові та тромбоцитів, що сприяє посиленню активності апоптозу і тромбоутворенню, зниження активності ферменту простациклінсинтетази, який виконує протитромботичну функцію. В експериментальних дослідження виявлено, що короткочасне стиснення литкового м'язу лабораторного щура призводить до виявлення пероксинітриту та інших продуктів ПОЛ в м'язових клітинах, селезінці, але вони не були виявлені в нирках та печінці. Медіатором, який запускає розвиток оксидативного стресу є NADH/NADPH-оксидаза мембрани макрофагів. Остання синтезує супероксид-аніони. На фоні метаболічного ацидозу міоглобін випадає в осад у вигляді кислого гематину. Надлишок заліза спричиняє ураження нирок аж до тубулярного некрозу [30, 79]. Наслідком оксидативного стресу є утворення проміжних продуктів ліпопероксидації, які характеризуються наявністю вільної валентності, що дає їм можливість приєднуватися до ферментів і знищувати їх за рахунок

пошкодження фосфоліпідних мембран [60, 80]. У здоровому організмі джерелом утворення активних форм кисню є мембраноасоційовані NADH оксидази, ендотеліоцити та цитохром b 558. АФК в клітинах утилізуються ферментами, які пришвидшують перехід супероксидного радикалу в кисень і пероксид водню. Каталаза і пероксидаза перетворюють пероксид водню на воду та кисень. За умов ішемії тканин при СТС страждають структури клітинних мембран та ферментних систем, що призводить до швидкого накопичення вільних радикалів кисню та зниження протиоксидантної здатності тканини [81]. Лейкоцити, зокрема нейтрофіли, активують ендотеліальні клітини, що супроводжується синтезом метаболітів кисню та лізосомальних ферментів. Реперфузія стиснених тканин після звільнення потерпілих і відновлення артеріального кровотоку посилюють утворення АФК, але слабкість антиоксидантної активності спричинена гіпоксією та ішемією не забезпечує їх інактивації [82]. У тяжких випадках за умов високої концентрації продуктів ПОЛ відбувається їхня деструктивна дія безпосередньо в місці компресії, а також кров'ю вони разносяться по різних органах та системах, зокрема спричиняють реперфузійне ураження серця. В працях M.Y. Zuidema, C. Zhang доказана роль імунних клітин у реперфузійному синдромі [83]. Лейкоцити сприяють видаленню некротизованих тканин, але чи взаємодіють вони з неушкодженими клітинами залишається не вивченим [83, 84, 85]. За умов СТС розвивається ендотоксикоз, порушується тканинний обмін з самого початку стиснення, а після декомпресії патологічні процеси зумовлені ендогенними токсичними сполуками. Сприяють ПОЛ при СТС гіпоксія тканини та реперфузія, метаболічний ацидоз і гіперкатехоламінемія. В роботі M. Sgarby et al. (2013) доказано, що при експериментальному СТС тканина легень, печінки, лімфатичні вузли інфільтруються нейтрофілами, лімфоцитами та моноцитами, які утворюють клітинні агрегати, в м'язах, печінці та легенях зростає рівень мієлопероксидази, а у плазмі крові – рівень ненасичених жирних кислот та молекул середньої маси [86]. Ділянки некрозу м'язів у місцях стиснення поєднуються з ішемічними зонами, в яких утворюються кислі продукти

анаеробного обміну, які всмоктуються в кров та спричиняють системну запальну реакцію [87]. Активація ПОЛ в кінцевому результаті призводить до синтезу та виділенням клітинами прозапальних цитокінів. В судинному руслі зростає концентрація ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8, фактору некрозу пухлин, молекули міжклітинної адгезії ICAM-1, VCAM-1. Також у кровотік поступають у великих кількостях продукти арахідонової кислоти, а саме простагландини, тромбоксани, лейкотрієни, гістамін, оксид азоту, ацетилхолін, молочна кислота. Як ми зазначали вище, порушення судинної проникності в ранньому посткомпресійному періоді, супроводжується вираженою плазмовтратою, яка може привести до смерті потерпілих. Особливо страждає ГМЦР, зміни в якому виражені як у місці стиснення та пошкодження тканин, так і в усьому організмі. Це зумовлено порушенням, або повним припиненням відтоку венозної крові та лімфи під дією стиснення. Як наслідок цього створюються умови і для надходження артеріальної крові. В тяжких випадках при великій силі компресії притік артеріальної крові та венозний відтік стають неможливими і настає стаз ГМЦР. В зоні стиснення чи некрозу м'язевої тканини появляється макрофаги та лейкоцити, останні продукують протеази, колагенази, фосфотази та еластази. Ці ферменти відрізняються своєю негативною дією на судинний ендотелій та сприяють розвитку ендотеліальної дисфункції, яка характеризується порушенням рівноваги між синтезом судиннорозширюючих, антипроліферативних, ангіопротекторних і судинозвужуючих, протромботичних, прозапальних і проліферативних речовин [60]. Зростання концентрації кальцію в клітинах веде до активації фосфоліпази А₂, яка стимулює виділення простагландинів, лейкотрієнів, тромбоксанів, вихід АФК у позаклітинний матрикс, що зумовлює посилене вироблення медіаторів запалення та молекул адгезії. Лейкоцити та макрофаги сприяють активації комплемента, що викликає загибель клітин. Варто зазначити, що страждає ендотелій не тільки в зоні стиснення та ішемії, а і у всьому організмі [88, 89]. Ендотеліальна дисфункція спричинена адгезією лейкоцитів до ендотеліальних клітин призводить до утворення тромбів в ГМЦР. Цей процес починається у

фазі ішемії та продовжується та посилюється у фазі реперфузії і може призвести до повної зупинки кровотоку в тканинах. Розвивається феномен «no-reflow», який характеризується повною зупинкою кровообігу на рівні ГМЦР тканин, які страждали від ішемії за умов відновлення кровотоку по магістральних судинах. [90]. Особливістю феномену «no-reflow» є те, що при ньому розвивається порушення мікроциркуляції не тільки в тканинах чи ділянках, які піддавалися стисненню, а і в органах, які попередньо не зазнавали травмування та ішемії.

Одним із органів мішеней за умов СТС є серце. Це зумовлено високою енергоємністю механічної роботи серцевого м'яза, яка забезпечується адекватним утворенням і вивільненням енергії АТФ для здійснення іонного транспорту, синтезу та відновлення макромолекул, забезпечення та підтримання клітинного гомеостазу. В стінці серцевого м'яза співвідношення кардіоміоцитів (КМЦ) і капілярів 1:1. Це сприяє достатньому забезпеченні серця киснем для метаболічних процесів [91]. Американська кардіологічна асоціація в 2006 році запропонувала визначення кардіоміопатії як гетерогенного захворювання, що характеризується механічною і/або електричною дисфункцією міокарда та непропорційною гіпертрофією або ділятацією [92]. За визначенням Європейського товариства кардіологів (2008), кардіоміопатія – це патологія міокарда, при якій розвиваються його структурні або функціональні зміни, не обумовлені ішемічною хворобою серця, артеріальною гіпертензією, вадами клапанів і вродженими захворюваннями серця [93].

Найпоширенішою формою кардіоміопатій є ділятаційна. При ділятаційній кардіоміопатії серце має кулясту форму, серцевий м'яз в'ялий з прошарками фіброзної тканини. Розширення лівого шлуночка супроводжується недостатністю клапанного апарату, на ендокарді в 50-60 % знаходять нашарування тромботичних мас, останні можуть спричинити тромбоемболії. При мікроскопічному дослідженні спостерігаються дистрофічні зміни

кардіоміоцитів, часто зустрічаються як гіпертрофовані, так і атрофовані КМЦ, дифузне розростання сполучної тканини.

Гіпертрофічна кардіоміопатія відрізняється гіпертрофією стінки лівого і/або правого шлуночка. Особливістю її є переважання товщини міжшлуночкової перегородки над товщиною стінки лівого шлуночка. В даному випадку гіпертрофії піддаються і папілярні м'язи. Гістологічні зміни характеризуються дисконплектацією м'язевих волокон в товщі міжшлуночкової перегородки, КМЦ гіпертрофовані з вираженим поліморфізмом і гіперхроматозом ядер, потовщення стінок інтрамуральних артерій за рахунок гіперплазії і гіпертрофії гладком'язових клітин і фіброзу м'язової оболонки [94].

Аритмогенна дисплазія правого шлуночка розвивається у вигляді жирової та фіброзно-жирової кардіоміопатії. При жировій формі стінка правого шлуночка повністю заміщується жировою тканиною, а при фіброзно-жировому варіанті жирова дистрофія поєднується з прожилками сполучної тканини та запальними інфільтратами.

Рестриктивна кардіоміопатія характеризується інтерстиціальним фіброзним ураженням міокарда, маса серця становить 170-500 грам. Фіброзна тканина розвивається в ендокарді шлуночків, на сосочкових м'язах та хордах, що призводить до порушення роботи клапанів, в передсердях можливі пристінкові тромби. Гістологічні зміни проявляються потовщенням ендокарду, надмірним утворенням колагену, запальною інфільтрацією, вогнищевим некрозом та склерозом.

До некласифікованих кардіоміопатій належать некомпактний міокард лівого шлуночка або «губчастий міокард» та стрес-індукована кардіоміопатія (кардіоміопатія Такоцубо). Некомпактний міокард лівого шлуночка відноситься до генетично-детермінованого захворювання, яке формується в період ембріонального розвитку та характеризується розвитком товстого трабекулярного некомпактного шару міокарда з недостатнім кровопостачанням та тонкого шару КМЦ, які здатні до скорочення. Між трабекулами формуються глибокі щілини, які вистелені ендотеліоцитами та проникають впритул до

епікардіальної поверхні серця. За рахунок вираженої трабекулярності у хворих є схильність до розвитку тромбів та тромбоемболічних ускладнень [95, 96]. Стрес-індукована кардіоміопатія проявляється гострою дисфункцією лівого шлуночка на фоні виражених емоцій за умови відсутності патології вінцевих судин. Гістологічні зміни характеризуються вогнищевими структурними пошкодженнями КМЦ, деградацією скорочувальних білків, інфільтрація лімфоцитами, надмірним утворенням колагену I типу, розвитком фіброзу [97].

Ендотоксикоз при СТС запускає механізм розвитку токсичної кардіоміопатії. Важливе значення надають ліпополісахаридам (ЛПС), які знаходяться в клітинних стінках грамнегативних бактерій кишківника. Травми, стрес, оксидативний стрес сприяють проникненню бактеріальних токсинів в кров, а потім вони зв'язуються з спеціальними рецепторами клітин, зокрема, КМЦ [98]. ЛПС викликають прозапальну імунну відповідь в кардіоміоцитах та субендотеліальному просторі [99]. Активація токсичності ЛПС відбувається за рахунок їхнього взаємозв'язку з ендогенними медіаторами, що виробляються клітинами лімфоретикулярної системи. Ліпід А, який входить до складу ЛПС, взаємодіє з сироватковим білком та утворюється ЛПС-зв'язаний білковий комплекс, який може утворювати сполуки з рецептором CD 14 макрофагів і лейкоцитів. Такий зв'язок активує вироблення макрофагами та лейкоцитами цитокінів, проапоптичних і прозапальних медіаторів, також ендотоксин характеризується міокардіодеприсивною та цитотоксичною дією [100, 101]. Ліпополісахаридним комплексам відводиться і аритмогенна дія, яка зумовлена вільними жирними кислотами клітинних мембран, що призводить до фібриляції шлуночків серця. Треба зазначити, що для такого ускладнення не обов'язково повинні зазнати дистрофічних змін кардіоміоцити, для цього достатньо некротичних змін скелетних м'язів нижніх кінцівок при СТС [102, 103]. Після звільнення потерпілих за умов СТС в ранньому посткомпресійному періоді продукти розпаду міоглобіну скелетних м'язів попадаючи в нирки призводять до вироблення токсичних речовин, що мають пептидне походження [104]. Вплив біологічних активних речовин на структурні та метаболічні зміни

в серцевому м'язі вивчали на експериментальних моделях. Геворкян А.Г. і співав. [105] вивчаючи розвиток інфаркту міокарда при гострому панкреатиті на фоні СТС, доказали патогенний вплив на діяльність серця вазоактивних пептидів. Ними досліджено патологічний вплив на серцевий м'яз міокард депресійного фактора або токсичного октапептида, концентрація якого зростає разом із збільшенням кількості альфа-амілази та виділено чотири токсичних пептиди за умов СТС після довготривалої компресії (2-5 годин) [105]. Один з виділених пептидів відрізняється від міокард депресійного фактора лише дев'ятою амінокислотою – аргініном. Він має здатність до накопичення в серцевому м'язі, сприяє розвитку ішемії міокарда, некрозу та розвитку інфаркту міокарда [106, 107]. Сумісна токсична дія нанопептиду та октапептиду може призвести до смерті потерпілих у першу добу після декомпресії внаслідок розвитку реперфузійного ураження міокарда [108]. В міокарді виявлялися ознаки атрофії та явища некрозу окремих КМЦ. Строма серця набрякла з вираженою лімфогістіоцитарною інфільтрацією. ГМЦР серця характеризується явищами сладж-феномену, що проявляється злипанням між собою еритроцитів, лейкоцитів та тромбоцитів. В просвіті судин можуть утворюватися тромботичні маси, які несуть небезпеку тромбоемболічних ускладнень. Капіляри розширені, виявляються набряк стінок субендокардіальних і інтрамуральних артерій [5, 109, 110]. За умов гіпоксії, що виникає в стиснених ділянках тканин при СТС, синтез АТФ переходить з аеробного на анаеробний шлях, внаслідок чого запаси АТФ зменшуються і настає внутрішньоклітинний ацидоз. Останній є причиною деполаризації клітинних мембран та порушення роботи іонної помпи. Це зумовлює вихід іонів K^+ в судинне русло, а іонів Ca^{2+} та Na^+ в клітину та призводить до гіперкаліємії, посилення ектопічної активності серцевого м'язу у вигляді аритмій, ішемії які на електрокардіограмі проявляються появою пікових Т-хвиль, широких комплексів QRS (довше 0,12 секунд), відсутності Р-хвиль, наявності тривалих сегментів QT. Гіперкаліємія найчастіше проявляється у ранньому посткомпресійному періоді [111, 112]. В проміжному та пізньому посткомпресійному періоді розвивається

гіперкальціємія, яка виникає за рахунок порушення цілісності сарколеми, виснаження запасів АТФ, дисфункції Na^+/K^+ і Ca^{2+} -АТФази та реперфузії ішемізованих тканин, а також серця. Реперфузія небезпечна виникненням аритмій та зниженням скоротливої функції серцевого м'язу. Стержнем реперфузійного ураження серця є так званий «кисневий парадокс», який характеризується зниженням забезпечення тканин серця киснем на фоні високих концентрацій АФК, запуском процесів ПОЛ, ацидозом, який призводить до порушення гомеостазу Ca^{2+} в кардіоміоцитах. АТФ необхідна для руйнування перехресних містків між міозином і актином, а її дефіцит в умовах гіпоксії зумовлює перебування міокарда в стані часткового скорочення. Гіперкальціємія в цитозолі безперервно стимулює актин з міозином і викликає розвиток реперфузійних контрактур, для яких характерним є сповільнення розслаблення серцевого м'язу. Наслідком цього є зменшення діастолічного об'єму серця, зниження серцевого викиду та розвиток діастолічної дисфункції міокарда. Відбувається перевантаження кальцієм мітохондрій за рахунок відкриття в їхній внутрішній мембрані кальцій-залежних неспецифічних каналів. Підвищений вміст Ca^{2+} в цитоплазмі пошкоджує мітохондрії, що зумовлює дефіцит АТФ та загибель кардіоміоцитів [113, 114, 115]. Перевантаження КМЦ кальцієм призводить до активації кальпаїнів – ферментів, що зумовлюють протеоліз міофібрил у реперфузійному періоді [116]. Досліджено, що кальпаїн знаходиться у складі цитозольних протеаз і відіграє важливу функцію в апоптозі, клітинному циклі та диференціюванні міофібрил. Посилене виділення кальпаїнів активує рецептори факторів росту, мембранних білків та білків цитоскелету КМЦ, а порушення функціонування іонних насосів і наявний іонний дисбаланс та активація проапоптичних білків зумовлює протеоліз міофібрил [117, 118, 119, 120, 121].

Структурно-морфофункціональні зміни КМЦ неможливі без участі позаклітинного матриксу (ПКМ). ПКМ є складною сітчастою структурою, яка наповнює міжклітинний простір, забезпечує зв'язки та взаємодію між клітинами, транспортування хімічних речовин і локомоцію клітин. Він приймає

активну участь в метаболізмі та постійно змінюється. ПКМ складається з білкового компоненту, який представлений колагеном і еластином, протеогліканів, глікозаміногліканів, молекул ламініну, фібронектину, фібриліну та виконує трофічну, пластичну, опорну та секреторну функції [122, 123]. Він утворює колагенову сітку, яка утримує форму серця, в його склад входять КМЦ, фібробласти, артерії, вени, капіляри, нерви [124, 125]. Частка колагену в серці становить 1-2 %, а колагени I і III типів є основними в міокарді серед 28 відомих. Переважає колаген III типу, який відповідає за еластичність, або здатність до розтягування, а колаген I типу характеризується пружністю. Колаген IV типу знаходиться в судинах [126]. Структурно-геометрична перебудова ПКМ відбувається протягом життя людини та під впливом патологічних факторів [127]. Стан ПКМ визначають за такими маркерами: 1) маркери, які характеризують складові компоненти ПКМ. Сюди входять маркери утворення та деградації колагену, компоненти розщеплення еластину, метаболіти інших складових ПКМ; 2) маркери активності та рівня матриксних протеїназ, які сприяють деградації колагену, еластину; 3) медіатори та цитокіни, які забезпечують обмінні процеси ПКМ [128].

У працях Mendes A.V. et al. [129] доказано зростання частки колагену I типу з віком людини, а ендотеліальна дисфункція сприяє росту експресії трансформуючого фактору росту, що завершується надмірним утворення фіброзної тканини [130]. Аналогічно знижується кількість протеогліканів, а саме гіалуронана та хондроїтин сульфата, що пригнічує трофічну роль тканини, а кількість гепаран сульфата та гепарину зростає [131]. В доступній нам літературі ми не знайшли даних про зміни в ПКМ при СТС, але за умов гіпоксії у хворих після пошкодження ендотеліоцитів наявними протеазами, які продукуються нейтрофілами та макрофагами, відбувається деградація основних білків базальної мембрани судин, зокрема білка С4М, що є компонентом колагену IV типу. Потім під впливом матриксних металопротеїназ продовжується деградація фрагментів колагену I та III типів за рахунок білків С1М і С3М. Одночасно з процесами деградації колагену фібробласти

починають утворювати нові матриксні білки, зокрема новий матрикс може утворюватися і незрілим колагеном, а це за даними Genovese F. et Karsdal M. [128] сприяє розвитку фіброзу. За таких умов у хворих визначається підвищується концентрація амінотермінального пропептида проколагена III типу та маркера деградації колагена III типу – карбокситермінального телопептида колагена I типу, які можна визначити в сироватці крові [132, 133].

Підсумовуючи дані літературного огляду можна зробити висновки, що на сьогоденньому етапі розвитку морфологічної кардіології не з'ясовано, або потребують уточнення такі питання:

- морфогенез ураження серця в посткомпресійному періоді СТС;
- масометричні та планіметричні особливості ремоделювання серця в посткомпресійному періоді СТС;
- потребують уточнення питання, які стосуються ремоделювання капілярного русла та ендотеліальної дисфункції за умов експериментального СТС;
- не з'ясована роль стресорного впливу на ремоделювання серця в посткомпресійному періоді СТС.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Загальна характеристика матеріалів дослідження

Дослідження були проведені на базі Центральної науково-дослідної лабораторії (свідоцтво про технічну компетентність № 001/18, видане 26.09.2018 р., чинне до 25.09.2023 р.) та міжкафедральної навчально-дослідної лабораторії (свідоцтво про атестацію № 132/17, видане 29.12.2017 р., чинне до 28.12.2022 р.) Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України. Експерименти виконували після позитивного висновку комісії з біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України (протокол № 54 від 27 серпня 2019 року).

У дослідженні використано 74 статевозрілих лабораторних щурів-самців масою 240-270 грам, які поділені на дві групи: інтактні тварини та експериментальні, яким моделювали експериментальний синдром тривалого стиснення в спеціально відведеному приміщенні з 9-ої до 15 години при температурі 18-22 °С, відносній вологості 40-60 % і освітленості 250 лк (табл. 2.1). До і після моделювання експериментального СТС тварин утримували у стандартних умовах віварію з вільним доступом до води та їжі. Експериментальні дослідження проведено з дотриманням загальних правил і положень Європейської Конвенції із захисту хребетних тварин, які використовуються для дослідницьких та інших наукових цілей (Страсбург, 1986), Загальних етичних принципів експериментів на тваринах (Київ, 2001), Закону України “Про захист тварин від жорстокої поведінки” (2006), правил поводження з експериментальними тваринами згідно з директивою Ради ЄС 2010/63/EU про дотримання постанов, законів, адміністративних положень Держав ЄС з питань захисту тварин, які використовуються з науковою метою [134, 135, 136]. Відповідно до висновку комісії з біоетики Тернопільського

національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України (протокол № 72 від 06 січня 2023 року) порушень морально-етичних норм при проведенні науково-дослідної роботи не виявлено.

Таблиця 2.1 – Розподіл піддослідних тварин та терміни дослідження

Модель	Тривалість посткомпресійного періоду	Кількість експериментальних тварин
Інтактні щури		14
Експериментальний синдром тривалого стиснення	1 год.	8
	1 доба	12
	3 доби	12
	7 діб	16
	14 діб	12
Разом		74
Примітка. При проведенні експериментального дослідження загинуло 4 щури через 3 доби після декомпресії.		

Для проведення дисертаційного дослідження використали білих лабораторних щурів. Критеріями включення тварин у дослідження були:

- а) здорові щури одного віку та статі;
- б) тварини однієї маси тіла;
- г) однакова сила та тривалість компресії;
- д) однакова локалізація стиснення кінцівки.

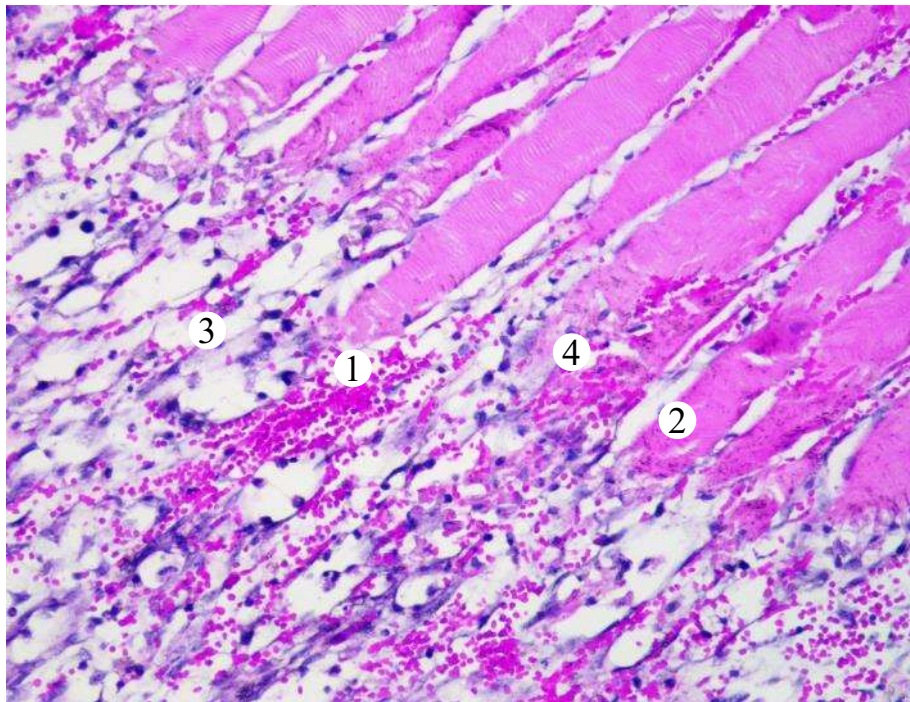
Критеріями виключення щурів із дослідження були:

- а) хворі тварини;
- б) щури, які загинули під час компресії;
- в) тварини, у яких у процесі компресії виникав перелом стегнової кістки.

2.2 Експериментальна модель синдрому тривалого стиснення

СТС моделювали шляхом стискання м'яких тканин стегна правої задньої кінцівки за умов знеболення шляхом внутрішньо-очеревинного введення кетаміну гідрохлориду (100 мг/кг маси тіла), сила компресії становила 7 кг/см²,

площа стискаючої поверхні 5 см² протягом 6 годин без ушкодження магістральних судин та кісток [137] у спеціально сконструйованому нами пристрої регульованої компресії для експериментального моделювання синдрому тривалого стиснення і травматичного шоку [138]. При виконанні дослідження зберігалася цілісність стегнової кістки та магістральних судин правої задньої кінцівки експериментальних щурів і розвивався СТС середнього ступеня важкості. Ефективність експериментальної моделі підтверджена гістологічним дослідженням стегового м'яза, який піддавався стисненню (рис. 2.1). М'язові волокна були різної товщини, спостерігалися осередки фрагментації та розпаду міофібрил, лізису та вакуольної дистрофії. В окремих ділянках міофібрил зникла поперечна посмугованість, присутні масивні крововиливи.



Умовні позначки: 1 – крововиливи, 2 – ділянки міоцитолізису, 3 – вакуольна дистрофія, 4 – фрагментація м'язевих волокон.

Рисунок 2.1 – М'яз стегна правої тазової кінцівки щура через 1 добу посткомпресійного періоду СТС. Забарвлення гематоксиліном та еозином.

Збільшення × 200

Виведення піддослідних тварин з експерименту здійснювали шляхом кровопускання після внутрішньоочеревинного введення тіопенталу натрію у дозі 50 мг/кг через 1, 3, 7 та 14 діб дослідження. Вибрані терміни експерименту відповідають клінічному перебігу СТС, у якому виділяють три періоди: 1) ранній, що охоплює з 1-го по 3-й день, 2) проміжний – з 3-го по 9–12-й день, 3) пізній — з 9–12-го дня до 1–2 місяців [16, 25]. Рівень кортизолу сироватки крові визначали, окрім зазначених термінів, через 1 годину після декомпресії експериментальних тварин. Для контролю використали інтактних білих лабораторних щурів.

2.3 Біохімічні показники ендотоксикозу та стресіндукованого пошкодження міокарда у посткомпресійному періоді експериментального синдрому тривалого стиснення

2.3.1 Визначення молекул середньої маси

Методика визначення молекул середньої маси (МСМ) ґрунтується у виділенні їх кислоторозчинної фракції з наступною детекцією десятикратно розведеної надосадової рідини при довжинах хвиль 254 нм та 280 нм [139]. Протягом 30 хвилин проводили центрифугування при 3000 об./хв 0,5 мл сироватки крові та 4,5 мл 10 % розчину трихлороцтової кислоти. Після центрифугування 0,5 мл отриманої фракції розводили дистильованою водою у співвідношенні 1:10 і визначали оптичну густину при довжинах хвиль 254 нм (визначаються ланцюгові амінокислоти) та 280 нм (визначаються ароматичні амінокислоти). Результати виражали в одиницях, чисельно рівних показникам екстинкції.

2.3.2 Визначення концентрації ТБК–активних продуктів

Суть методу полягає у здатності малонового діальдегіду (МДА) за умов високої температури в кислому середовищі при взаємодії з тіобарбітуровою кислотою утворювати забарвлений комплекс. Дослідження проводили у сироватці крові та гомогенаті серця [139].

У пробірки вносили по 1 мл дистильованої води, 0,5 мл сироватки крові або 1 мл 10 % гомогенату серця, 2 мл 30 % розчину трихлороцтової кислоти, 0,2 мл 5М НСІ і 2 мл тіобарбітурової кислоти і витримували 15 хв на киплячій водяній бані. Після охолодження центрифугували при 3000 об/хв протягом 40 хв. Забирали надосадову рідину в чисті пробірки і фотометрували на спектрофотометрі СФ-46 при довжині хвилі 535 нм. Визначення кількості МДА розраховувалось, виходячи з коефіцієнта молярної екстинкції забарвленого комплексу, який дорівнює $1,56 \times 10^5 \text{см}^{-1} \text{м}^{-1}$ і виражали в мкмоль/л сироватки крові або мкмоль/кг тканини серця.

2.3.3 Визначення концентрації дієнових кон'югатів

Концентрацію дієнових кон'югатів ДК визначали за методом, сутність якого полягає в тому, що екстраговані гептан-ізопропіловою сумішшю гідроперекиси мають відповідний максимум поглинання при довжині хвилі 232 нм. Досліджували вміст ДК у сироватці крові та гомогенаті серця [139].

До 0,2 мл сироватки або 0,4 мл 10 % гомогенату серця екстрагували 4 мл суміші гептан-ізопропанолу (1:1) і струшували 15 хв за допомогою лабораторного струшувача. Після додавання у пробірки по 1 мл розчину НСІ (рН = 2,0) і 2 мл гептану знову проводили струшування і після відстоювання та розшарування суміші (через 30 хвилин) відбирали гептановий шар та вимірювали його оптичну щільність на спектрофотометрі Ulab 108UV при $\lambda=232$ нм. Для контролю використовували пробу, яка містила 0,2 мл дистильованої води замість досліджуваного матеріалу.

Вміст ДК виражали в ум. од / мл у сироватці крові та ум. од./г в гомогенаті серця.

2.3.4 Визначення еритроцитарного індексу інтоксикації

В основі методу лежить здатність мембрани еритроцита поглинати та пропускати забарвлені речовини, про що описано в праці [140]. В пробірку до

1 мл 3,8 % розчину цитрату натрію добавляли 4 мл цільної крові. Після змішування шляхом центрифугування відділяли еритроцити при 3000 об/хв. протягом 10 хв. Сироватку видаляли. Переносили 1 мл еритроцитарної маси в пробірку, що містить 3 мл 0.025 % розчинуметиленового синього (0,025 %) виготовленого на фізрозчині. Перемішували та інкубували 10-12 хв при кімнатній температурі. Після цього центрифугували 10 хв при 3000 об/хв. Надосадову рідину відбирали і фотоколориметрували при $\lambda = 630$ нм проти фізіологічного розчину. Кількість поглинутого барвника (у %) вираховували за такою формулою:

$$A = 100 - \frac{C \times 100}{B}, \quad (2.1)$$

де А – кількість поглинутого барвника, %;

В – оптична щільність вихідного розчину (метиленовий синій) в одиницях екстинкції;

С – оптична щільність розчину барвника після інкубації з еритроцитами (в од. екстинкції);

100 – відсоток щільності мембрани в нормі.

2.3.5 Визначення каталазної активності

Активність каталази визначали за методом, який ґрунтується на здатності пероксиду гідрогену утворювати з молібдатом амонію стійкий забарвлений комплекс [139].

Досліджували сироватку крові і тканину серця, з якої на холоді готували 10 % гомогенат на 0,05 М тріс-буфері (рН = 7,8). Для дослідження 0,1 мл плазми або гомогенату додавали до 2 мл 0,03 % розчину пероксиду гідрогену. Паралельно готували холосту пробу, в якій замість досліджуваного матеріалу вносили 0,1 мл дистильованої води. Через 10 хв реакцію зупиняли додаванням 1 мл 4 % молібдату амонію. Інтенсивність забарвлення розчину вимірювали на спектрофотометрі СФ-46 при 410 нм проти контрольної проби, в яку замість

пероксиду гідрогену додавали 2 мл води. Каталазну активність виражали в мілікаталах (мкат) і розраховували за формулою:

$$A=(E_x-E_d) V t k \quad (2.2)$$

де A – активність каталази у мкат/л(кг);

E_x і E_d – екстинкції холостої і дослідної проб;

V – об'єм внесеної проби (0,1 мл);

t – час інкубації (600 с);

k – коефіцієнт мілімолярної екстинкції пероксиду водню, який дорівнює $22,210^3 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$.

2.3.6 Визначення концентрації церулоплазміну

Визначення концентрації ЦП проводили в сироватці крові без слідів гемолізу методом, який ґрунтується на здатності церулоплазміну окиснювати поліаміни, в тому числі п-фенілендіаміндигідрохлорид та утворювати речовини, інтенсивність забарвлення яких є пропорційною кількості досліджуваного білка [139]. В пробірки вносили по 0,1 мл сироватки. В контрольну пробірку з метою інактивації ферменту додавали 1 мл 0,5 % розчину гідроксиламіну солянокислого. У всі пробірки додавали по 8 мл розчину ацетатного буферу (рН = 5,5) та по 1 мл 1 % п-фенілендіаміндигідрохлориду. Закриті пробками пробірки впродовж 1 години витримували в термостаті при 37°C . Потім у кожен пробірку, окрім контролю, додавали по 1 мл гідроксиламіну солянокислого. Проби витримували 30 хв при 4°C та визначали їх оптичну щільність проти контролю на спектрофотометрі СФ-46 при $\lambda = 530 \text{ nm}$. Розрахунок здійснювали за формулою:

$$C = E \cdot 87,5 \quad (2.3)$$

де C – концентрація церулоплазміну в мг/л сироватки;

E – екстинкція проби;

87,5 – коефіцієнт перерахунку.

2.3.7 Визначення активності супероксиддисмутази

Визначення активності СОД проводили за методом, принцип якого полягає у тому, що даний фермент має властивість інгібувати відновлення нітротетразолію синього. Для дослідження брали 1 мл 10 % гомогенату серця на фосфатному буфері з рН = 7,4. Для контролю використовували проби, в яких замість гомогенату знаходилося 0,2 мл фосфатного буферу. В дослідженні активність ензиму розраховували за такими формулами: оцінювали його здатність інгібувати відновлення нітротетразолію синього. Відсоток інгібування розраховували за формулою:

$$T = (E_k - E_d) \times 100 / E_k \quad (2.4)$$

де T – відсоток інгібування, %;

E_k – екстинкція контрольної проби;

E_d – екстинкція дослідної проби.

Після чого розраховували активність ферменту за формулою:

$$A_{\text{сод}} = T / (100 \% - T), \quad (2.5)$$

де $A_{\text{сод}}$ – активність супероксиддисмутази;

T – відсоток інгібування.

Активність даного ферменту виражали в умовних одиницях на 1 мг дослідної тканини [139].

2.3.8 Визначення концентрації кортизолу в сироватці крові

В сироватці крові піддослідних щурів визначали концентрацію кортизолу через 1 годину, 1, 3 7 і 14 діб після декомпресії в один і той же час доби біля 16 години в приміщенні науково-дослідної лабораторії при температурі повітря 18–20 °С. Метод базується на твердофазному конкурентному імуноферментному аналізі з використанням моноклональних антитіл. Використовували напівавтоматичний імуноферментний аналізатор *Multiskan FC – 357* (ThermoFisher Scientific Inc., Фінляндія) та набір реагентів

кортизол – ІФА – БЕСТ. Вміст кортизолу в сироватці крові визначали в нмоль / л [139].

2.4 Масометричне і планіметричне дослідження серця

Вилучені серця піддослідних тварин вивчали комплексним масометрично-планіметричним методом W. Muller із врахуванням рекомендацій М.С. Гнатюка (1996) [141]. Визначали чисту масу серця (ЧМС, мг) – маса серця без великих судин та клапанів, чисті маси лівого та правого шлуночків (ЧМЛШ і ЧМПШ, мг) – маса вільної стінки лівого чи правого шлуночка з пропорційною до його маси частиною міжшлуночкової перегородки. Відповідно до отриманих масових параметрів вираховували такі індекси: шлуночковий індекс (ШІ, ум. од.) – співвідношення ЧМПШ до ЧМЛШ; індекс лівого шлуночка (ІЛШ, %) – відсоткове співвідношення чистої маси лівого шлуночка до маси серця: $ІЛШ = МЛШ (г) / ЧМС (г) \times 100 \%$, аналогічно визначали індекс правого шлуночка (ІПШ). За допомогою методу непрямой планіметрії обчислювали площу ендокардіальної поверхні лівого шлуночка (ЕПЛШ, мм²), площу ендокардіальної поверхні правого шлуночка (ЕППШ, мм²), розраховували планіметричний індекс (ПІ, ум. од.) – $ЕПЛШ/ЕППШ$ і масо-планіметричні індекси лівого і правого шлуночків (МПЛШ і МППШ, г/см²) [142. 143].

2.5 Світлооптична, поляризаційна і субмікроскопічна мікроскопія міокарда

Для гістологічного дослідження зразки тканин серця, м'яких тканин правого стегна, що піддавалися стисненню та надниркових залоз фіксували у 10 % розчині нейтрального формаліну, обробляли у гістопроесорі LogosOne та заливали в парафінові блоки. Тканинні зрізи товщиною 5 мкм, отримані на роторному мікротомі AMR400, фарбували гематоксиліном та еозином, залізним

гематоксиліном за Гейденгайном, фукселином за Хартом, вибірково фарбували препарати трихромом за Масоном, Малорі [144]. Отримані гістологічні препарати досліджували за допомогою світлового мікроскопа Nikon Eclipse Ci-E. Для фотодокументування застосовували цифрову відеокамеру Sigeta M3CMOS14000з програмним забезпеченням Tour View.

Поляризаційну мікроскопію проводили використовуючи тринокулярний мікроскоп з камерою, програмою опрацювання зображень і поляризацією № SEO / 07 – 16. Внаслідок наявності анізотропних (А) та ізотропних (І) дисків міофібрили КМЦ виглядають поперечно посмугованими. Для дослідження використовували гістологічні зрізи з поздовжньо орієнтованими м'язовими волокнами, важливою особливістю підготовки зрізів є повноцінне депарафінування та просвітлення у ксилолі [144]. Розрізняють такі типи ураження кардіоміоцитів:

а) грудковий розпад міофібрил внаслідок перескорочення саркомерів і лізисом ділянок міофібрил, що не скоротилися фіналом якого є коагуляційний некроз;

б) контрактурні ураження, які поділяються на 3 стадії:

І стадія – посилення анізотропії А-дисків на окремих ділянках міофібрил без вкорочення ізотропних дисків;

ІІ стадія – зближення А-дисків з підвищеною анізотропією і як наслідок, зменшення товщини І – дисків;

ІІІ стадія – злиття А-дисків в суцільний конгломерат, ізотропні диски відсутні.

в) внутрішньоклітинний міоцитоліз, який характеризується лізисом міофібрил і інших органел [145].

Для електронно-мікроскопічного дослідження забирали шматочки передсердь та вушок серця. Для фіксації використовували забуферний 2,5 % розчин глютаральдегіду, а після фіксації піддослідний матеріал гострим лезом ділили на частинки розмірами до 1 мм³та промивали у трьох порціях 0,1 молярного фосфатного буфера. Повторно проводили фіксацію у 2 % розчині

чотириокису осмію протягом 2 годин. Після цього тканини серця повторно промивали в трьох порціях 0,1 молярного фосфатного буфера по 10 хвилин і зневоднювали в серії спиртів та абсолютному ацетоні. Підготовлені тканини заливали в суміш епону 812 і аралдиту. Виготовляли ультратонкі зрізи на мікротомі та забарвлювали їх 1% водним розчином ураніацетату, контрастували цитратом свинцю згідно методу Рейнольдса [144] та вивчали в електронному мікроскопі ПЕМ-125К.

2.6 Математичний аналіз варіабельності серцевого ритму методом варіаційної кардіоінтервалометрії

З метою вивчення та оцінки співвідношення між активністю парасимпатичної і симпатичної ланок автономної нервової системи та адаптаційних можливостей серця у піддослідних тварин за умов експериментального СТС проводили математичний аналіз варіабельності серцевого ритму (ВСР) методом варіаційної кардіоінтервалометрії [146, 147, 148].

Інтактним та експериментальним білим щурам (всього 40 тварин) перед виведенням з експерименту через 1, 3, 7, та 14 доби проводили електрокардіографічне дослідження в II стандартному відведенні за допомогою комп'ютерного комплексу «CardioLab SE» (Україна). Аналізували зміни серцевого ритму на 100 послідовно розташованих інтервалах R-R за допомогою програмного забезпечення до вказаного пристрою з точністю до 0,001 секунди.

Визначали та оцінювали:

- 1) частоту серцевих скорочень (ЧСС, хв^{-1});
- 2) величину моди (M_0 , с) – тривалість інтервалу R-R, який найчастіше зустрічався на досліджуваному відрізку електрокардіограми;
- 3) амплітуду моди (AM_0 , %) – частота кардіоінтервалів R-R, що визначають M_0 виражену у відсотках до загальної кількості проаналізованих кардіоінтервалів;

4) варіаційний розмах кардіоінтервалів (ΔX , с) – різниця між максимальним і мінімальним значенням тривалості R-R у вибірці;

5) індекс напруження (ІН, ум. од.) – визначається за формулою $ІН = A M_0 / (2 \times \Delta X \times M_0)$ і показує ступінь централізації керування серцевим ритмом;

6) індекс вегетативної рівноваги (ІВР, ум. од.) – визначається за формулою $ІВР = A M_0 / \Delta X$. ІВР характеризує співвідношення між активністю симпатичної і парасимпатичної нервової системи;

7) вегетативний показник ритму (ВПР, ум. од.), який дозволяє оцінити активність автономного контуру регуляції та показати ступінь впливу парасимпатичної ланки на серцевий ритм. Його визначають за формулою $ВПР = 1 / (M_0 \Delta X)$;

8) показник адекватності процесів регуляції (ПАПР, ум. од.) – визначається за формулою $ПАПР = A M_0 / M_0$ та показує відповідність між активністю симпатичного відділу вегетативної нервової системи і рівнем функціонування синусного вузла;

2.7 Морфометричне дослідження стромально-кардіоміоцитарного відношення та ендотеліальної дисфункції

Морфометричне дослідження стромально-кардіоміоцитарного відношення проводили відповідно до методики та рекомендацій Г.Г. Автанділова (2002) [143]. У мікропрепаратах забарвлених гематоксиліном та еозином визначали відносний об'єм кардіоміоцитів (ВОКМ, %), відносний об'єм судин (ВОС, %), відносний об'єм строми міокарда (ВОСТ, %). Стромально-кардіоміоцитарний індекс (СКІ, ум. од.) розраховували як суму ВОС і ВОСТ поділену на ВОКМ.

Ендотеліальну дисфункцію вивчали шляхом визначення кількості циркулюючих в крові десквамованих ендотеліоцитів. Використовували метод J. Hladovec (1978) в модифікації В.В. Сівак [149]. У пробірку забирали 4-5 мл

крові щурів використовуючи в якості стабілізатора 3,8 % розчин лимоннокислого натрію у співвідношенні 1:9. Після центрифугування протягом 10 хвилин при 200 g. до 1 мл отриманої тромбоцитарної плазми додавали 0,4 мл 0,18 % розчину адреналіну, струщували 10 хвилин і знову центрифугували при 200 g 15 хвилин з метою осадження ендотеліальних клітин. Видаляли надосадову плазму. В пробірці залишався осад до якого додавали 0,1 мл 0,9 % натрію хлориду і перемішували скляною паличкою. Заповняли камеру Горяєва отриманою суспензією. Кількість ДЕЦ рахували в двох сітках камери Горяєва методом фазово-контрастної мікроскопії за формулою: $ДЕЦ = n \times 10^4 / л$, де n – кількість десквамованих ендотеліоцитів.

2.8 Статистичний аналіз отриманих даних

Для статистичного опрацювання результатів дослідження використовували ліцензійну версію комп'ютерної програми BioStat, AnalystSoft Inc., версія 6 (США). Цифрові показники результатів експериментального дослідження нами перевірені на нормальність розподілу за допомогою критерію Шапіро-Уїлка та графіків квантилів. При нормальному розподілі кількісних величин використовували параметричний критерій Ньюмана-Кейлса, визначали середнє арифметичне (M), стандартну похибку середнього арифметичного (m). При ненормальному розподілі кількісних даних описову статистику здійснювали у вигляді розрахунку медіани (Me), нижнього (25 %) та верхнього (75 %) квантилей. Для порівняннi між собою показників у трьох і більше досліджуваних групах використовували тест Краскела-Уолліса, а при порівняннi двох числових значень застосовували U-тест Манна-Уїтні. Результати досліджень вважали статистично достовірними при $p < 0,05$ [150, 151, 152, 153].

Матеріали цього розділу представлені в науковій праці автора [138].

РОЗДІЛ 3

ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПОСТКОМПРЕСІЙНОГО ПЕРІОДУ СИНДРОМУ ТРИВАЛОГО СТИСНЕННЯ

3.1 Динаміка біохімічних показників ендотоксикозу у посткомпресійному періоді синдрому тривалого стиснення

Реперфузійна токсемія та ушкоджуючий вплив гострого стресу є основними чинниками, які впливають на ремоделювання органів і систем у посткомпресійному періоді СТС [24, 25]. Проте динаміка їх показників у віддалені періоди після усунення компресії потребують поглибленого вивчення і уточнення. Для вивчення динаміки ендогенної інтоксикації після декомпресії експериментальних щурів вивчали вміст МСМ та ЕП в сироватці крові.

З'ясовано, що за умов експериментального СТС показники МСМ значно зростають. Через 24 години після усунення компресії вміст МСМ₂₅₄ у сироватці крові зріс на 113,3 %, а показник МСМ₂₈₀ – на 171,4 %, або відповідно у 2,1 та 2,7 разів порівняно з інтактною групою ($p < 0,001$). Через 3 доби дослідження вміст МСМ₂₅₄ зріс ще на 6,7 %, або у 2,2 раза, а показник МСМ₂₈₀ збільшився на 28,6 % порівняно з 1-шою добою спостереження та у 3 рази від аналогічного показника тварин інтактної групи ($p < 0,001$). Через 7 діб після моделювання СТС вміст МСМ₂₅₄ та МСМ₂₈₀ знизилися порівняно з попередніми термінами експерименту, але суттєво ($p < 0,001$) перевищували показники інтактних тварин відповідно на 46,6 % ($p < 0,01$) та 92,8 % ($p < 0,001$). Тенденцію до зниження вмісту МСМ ми спостерігали і через 14 діб дослідження, коли показники МСМ₂₅₄ та МСМ₂₈₀ стали найменшими порівняно з іншими групами дослідження, але перевищували відповідні дані у інтактних щурів на 26,6 % при $p > 0,05$ та 35,7 %, що було суттєвим ($p < 0,001$). Треба зауважити, що найвищий рівень вмісту МСМ₂₅₄ ми спостерігали через 1 та 3 доби після моделювання СТС і він утримувався, приблизно, на однаковому рівні, який перевищував

відповідний показник у інтактних тварин у 2,1 та 2,2 раза. Вміст МСМ₂₈₀ також зріс через 24 години після проведення експерименту у 2,7 раза, а через три доби був більшим проти інтактної групи у 3 рази (табл. 3.1).

Таблиця 3.1 – Динаміка показників МСМ та ЕП в ранній, проміжний та пізній періоди розвитку СТС (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній квартилі), (n=12)

Показ- ник	Інтактні тварини	Тривалість посткомпресійного періоду			
		1 доба	3 доби	7 діб	14 діб
МСМ ₂₅₄ , ум. од.	0,075 (0,06; 0,09)	0,16 (0,11; 0,185) (p<0,001)	0,165 (0,14; 0,175) (p<0,001)	0,11 (0,09; 0,12) (p<0,01)	0,095 (0,075; 0,11) (p>0,05)
МСМ ₂₈₀ , ум. од.	0,140 (0,13; 0,16)	0,380 (0,33; 0,38) (p<0,001)	0,420 (0,40; 0,445) (p<0,001)	0,270 (0,255; 0,29) (p<0,001)	0,190 (0,175; 0,225) (p<0,001)
ЕП, %	33,37 (29,28; 36,17)	90,25 (89,59; 91,13) (p<0,001)	90,10 (87,44; 91,75) (p<0,001)	76,75 (75,72; 78,85) (p<0,001)	59,0 (56,71; 62,37) (p<0,001)

Важливим критерієм ендогенної інтоксикації за умов експериментального СТС вважається ЕП, рівень якого зростав одночасно з підвищенням вмісту в крові МСМ. Найістотніше збільшення цього показника відмічали через одну та три доби після моделювання СТС. Так, через 24 години він достовірно перевищував рівень інтактних тварин на 170,5 % (p<0,001), а через три доби на 170 % (p<0,001), або у 2,7 раза. Через 7 діб експерименту ЕП залишався вищим

на 130 % ($p < 0,001$). Через 14 діб показник ЕП знизився, проте він залишався статистично вірогідно вищим, ніж у інтактних щурів на 76,8 % ($p < 0,001$).

Таким чином, можна стверджувати, що у посткомпресійному періоді СТС розвивається ендотоксикоз, що підтверджується значним зростання вмісту МСМ та ЕП у період між першою та третьою добами експерименту з максимумом на третю добу, що відповідає ранньому посткомпресійному періоду СТС.

Безперечно, можна припустити, що компресійний стрес зумовлює активацію ПОЛ. ДК є первинними продуктами ПОЛ. Вивчення та аналіз вмісту ДК у сироватці крові та гомогенаті серця показує значне підвищення цих показників в посткомпресійному періоді СТС. Нами встановлено, що вміст ДК в сироватці крові достовірно зростав на всьому протязі експерименту. через 24 години у ранньому посткомпресійному періоді СТС. Так, показник вмісту ДК у інтактних лабораторних щурів становив 0,410 (0,357; 0,469) ум. од. / мл. Через 1 добу після декомпресії вміст ДК сироватки крові зростав у 3,51 раза ($p < 0,001$) проти інтактних тварин. Максимальне зростання концентрації ДК в сироватці крові відмітили через 3 доби досліду, коли вміст ДК в сироватці крові експериментальних тварин був у 4,17 раза ($p < 0,001$) вищим проти інтактних щурів. Починаючи з 7 діби експерименту концентрація ДК в сироватці крові дещо знизилася, але порівняно з інтактними тваринами була вищою у 3,3 рази при $p < 0,001$. До закінчення експерименту тенденція до зниження вмісту ДК у сироватці крові зберігалася, але цей показник залишався вищим порівняно з аналогічним показником у інтактних тварин у 2,2 раза, що також було статистично достовірно ($p < 0,001$). Якщо порівняти динаміку змін вмісту ДК в сироватці крові при проведенні експерименту, то можна відзначити, що досліджувані показники на всіх термінах експерименту статистично достовірно відрізнялися між собою.

У гомогенаті серця динаміка змін вмісту ДК була дещо іншою. Так, через добу в ранньому посткомпресійному періоді концентрація ДК зростала порівняно з аналогічним показником у інтактних тварин у 1,74 раза ($p < 0,001$),

через 3 доби вона була найвищою та збільшувалася у 2,7 раза. Через 7 діб вміст ДК в гомогенаті серця зменшувався, але залишався вищим проти інтактних тварин у 2,15 раза, що було статистично достовірно ($p < 0,001$). Через 14 діб дослідження тенденція до його зниження залишалася, проте вміст ДК був статистично достовірно вищим проти інтактних щурів у 1,5 раза ($p < 0,001$). Якщо порівняти динаміку змін концентрації ДК в гомогенаті серця при проведенні експерименту, то між усіма термінами ми спостерігали статистично достовірні дані (табл. 3.2).

Таблиця 3.2 – Динаміка концентрації ДК у сироватці крові та гомогенаті серця в ранньому, проміжному та пізньому періодах розвитку СТС (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній кuartилі), (n=12)

Показник	Інтактні тварини	Тривалість посткомпресійного періоду			
		1 доба	3 доби	7 діб	14 діб
Сироватка крові					
ДК	0,410	1,440	1,710	1,360	0,90
ум. од. / мл	(0,357; 0,469)	(1,117; 1,635)	(1,545; 1,804)	(1,287; 1,456)	(0,833; 0,949)
		($p_1 < 0,001$)	($p_1 < 0,001$); ($p_2 < 0,001$)	($p_1 < 0,001$); ($p_3 < 0,001$)	($p_1 < 0,001$); ($p_4 < 0,001$)
Гомогенат серця					
ДК	0,310	0,540	0,840	0,665	0,460
ум. од. / г	(0,238; 0,361)	(0,513; 0,595)	(0,792; 0,887)	(0,548; 0,736)	(0,411; 0,515)
		($p_1 < 0,001$)	($p_1 < 0,001$) ($p_2 > 0,05$)	($p_1 < 0,001$) ($p_3 < 0,001$)	($p_1 < 0,001$) ($p_4 < 0,001$)
Примітка. p_1 – достовірність відносно показників інтактних щурів; p_2 – достовірність показників через 1 та 3 доби спостереження; p_3 – достовірність показників через 3 та 7 діб спостереження; p_4 – достовірність показників через 7 та 14 діб спостереження.					

Окрім ДК, іншим маркером пероксидації ліпідів є МДА, концентрацію якого ми визначали в сироватці крові та гомогенаті серця. Нами з'ясовано, що рівень вмісту МДА в сироватці крові через 24 години після усунення компресії

зростав порівняно з групою інтактних тварин у 3 рази ($p < 0,001$), а в тканині серця у 3,7 рази ($p < 0,001$), через три доби вміст МДА підвищився у крові у 3,9 рази, а гомогенаті серця у 3,75 рази, що було найвищим у посткомпресійному періоді. В подальшому рівень МДА повільно зменшувався, але залишався статистично достовірно вищим у крові через 7 діб у 3,3 рази ($p < 0,001$) і через 14 діб у 2,6 рази ($p < 0,001$), у тканині серця відповідно у 2,4 ($p < 0,001$) та 2,1 рази ($p < 0,001$), що було статистично достовірно по відношенню до тварин інтактної групи. Слід зауважити, що через 24 години експерименту вміст МДА переважав у тканині серця на 65,1 %, але через три доби вже рівень МДА був вищим у сироватці крові на 24,1 % і така закономірність зберігалася до кінця експерименту (табл. 3.3).

Таблиця 3.3 – Динаміка концентрації МДА в сироватці крові та гомогенаті серця в ранньому, проміжному та пізньому періодах розвитку СТС (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній кuartилі), (n=12)

Показник	Інтактні тварини	Тривалість посткомпресійного періоду			
		1 доба	3 доби	7 діб	14 діб
Сироватка крові					
МДА, мкмоль/л	1,935 (1,88; 1,96)	5,725 (5,675; 5,785) ($p < 0,001$)	7,59 (7,545; 7,665) ($p < 0,001$)	6,345 (6,075; 6,69) ($p < 0,001$)	5,0 (4,905; 5,09) ($p < 0,001$)
Гомогенат серця					
МДА, мкмоль/кг	0,98 (0,8; 1,18)	3,61 (3,55; 3,75) ($p < 0,001$)	3,675 (3,575; 3,795) ($p < 0,001$)	2,355 (2,12; 2,555) ($p < 0,001$)	2,025 (1,91; 2,24) ($p < 0,001$)

Компресійний стрес за умов СТС призводить до активації ПОЛ маркером якого є зростання рівня ДК і МДА в сироватці крові та тканині серця. Максимальне зростання цих показників відбувається через три доби після декомпресії експериментальних щурів, що відповідає ранньому посткомпресійному періоду СТС.

Важливе значення для прогнозу важкості стану потерпілих має стан антиоксидантної системи сироватки крові та серця.

У сироватці крові каталазна активність у посткомпресійному періоді СТС вірогідно збільшувалася через 1 добу у 2,96 рази, через три доби – у 3,95 рази, що було статистично достовірно ($p < 0,001$). Починаючи з 7 доби мала місце тенденція до зниження активності каталази. Порівняно з аналогічним показником через 3 доби зниження активності каталази становило 14,8 % через 7 діб та 33,5 % через 14 діб посткомпресійного періоду СТС, що було статистично достовірно ($p < 0,001$).

У гомогенаті серця активність каталази статистично вірогідно зросла у 3,4 рази через одну добу ($p < 0,001$), через три доби вона залишилася практично на тому самому рівні, зрісши лише на 0,35 %, що не було суттєвим. Починаючи з 7 доби у проміжному посткомпресійному періоді СТС каталазна активність у тканині серця зменшувалася порівняно з аналогічним показником у ранньому посткомпресійному періоді СТС на 33,2 %, але була вищою порівняно з інтактними щурами у 2,3 рази. Через 14 діб каталазна активність продовжувала знижуватися по відношенню до максимального значення на 44,8 %, але була вищою порівняно з аналогічним показником у інтактних тварин майже у 1,9 рази (табл. 3.4). Порівнюючи активність каталази в сироватці крові та гомогенаті серця у інтактних та експериментальних тварин встановлено максимальне зростання останньої в сироватці крові через 3 доби дослідження у 3,95 рази, а у тканині серця цей показник зріс через 1 добу у 3,42 рази, а через 3 доби виріс у 3,43 рази, що було вище лише на 0,35 % проти показника через 1 добу досліду. Починаючи з 7 доби експерименту активність каталази односпрямовано знижувалася (рис. 3.1).

Таблиця 3.4 – Динаміка показників антиоксидантного захисту у посткомпресійному періоді СТС (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній квартилі), (n=12)

Показник	Інтактні тварини	Тривалість посткомпресійного періоду			
		1 доба	3 доби	7 діб	14 діб
Сироватка крові					
Каталаза, мкат/л	0,225 (0,188; 0,241)	0,667 (0,657; 0,681) (p ₁ <0,001)	0,890 (0,880; 0,899) (p ₁ <0,001); (p ₂ <0,001)	0,766 (0,729; 0,787) (p ₁ <0,001); (p ₃ <0,001)	0,583 (0,563; 0,619) (p ₁ <0,001); (p ₄ <0,001)
ЦП, мг/л	2,16 (1,96; 2,48)	3,41 (3,26; 3,58) (p ₁ <0,001)	3,75 (3,60; 3,81) (p ₁ <0,001); (p ₂ <0,001)	2,94 (2,76; 3,52) (p ₁ <0,001)	2,58 (2,30; 2,97) (p ₁ <0,05)
Гомогенат серця					
Каталаза, мкат/кг	0,164 (0,128; 0,184)	0,561 (0,550; 0,599) (p ₁ <0,001)	0,563 (0,539; 0,584) (p ₁ <0,001); (p ₂ >0,05)	0,376 (0,336; 0,398) (p ₁ <0,001); (p ₃ <0,001)	0,311 (0,279; 0,339) (p ₁ <0,001); (p ₄ <0,001)
СОД, ум. од./мг	0,290 (0,284; 0,295)	0,400 (0,384; 0,408) (p ₁ <0,001)	0,457 (0,451; 0,465) (p ₁ <0,001); (p ₂ <0,001)	0,423 (0,393; 0,445) (p ₁ <0,001); (p ₃ <0,001)	0,371 (0,348; 0,419) (p ₁ <0,001); (p ₄ >0,05)
Примітка. p ₁ – достовірність відносно показників інтактних щурів; p ₂ – достовірність показників через 1 та 3 доби спостереження; p ₃ – достовірність показників через 3 та 7-му діб спостереження; p ₄ – достовірність показників через 7 та 14 діб спостереження.					

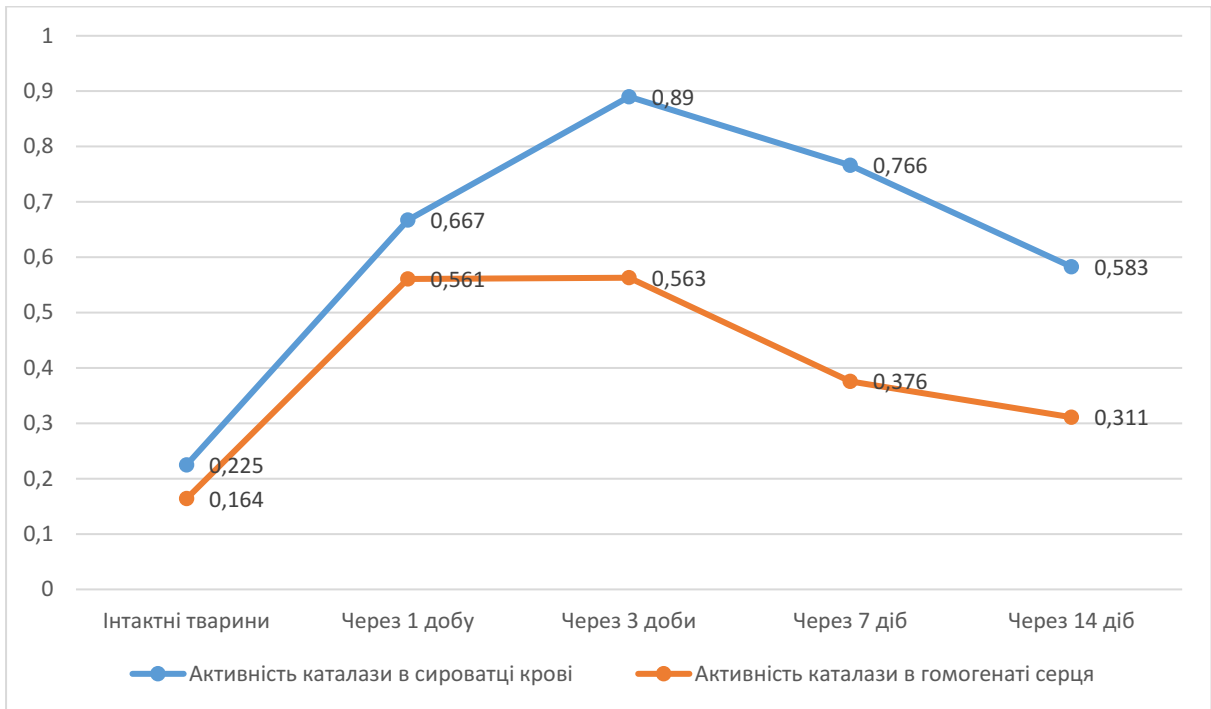


Рисунок 3.1 – Показники активності каталази в сироватці крові (мкат/л) та гомогенаті серця (мкат/кг) в посткомпресійному періоді СТС

У гомогенаті серця визначали активність СОД. Через добу у посткомпресійному періоді експериментального СТС активність СОД статистично достовірно ($p < 0,001$) зростала порівняно з аналогічним показником у інтактних тварин у 1,38 раза, або на 38 %. Через 3 доби після декомпресії активність СОД у експерименті досягла найвищого значення і становила 0,457 (0,451; 0,465) ум. од. / мг, що було більше, ніж у інтактних щурів у 1,58 раза, або на 58 % ($p < 0,001$). Через 7 діб посткомпресійного періоду активність СОД почала активно зменшуватися і порівняно з аналогічним показником через 3 доби, коли він був максимальним, зниження становило 7,5 % ($p < 0,001$). Тенденція до падіння активності СОД в тканині серця зберігалася до закінчення експерименту і через 14 діб, коли вона статистично достовірно знизилася порівняно з цим же показником через 3 доби на 18,8 % ($p < 0,001$).

Важливим маркером антиоксидантного захисту є вміст у крові білка ЦП. Через 24 години у посткомпресійному періоді СТС у сироватці крові вміст ЦП статистично достовірно зростав на 58 %, або у 1,58 раза порівняно з

аналогічним показником у інтактних тварин. Через 3 доби концентрація ЦП зростає на 74 %, або у 1,74 раза порівняно з такою у інтактних щурів ($p < 0,001$). Через 7 діб вміст ЦП у сироватці крові знижується статистично достовірно на 21,6 % ($p < 0,001$), а через 14 діб – на 31,2 % ($p < 0,001$) порівняно з максимальним значення через 3 доби експерименту та залишався вищим порівняно з аналогічним показником у інтактних щурів на 17,8 % (див. табл. 3.4).

Таким чином, компресійний стрес за умов СТС зумовлює активацію системи антиоксидантного захисту, яка проявляється максимальним зростанням активності каталази, супероксиддисмутази та концентрації церулоплазмину в ранньому посткомпресійному періоді СТС. У проміжному посткомпресійному періоді СТС має місце послаблення ефективності антиоксидантного захисту, що проявляється зниженням активності ферментної ланки антиоксидантного захисту та концентрації білка церулоплазмину у піддослідних тварин.

3.2 Динаміка показників секреції кортизолу та морфологічного ремделювання наднирників у посткомпресійному періоді синдрому тривалого стиснення

В доступних нам літературних джерелах велика увага приділяється клінічним та функціональним проявам наслідків стресу як у серці, так і у надниркових залозах, але морфологічні зміни у останніх потребують уточнення в динаміці розвитку СТС.

З метою вивчення важливої ролі стресу за умов розвитку СТС у експерименті було вивчено динаміку концентрації кортизолу в сироватці крові піддослідних щурів (табл. 3.5). Відповідно до отриманих даних, рівень кортизолу у інтактних тварин становив 93,25 (89,89; 97,43) нмоль / л.

Через 1 годину після звільнення від компресії вміст кортизолу статистично достовірно підвищився на 23,2 % до 114,9 (112,41; 117,86) нмоль / л ($p < 0,001$).

Таблиця 3.5 – Динаміка концентрації кортизолу сироватки крові у посткомпресійному періоді СТС (Ме (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній квартилі), (n=8)

Показник	Тривалість посткомпресійного періоду				
Кортизол, нмоль / л	Інтактні щурі, 93,25 (89,89; 97,43)				
	1 година	1 доба	3 доба	7 діб	14 діб
	114,9*** (112,41; 117,86)	80,56*** (77,0; 82,28)	68,35*** (65,61; 71,35)	83,90** (79,4; 86,45)	91,10 (86,45; 94,01)
Примітка. * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$; *** – $p<0,001$ порівняно з показниками у тварин інтактної групи.					

Через 1 добу у посткомпресійному періоді концентрація кортизолу знизилася порівняно з показником через 1 годину на 29,89 %, а відносно аналогічного значення у інтактних тварин – на 13,61 %, що в обох випадках було статистично достовірно.

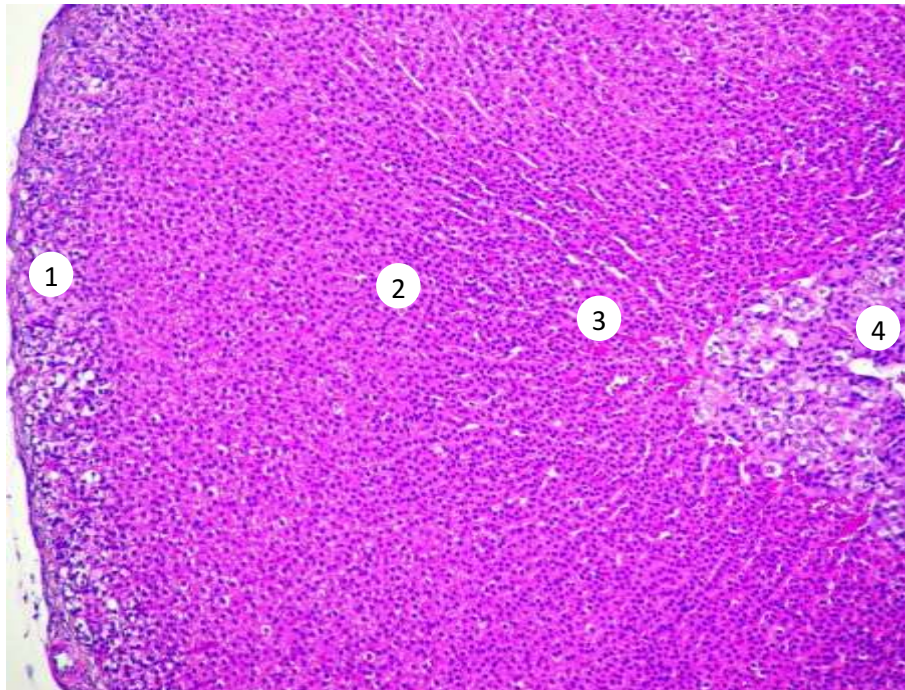
Через 3 доби після звільнення піддослідних тварин від компресії у ранньому посткомпресійному періоді СТС концентрація кортизолу продовжувала знижуватися і була меншою, ніж у тварин інтактної групи на 26,71 %, або у 1,36 раза і вміст кортизолу був найнижчим в проведеному експерименті.

Починаючи з 7 доби дослідження у проміжному періоді СТС концентрація кортизолу у крові піддослідних щурів почала підвищуватися, однак залишалася нижчою, ніж у тварин інтактної групи на 10,03 % при $p<0,01$.

Через 14 діб у пізньому посткомпресійному періоді СТС рівень кортизолу сироватки крові залишався нижчим проти аналогічного показника у щурів інтактної групи на 2,31 %, проте було не суттєве.

При мікроскопічному дослідженні надниркових залоз інтактних тварин прослідковувалася їх чітка класична будова. Капсула представлена волокнистою фіброзною тканиною із осередковими включеннями жирової. У корі диференціюються усі три зони – клубочкова, пучкова та сітчаста.

Клубочкова зона представлена кортикоцитами, які розміщуються у вигляді клубочків. Вміст ліпідів у цих клітинах незначний. Пучкова зона утворена великими клітинами з пінистою цитоплазмою. Такі клітини здебільшого кубічної форми та утворюють пучки, які розміщені перпендикулярно до капсули залози. Межею між клубочковою та сітчастою зоною є шар малодиференційованих клітин. Сітчаста зона сформована поліморфними клітинами. Строма залоз представлена тонкими колагеновими волокнами та кровоносними капілярами, кількість яких візуально збільшувалася в напрямку мозкового шару. Мозкова речовина нерівномірної товщини та представлена клітинами 2-х типів: із світлою цитоплазмою – епінефроцитами, та клітинами з темною цитоплазмою – норепінефроцитами (рис. 3.2).



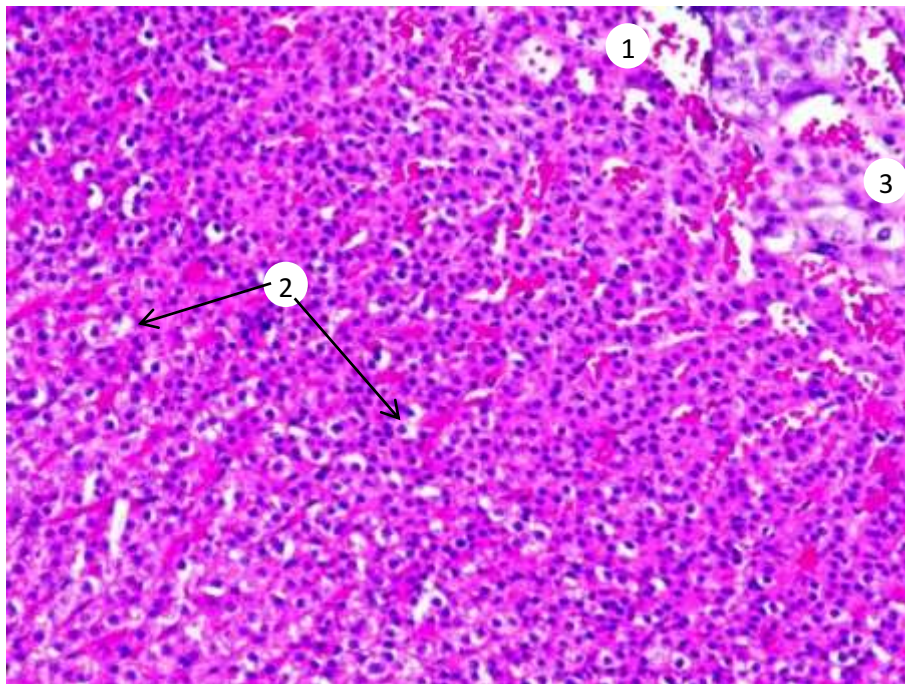
Умовні позначки: 1 – клубочкова зона, 2 – пучкова зона, 3 – сітчаста зона, 4 – мозкова речовина.

Рисунок 3.2 – Зріз надниркової залози інтактного щура. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення: $\times 100$

Через 1 годину посткомпресійного періоду видимих світлооптичних змін у структурі надниркових залоз не спостерігали.

Через 1 добу експерименту структурна організація надниркової залози зберігалася. Однак виразними ставали прояви мікрогемодинамічних розладів. Судини мікроциркуляторного русла дилатовані та повнокровні із складжем еритроцитів. Також спостерігався периваскулярний набряк.

У клубочковій зоні зустрічалися клітини з ознаками вакуольної дистрофії та некрозу. Міжзональні прошарки малодиференційованих клітин візуалізувалися чітко. В пучковій та сітчастій зонах дифузно виявлялися округлі клітини із світлою гомогенною оксифільною цитоплазмою та дрібновогнищеві деструктивні зміни клітин (рис. 3.3).



Умовні позначки: 1 – повнокровні судини, 2 – вакуолізація та часткова деструкція клітин клубочкової та пучкової зон; 3 – мозкова речовина.

Рисунок 3.3 – Зріз надниркової залози щура через 1 добу посткомпресійного періоду СТС. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення: $\times 200$

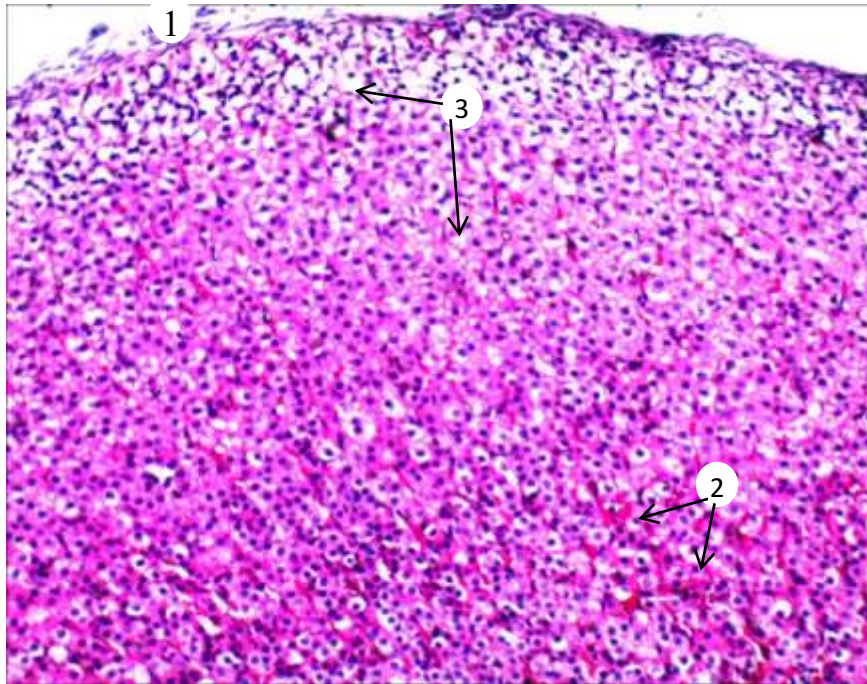
У мозковій речовині ми констатували прояви деструктуризації хроматофіноцитів, а саме – виражена вакуолізація цитоплазми, зміна зональності ядер та їх базофілія, переважаюча оксифільність цитоплазми, ознаки набряку тканини, яке було інтенсивніше виражено перивазально.

Спостерігалось переважання кількості епінефроцитів над норепінефроцитами, що могло свідчити про інтенсивніше виділення адреналіну. Розлади кровообігу були аналогічні виявленим нами у кірковому шарі.

Через 3 доби експерименту у ранньому посткомпресійному періоді СТС негативні тенденції у структурних змінах надниркових залоз наростали і проявлялися деструктивними змінами усіх структурних компонентів. Сполучнотканнна капсула потовщена за рахунок її вираженого набрякання та розшарування. Кірковий шар потовщений, зональний поділ нечіткий. Клітини клубочкової зони були гетероморфними – частина з них мали світлу вакуолізовану цитоплазму та просвітлені набубнявілі ядра, інші невеликого розміру із інтенсивно забарвленим ядром та гомогенно еозинофільною цитоплазмою. Серед них зустрічалися гіпертрофовані клітини з великими добре контурованими ядрами. В місцях розривів клітинних оболонок спостерігалися формуванням без'ядерних осередків та скупчення змінених ядер у екстрацелюлярному просторі, що нагадували псевдобагатоядерні структури. В межах пучкової зони також виявлялися деструктивні зміни клітин, гіпертрофовані кортикоцити та базофілія ядер поодиноких ендокриноцитів. З'являлися «оптично порожні» поліморфні осередки на межі із мозковим шаром. Клітини сітчастої зони були меншими за розмірами порівняно з попереднім терміном дослідження із поліморфними та переважно гіперхромними ядрами (рис. 3.4).

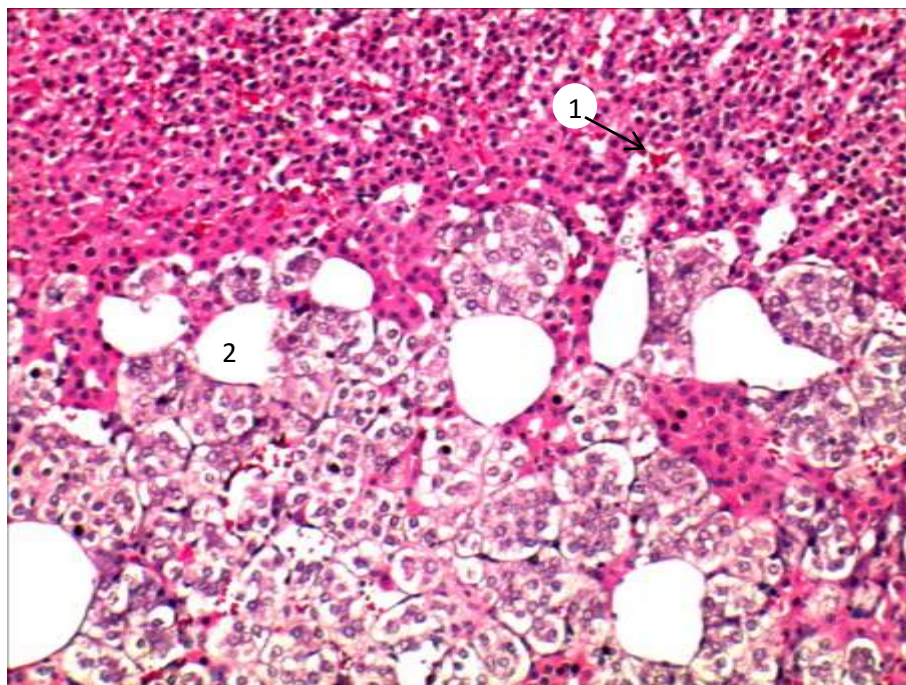
В мозковій речовині виражені деструктивні зміни клітинних структур – вакуолізація цитоплазми, каріопікноз, розриви клітинних оболонок, вогнища без'ядерних хромафіноцитів.

В усіх зонах кіркової речовини та у мозковій речовині мали місце розлади кровообігу. Судини дилатовані та повнокровні з наявністю еритростазів та лейкостазів у просвітах. Перивазальний набряк переважав у мозковому шарі (рис. 3.5). Нерідко зустрічалися деструктивні зміни стінок гемокапілярів з периваскулярними скупченнями еритроцитів та лейкоцитарною інфільтрацією адвентиції.



Умовні позначки: 1 – набряк та розривлення капсули; 2 – повнокровні судини, 3 – деструкція клітин клубочкової та пучкової зон.

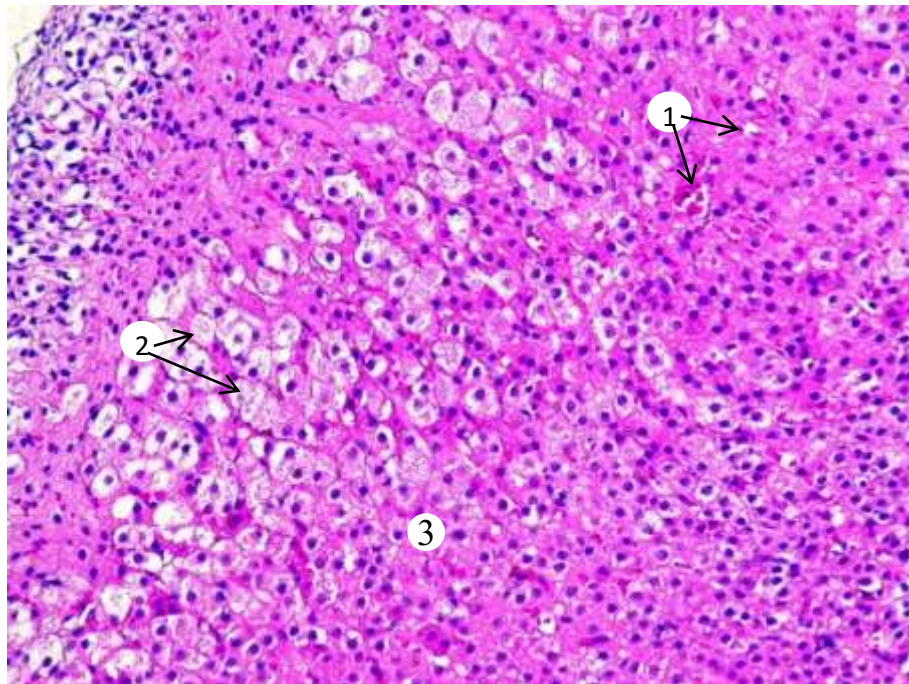
Рисунок 3.4 – Зріз надниркової залози щура через 3 доби посткомпресійного періоду СТС. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення: $\times 200$



Умовні позначки: 1 – повнокровні судини, 2 – вакуолізація та деструктивні зміни клітин мозкового шару.

Рисунок 3.5 – Зріз надниркової залози щура через 3 доби посткомпресійного періоду СТС. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення: $\times 200$

Через 7 діб дослідження сполучнотканинна капсула залишалася потовщеною з вогнищевими розшаруваннями. Судини капсули з потовщеними стінками, повнокровні з ознаками сладжу еритроцитів. Перивазально наявний набряк. В кірковій речовині виявлялися дифузні дегенеративно-деструктивні зміни ендокриноцитів клубочкової та пучкової зон – вакуолізація цитоплазми, дистопія ядер із проявами їх пікнозу, набухання сполучнотканинного компоненту. Альтерація та вогнищевий лізис клітин, більш виражені у пучковій зоні. Також мали місце дифузно-вогнищеві клітинні інфільтрації сполучної тканини та дифузні зони лізису та некрозу-оптично порожні зони. Порушення зональності кіркового шару та кірково-мозкового розмежування надниркової залози на цьому терміні спостереження виникали за рахунок дифузної проліферації сполучнотканинних волокон (рис. 3.6).



Умовні позначки: 1 – повнокровні судини, 2 – без'ядерні клітини пучкової зони, 3 – гіпертрофовані клітини.

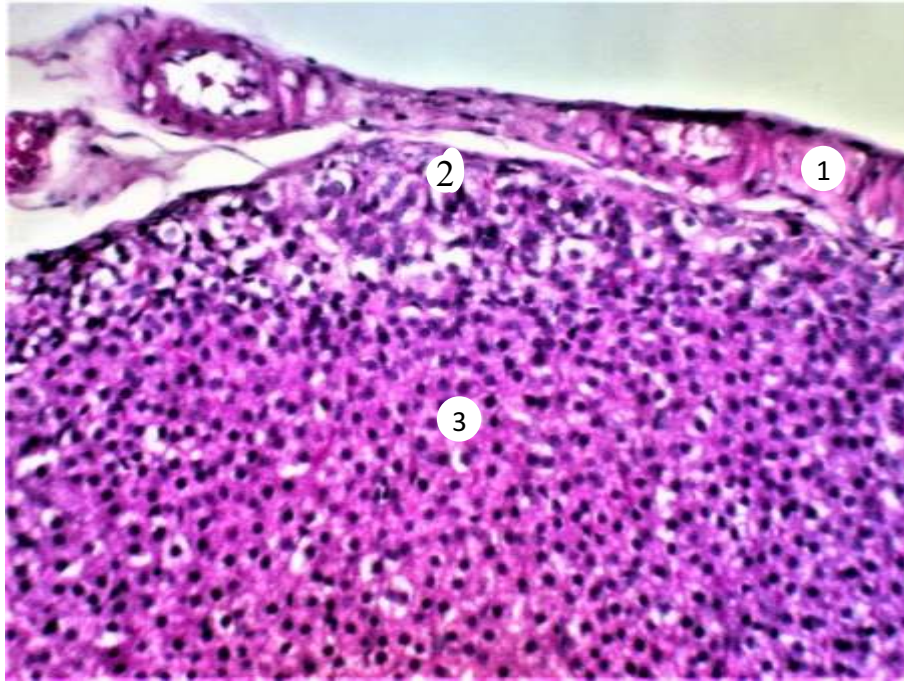
Рисунок 3.6 – Зріз надниркової залози щура через 7 діб посткомпресійного періоду СТС. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення: $\times 200$

Епінефроцити мозкової речовини диспропорційні, поліморфні з оксифільною дрібновакуолізованою цитоплазмою.

Через 14 діб посткомпресійного періоду в капсулі надниркових залоз зменшувалася площа набухання, локалізуючись переважно навколо судин. Натомість зростала частка колагенових волокон. Капсула надниркових залоз потовщувалася. Поділ кіркового шару на зони збережений, однак спостерігається незначне ущільнення та витончення перехідних зон кіркового шару за рахунок поліморфних ендокриноцитів, переважна більшість яких із початковою деструкцією – дрібновакуольна оксифільна цитоплазма, вогнищеві витончення клітинних оболонок, гіперхромність та ущільнення ядер. Також порушене формування сферичних структур клубочкового шару. В сітчастій та пучковій зонах візуалізуються дифузно округлі клітини із світлою оксифільною цитоплазмою, вогнищеві деструктивні зміни клітин. Слід відзначити, що на цьому терміні збільшувалася кількість гіпертрофованих двоядерних клітин. З'являлися дрібні осередки гіперплазії клітин із світлою цитоплазмою в клубочковій зоні (рис. 3.7).

Мозкова речовина «бідна» клітинами, скупчення яких формують острівці навколо судин, переважання сполучнотканинного компоненту та малодиференційованих ендокриноцитів. Мала місце вогнищева деструктуризація хроматофіноцитів – вакуолізація оксифільної цитоплазми, порушення ядерно-цитоплазматичного співвідношення у клітинах. Судинне русло в усіх шарах ділятоване та повнокровне із стазом крові. Стінки судин потовщені, розрихлені.

Таким чином, за результатами проведених досліджень надниркових залоз у посткомпресійному періоді СТС виявлено, що світлооптичні зміни у різні терміни після усунення компресії відображають стадійність адаптації організму. Свідченням цього є переважання у перші три доби експерименту розладів кровообігу на рівні мікроциркуляторного русла, поява еритростазів та лейкостазів, набряку строми у поєднанні з дистрофічними змінами ендокриноцитів.



Умовні позначки: 1 – потовщення капсули та стінок судин, 2 – гіперплазія клітин клубочкової зони, 3 – гіпертрофовані клітини в пучковій зоні.

Рисунок 3.7 – Зріз надниркової залози щура через 14 діб посткомпресійного періоду СТС. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення: $\times 200$

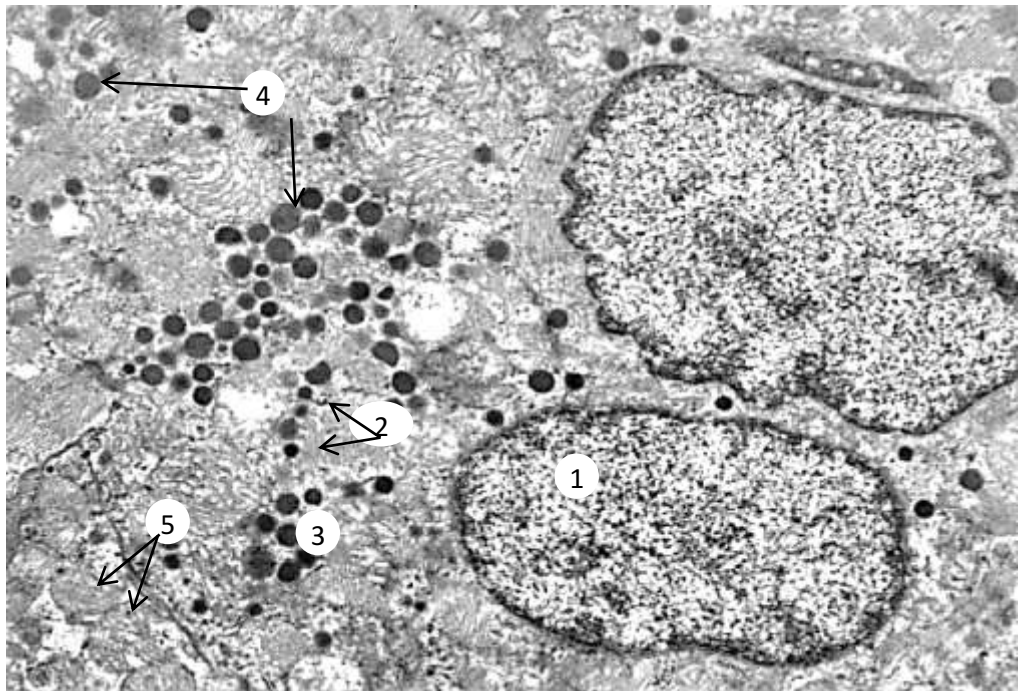
Через 7 діб експерименту структурні зміни відображали процеси стабілізації процесу адаптації: зменшувалися дисциркуляторні порушення і ровивався мікроаденоматоз ендокриноцитів клубочкової та пучкової зон. Через 14 діб у загальноструктурній картині переважали процеси виснаження адаптації, а саме на тлі зменшення дисциркуляторно – гіпертрофічних змін спостерігалася активація процесу колагеноутворення.

3.3 Морфофункціональні особливості секреторної активності міоендокриноцитів вушок серця у посткомпресійному періоді синдрому тривалого стиснення

Можна припустити, що у патогенезі морфологічної реакції на компресійний стрес приймають участь і міоендокриноцити, які синтезують передсердний натрійуретичний пептид. Для ствердження, або заперечення

зазначеної гіпотетичної ланки морфогенезу ремоделювання серця у посткомпресійному періоді СТС проведене нижчевикладене дослідження.

Субмікроскопічне дослідження міокарда вушка серця інтактних щурів засвідчило, що міоендокриноцити на відміну від міокардіальних клітин містять у цитоплазмі осміюфільні, різні за величиною та будовою секреторні гранули, які переважно локалізуються біля одного із полюсів ядра та контактують із цистернами пластинчастого апарату (рис. 3.8).



Умовні позначки: 1 – ядро, 2 – секреторні гранули 1 типу, 3 – секреторні гранули 2 типу, 4 – секреторні гранули 3 типу, 5 – мітохондрії.

Рисунок 3.8 – Фрагмент міоцита правого вушка серця інтактного щура
Електронна мікрофотографія. Збільшення: x 13000

Відповідно до стадій секреторного процесу ми розрізняли три типи секреторних гранул: перший тип – молоді, другий тип – зрілі та гранули третього типу – дифундуючі. Дрібні гранули з тонкозернистим щільним матриксом і світлою облямівкою під мембраною ідентифікуються як молоді, крупні гранули з електроннощільним гомогенним матриксом без облямівки – як

зрілі, а дифундуєчі гранули відрізнялися розмитими контурами без цілісної мембрани та матриксом меншої щільності [154, 155].

Чисельнішими секреторні гранули є в правому вушку серця. В ендокринних кардіоміоцитах ядра округлої форми локалізувались центрально, з гладкою каріолемою, в каріоплазмі домінував еухроматин, гетерохроматин вузькою смужкою розташований вздовж внутрішнього листка каріолеми. Ядерце, рідше два, компактної структури, як правило, ектоповане.

Перинуклеарний простір вузький із помірним вмістом ядерних пор. Парануклеарно знаходився пластинчастий комплекс Гольджі та короткі каналці ендоплазматичного ретикулуму.

В каріоплазмі наявні міофібрили типової будови, між якими паралельними рядами розташовані чисельні мітохондрії. Останні округлої, або овальної форми з помірно електроннощільним матриксом та значною кількістю паралельно розміщених крист, які пересікали увесь матрикс мітохондрії. На кінцях контактуючих міоендокриноцитів наявні інтердигітації (пальцевидні вип'ячування і заглиблення). Віріст однієї клітини щільно входив у заглиблення іншої, формуючи вставний диск.

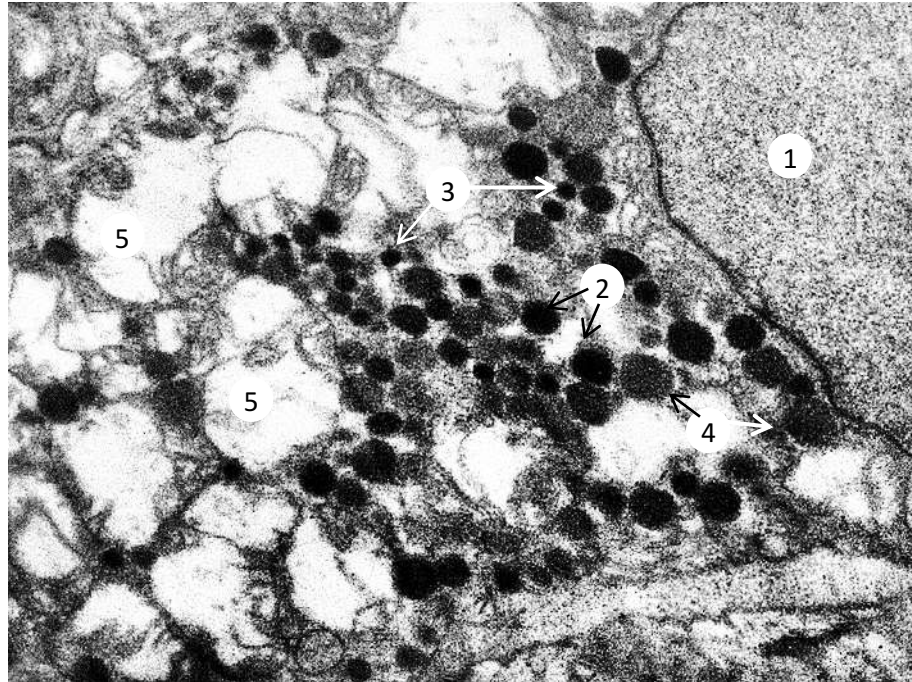
В ендотеліоцитах, які вистилають гемокапіляри, добре структурована ядровмісна, органовмісна та маргінальна зони. Ядро, як правило, овально-видовженої форми з гладкою каріолемою. Люмінальна частина плазмолемі клітини рівна, з рідкими мікрівиростами. В маргінальній зоні наявні мікропіноцитозні везикули. Поодинокі тонкі пучки колагенових волокон знаходились навколо гемокапілярів.

У ранньому посткомпресійному періоді СТС через 1 добу дослідження виявляли гетерогенні зміни органел ендокринних кардіоміоцитів (рис. 3.9).

Привертало увагу різке збільшення чисельності секреторних гранул, серед яких переважали зрілі та дифундуєчі типи, які великими групами локалізувались в парануклеарній зоні (рис. 3.9), а також між мітохондріями, міофібрилами та біля ендотеліоцитів гемокапілярів.

Ядра міоендокриноцитів зберігали округлу форму, каріолема яких

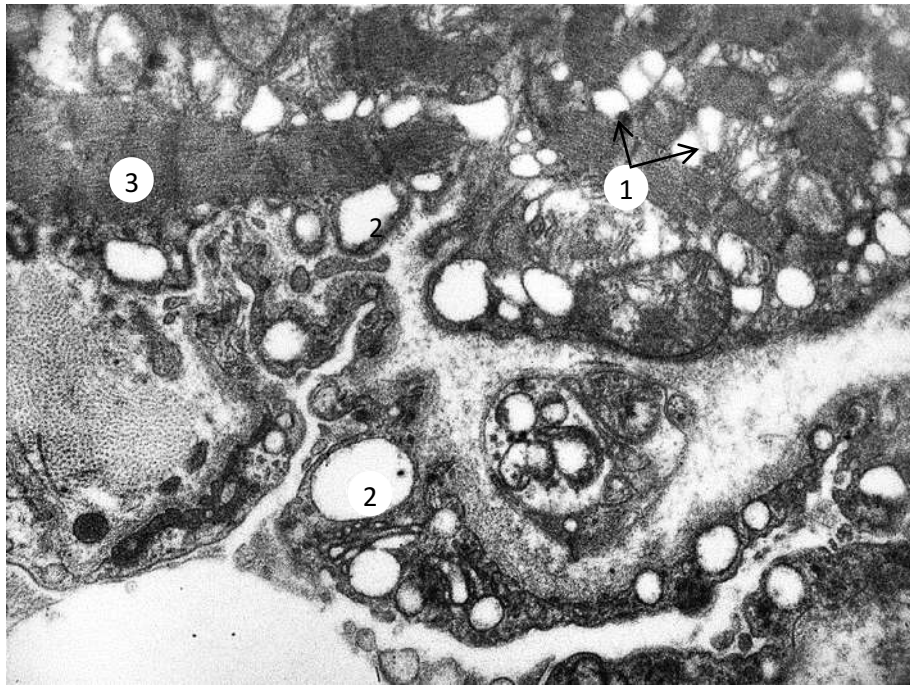
утворювала чисельні інвагінації різної глибини. В каріоплазмі переважав еухроматин, гетерохроматин дрібними грудками лягав вздовж внутрішнього листка каріолеми, ядерце невелике щільної будови знаходилось в центрі каріоплазми. Чітко контурувались ядерні пори.



Умовні позначки: 1 – ядро, 2 – зрілі секреторні гранули, 3 – молоді секреторні гранули, 4 – дифундуючі секреторні гранули, 5 – мітохондрії.

Рисунок 3.9 – Фрагмент міоцита правого вухка серця інтактного щура через 1 добу у ранньому посткомпресійному періоді СТС. Електронна мікрофотографія. Збільшення: x 22000

Більшість міофібрил зберігали паралельну орієнтацію. Проте, виявляли міофібрили з нерівномірними саркомерами та порушенням їх впорядкованого розташування за контрактурним типом, що проявлялось зближенням анізотропних дисків і вкороченням саркомерів. Канальці ендоплазматичного ретикулуму різко розширені, вакуолізовані, в окремих ділянках фрагментовані. Структурні компоненти пластинчастого комплексу значно гіперплазовані, а його вакуолі та цистерни виявлялись не тільки біля ядра, а між міофібрилами та під сарколемою (рис. 3.10).



Умовні позначки: 1 – гіпертрофовані та вакуолізовані структурні компоненти комплексу Гольджі, 2 – вакуолізовані мітохондрії, 3 – міофібрили.

Рисунок 3.10– Фрагмент міоцита правого вушка серця щура через 1 добу у ранньому посткомпресійному періоді СТС. Електронна мікрофотографія.

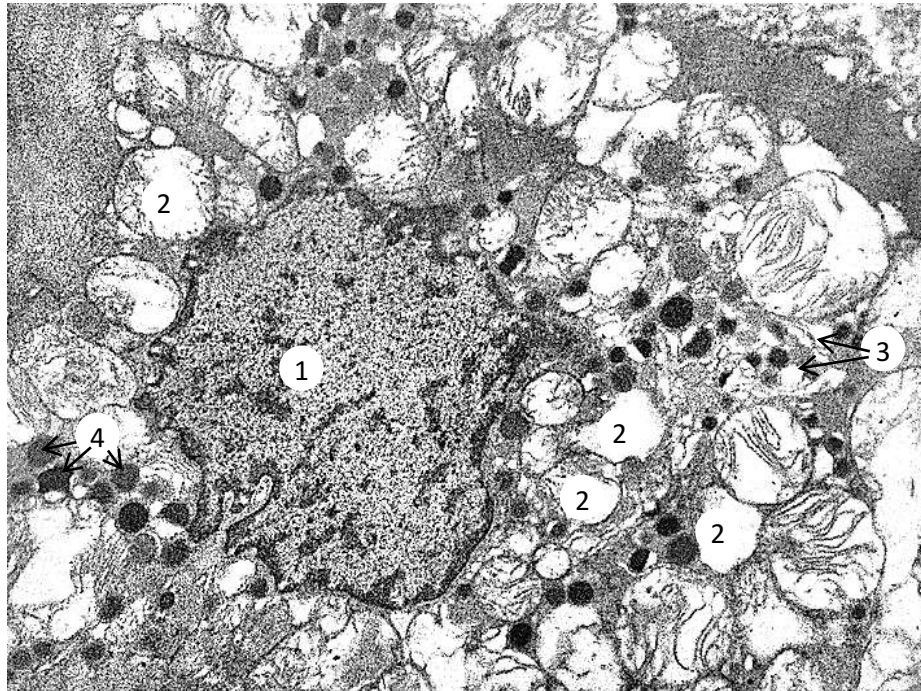
Збільшення: $\times 14000$

Виражених деструктивних змін зазнавав енергетичний апарат клітини. Зміни структури мітохондрій навіть в межах однієї клітини були гетероморфні. Більшість із них мали різко просвітлений матрикс із редукованими кристами, окремі перетворювались у великі світлі вакуолі без крист, обмежені зовнішньою елементарною мембраною (рис. 3.11).

В частині органел різко просвітлений матрикс був локально із зруйнованими кристами і лише поодинокі мітохондрії зберігали типову будову. Як правило, мітохондрії розміщувались групами тісно прилягаючи одна до одної (рис. 3.11), що свідчить про наявність адаптивної морфологічної реакції на компресійний стрес та проявлялося гіперплазією енергетичного апарату клітини.

Поодинокі мітохондрії утворювали мієліноподібні структури, що є морфологічним проявом зростання активності ПОЛ і підтверджується даними

біохімічного дослідження продуктів тіобарбітурової кислоти, а саме значним зростанням в сироватці крові концентрації дієвих кон'югат та малонового діальдегіду.



Умовні позначки: 1 – ядро, 2 – вакуолізовані мітохондрії, 3 – вакуолізовані структури комплексу Гольджі, 4 – секреторні гранули.

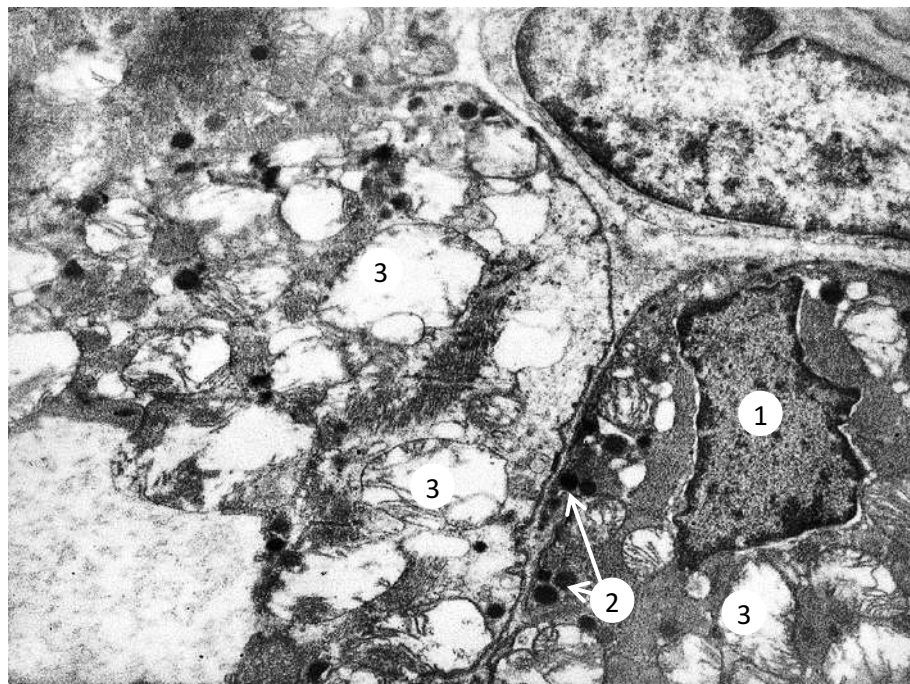
Рисунок 3.11 – Фрагмент міоцита правого вухка серця щура через 1 добу у ранньому посткомпресійному періоді СТС. Електронна мікрофотографія.

Збільшення: x 12000

Виявляли помірний набряк цитоплазми по периферії клітини, а також розширені міжклітинні простори та порушення структури вставних дисків за рахунок набряку.

Зустрічались окремі міоендокринні КМЦ з ядрами неправильної форми, які локалізувались на периферії цитоплазми і мали плямистий рисунок за рахунок збільшення різної величини грудок гетерохроматину як вздовж внутрішнього листка каріолеми, так і в середині еухроматину. Контури таких ядер порізані внаслідок різної глибини частих інвагінацій.

Перинуклеарний простір помірно розширений із великою кількістю ядерних пор. Секреторні гранули в описаних клітинах невеликими групами локалізуються впритул до цитолемі міоендокриноцита, а поодинокі зерна залягають між мітохондріями. Останні значно збільшені за рахунок набряку, а їх матрикс різко просвітлений із повною деструкцією крист. Більшість мітохондрій нагадують великі світлі вакуолі, обмежені елементарною мембраною (рис. 3.12).



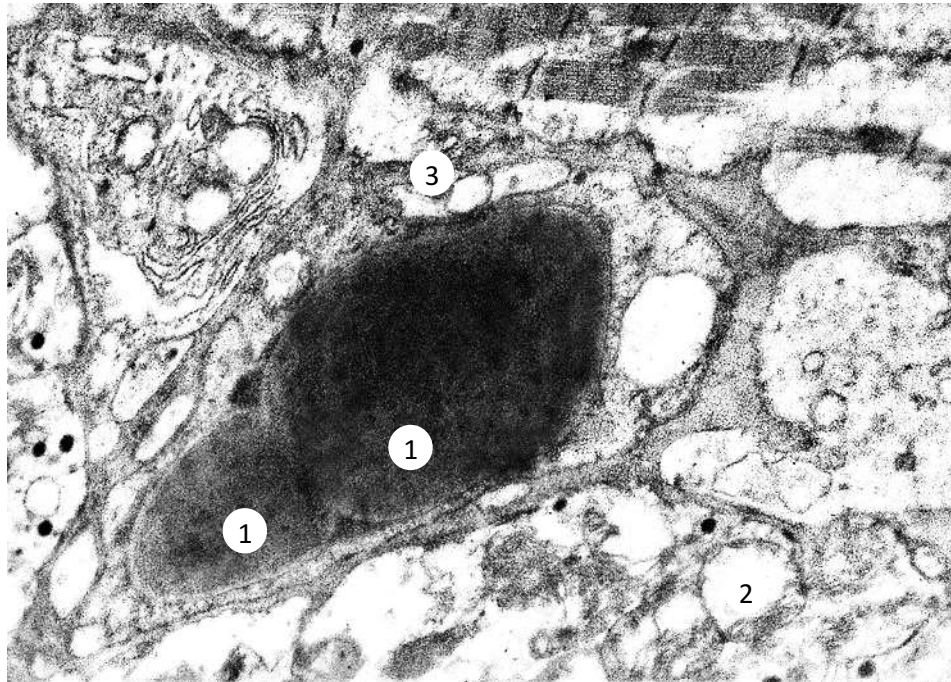
Умовні позначки: 1 – ядро, 2 – секреторні гранули під цитолемою, 3 – вакуолізовані мітохондрії.

Рисунок 3.12 – Фрагмент міоцита правого вушка серця щура через 1 добу у ранньому посткомпресійному періоді СТС. Електронна мікрофотографія.

Збільшення: x 12000

Субмікроскопічне дослідження вушок серця експериментальних тварин через 1 добу у ранньому посткомпресійному періоді СТС показало також суттєві зміни з боку гемокапілярів. Частіше їх просвіт був звуженим і заповнений еритроцитами (рис. 3.13). В ендотеліальних клітинах виявляли різного ступеня деструктивні зміни, які проявлялись в ядрах маргінацією

хроматину, вираженою звивистістю каріолеми. В просвітленій цитоплазмі ендотеліоцитів знаходились деструктивно змінені органели і більшість мітохондрій мали різко просвітлений матрикс із значно редукованими кристами, окремі із них перетворювались на світлі вакуолі (рис. 3.13). Поодинокі каналці ендоплазматичної сітки і структурні компоненти комплексу Гольджі були різко розширеними та фрагментованими. Базальна мембрана ендотелію капілярів потовщена. Маргінальна зона ендотеліоцитів була набряклою та заповнена дрібними піноцитозними міхурцями. В міжклітинних просторах частіше, ніж у інтактних тварин виявляли пучки колагенових волокон.



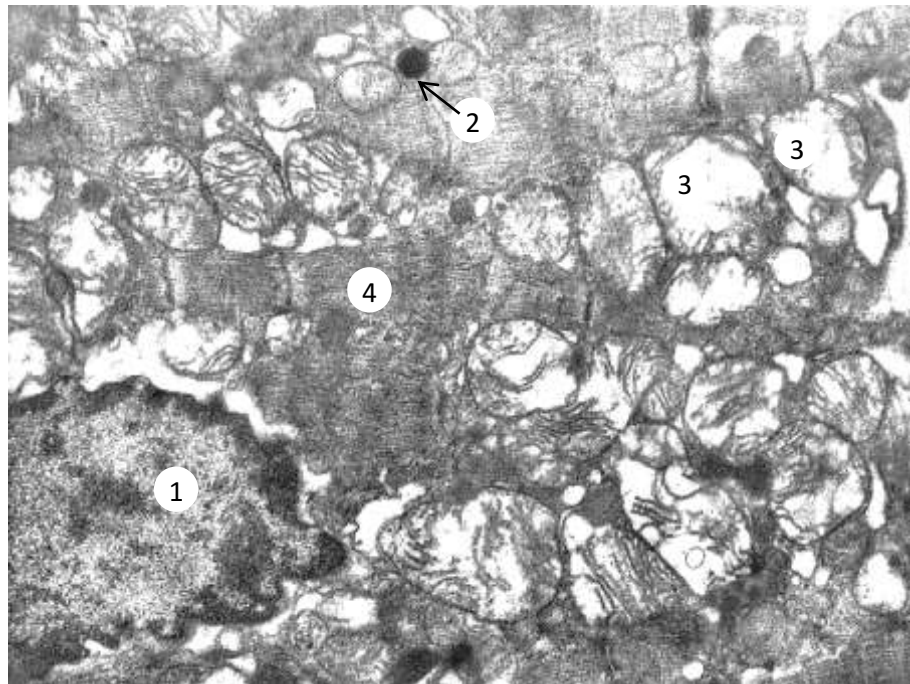
Умовні позначки: 1 – еритроцит, 2 – мітохондрії, 3 – мікропіноцитозні міхурці.

Рисунок 3.13 – Фрагмент міоцита правого вушка серця щура через 1 добу у ранньому посткомпресійному періоді СТС. Електронна мікрофотографія.

Збільшення: x 11000

Електронномікроскопічні дослідження вусок серця експериментальних тварин через 3 доби у ранньому посткомпресійному періоді СТС показали

наростання деструктивних змін в ядрах, енергетичному, скоротливому та секреторному апаратах міоендокриноцитів, обумовлених порушеннями кровоплину та гематоцелюлярного бар'єру. Так, у експериментальних щурів у вушках серця спостерігали різке зменшення усіх типів секреторних гранул проти попереднього терміну дослідження. Необхідно зазначити, що серед гранул виявляли зрілі, які локалізувались між мітохондріями та міофібрилами міоендокриноцитів, рідко зустрічались молоді та дифундуючі секреторні гранули (рис. 3.14). Субмікроскопічні зміни в ядрах інкреторних КМЦ характеризувались наростанням вмісту гетерохроматину, який крупними грудками лягав не тільки вздовж внутрішнього листка каріолеми, а по всій нуклеоплазмі, що створювало її плямистий рисунок і свідчило про розвиток каріопікнозу.

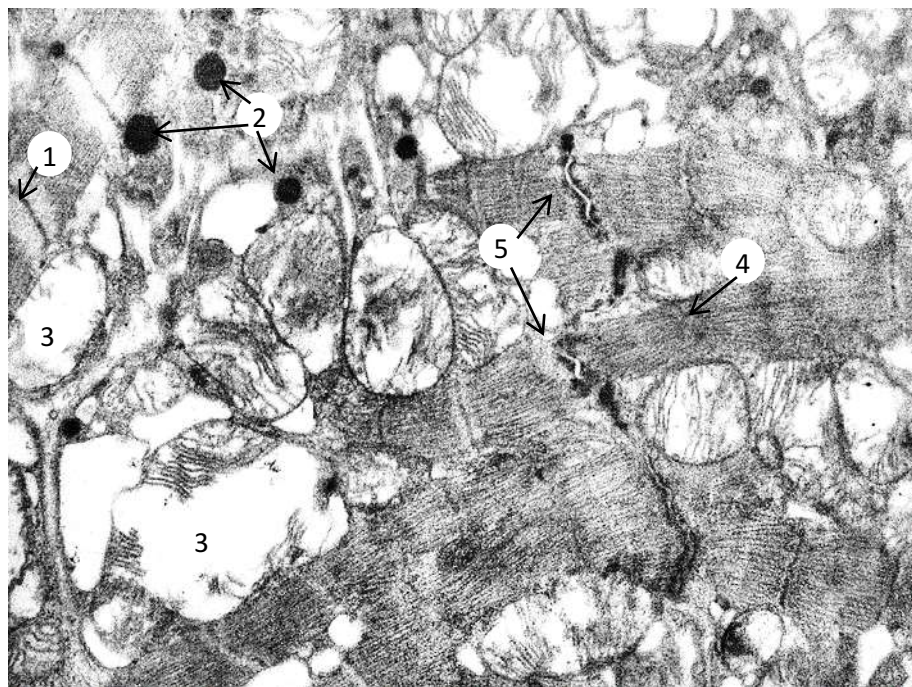


Умовні позначки: 1 – ядро з хвилястими контурами та грудками гетерохроматину в нуклеоплазмі, 2 – поодинокі секреторні гранули, 3 – вакуолізація мітохондрій, 4 – контрактури міофібрил.

Рисунок 3.14 – Фрагмент міоцита правого вушка серця щура через 3 доби у ранньому посткомпресійному періоді СТС. Електронна мікрофотографія.

Збільшення: x 14000

Контури ядер були хвилястими внаслідок частих, але неглибоких інвагінацій, ядерця зустрічались рідко. Виявляли вузькі зони набряку навколо ядер клітин (рис. 3.14). Деструктивні зміни енергетичного апарату були більш глибокими проти попереднього терміну дослідження. Більшість мітохондрій великі з різко просвітленим матриксом внаслідок набряку із вкороченими, або повністю зруйнованими кристами, в окремих із них виявляли деструкцію зовнішньої мембрани (рис. 3.15). Значні деструктивні зміни мали місце і в скоротливому апараті інкреторних КМЦ. Для міофібрил характерним було їх перескорочення, що поєднувалось із розволокненням, гомогенізацією і частковим їх лізисом. Вставні диски в окремих ділянках були зруйновані, а в інших – дещо потовщеними електроннощільними міжклітинними контактами (рис. 3.15).



Умовні позначки: 1 – вставний диск, 2 – секреторні гранули, 3 – вакуолізовані мітохондрії, 4 – контрактири міофібрил, 5 – розширені вставні диски.

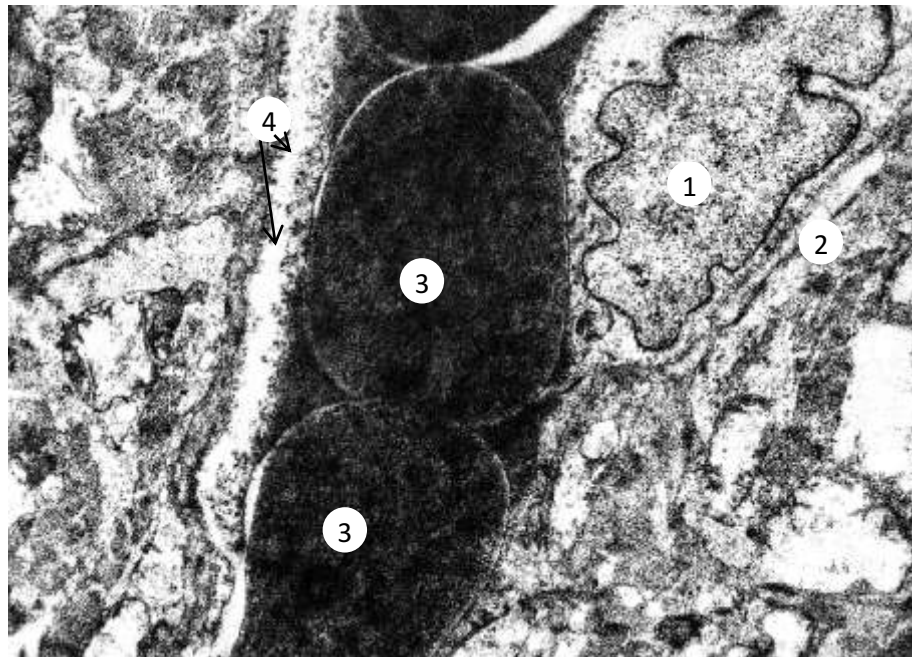
Рисунок 3.15 – Фрагмент міоцита правого вухка серця щура через 3 доби у ранньому посткомпресійному періоді СТС. Електронна мікрофотографія.

Збільшення: x 16000

В саркоплазмі міоендокринних клітин контурувалися різко розширені місцями фрагментовані та вакуолізовані каналці ендоплазматичного

ретикулуму. Виявляли виражену гіперплазію вакуолей, каналців та цистерн комплексу Гольджі, структурні компоненти якого знаходились не тільки в парануклеарній зоні, а між міофібрилами та під сарколемою.

Через 3 доби експерименту констатували суттєві зміни з боку ГМЦР кардіоміоцитів вушок серця піддослідних тварин. Субмікроскопічно виявляли агрегацію еритроцитів у просвіті гемокапілярів, що свідчило про порушення реологічних властивостей крові по типу сладж-феномена (рис. 3.16). Базальна мембрана гемокапілярів була значно потовщена за рахунок набряку з ділянками розщеплення та інвагінації люменальної поверхні, біля якої виявляли багато мікропіноцитозних везикул (рис. 3.16).



Умовні позначки: 1 – ядро ендотеліоцита, 2 – базальна мембрана гемокапіляра, 3 – еритроцити, 4 – піноцитозні міхурці.

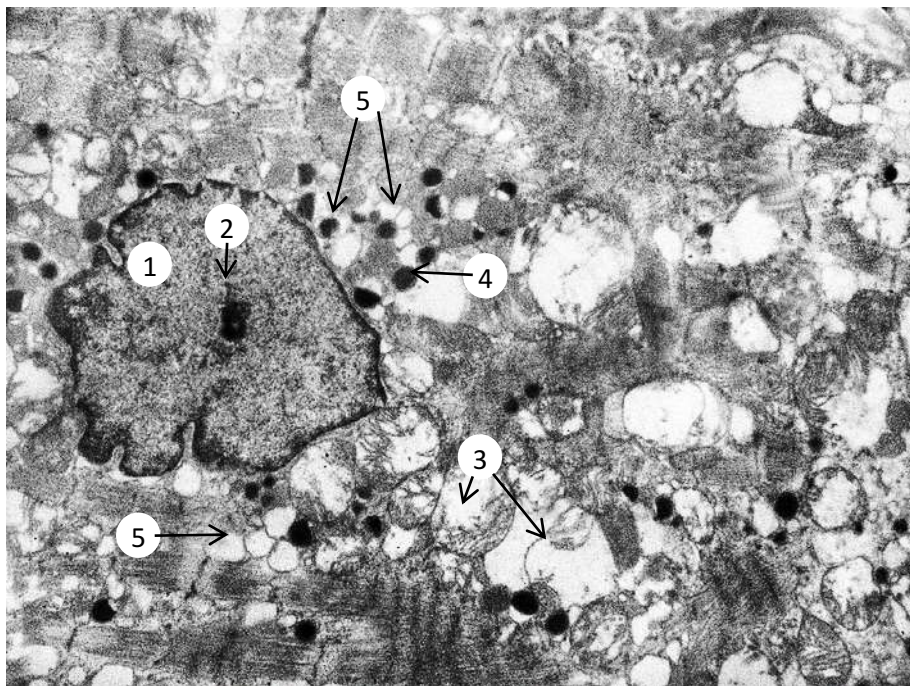
Рисунок 3.16 – Фрагмент міоцита правого вушка серця щура через 3 доби у ранньому посткомпресійному періоді СТС. Електронна мікрофотографія.

Збільшення: x 14000

В більшості ендотеліоцитів ядра неправильної форми за рахунок численних інвагінацій різної глибини. В нуклеоплазмі домінував еухроматин, дрібні зерна гетерохроматину рівномірно розміщувались по всій каріоплазмі.

Ядерця, як правило, відсутні. В просвітленій цитоплазмі ендотеліоцитів виявляли деструктивно змінені та вакуолізовані мітохондрії. Канальці ендоплазматичного ретикулуму та комплексу Гольджі розширені, вакуолізовані та фрагментовані. Перикапілярний простір значно розширений.

Через 7 діб дослідження у проміжному посткомпресійному періоді СТС субмікроскопічні зміни деструктивного характеру виявляли в усіх структурних компонентах ендокринних кардіоміоцитів вухок серця експериментальних тварин (рис. 3.17).



Умовні позначки: 1 – ядро з неглибокими інвагінаціями каріолеми, 2 – ядерце компакної структури з локалізацією у центрі, 3 – деструкція та вакуолізація мітохондрій, 4 – секреторні гранули, 5 – гіперплазія і гіпертрофія пластинчастого комплексу.

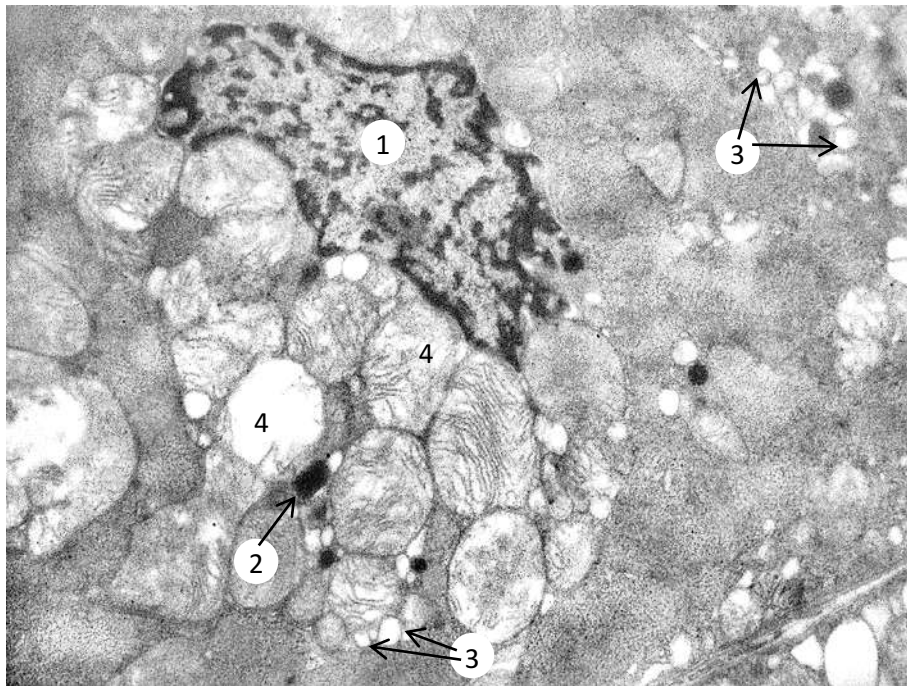
Рисунок 3.17 – Фрагмент міоцита правого вухка серця щура через 7 діб у проміжному посткомпресійному періоді СТС. Електронна мікрофотографія.

Збільшення: x 12000

Так, у секреторному апараті більшості КМЦ, як і в попередній термін спостереження, констатували зменшення вмісту секреторних гранул проти інтактних тварин. Серед гранул домінували молоді, зрілі – були поодинокі. Для

секреторних гранул було властиве дифузне розташування, скупчення групами не спостерігалось. Секреторні гранули локалізувалися переважно між мітохондріями, міофібрилами та під сарколемою.

Часто молоді гранули виявляли у вакуолізованих цистернах комплексу Гольджі. Структурно-функціональні зміни ядер КМЦ вушок серця полягали в наростанні маси гетерохроматину, який грудками різної величини лягав не тільки вздовж внутрішнього листка каріолеми, а дифузно по всій каріоплазмі, формуючи плямистий рисунок ядра, що свідчило про початок каріопікнозу. Каріолема мала інвагінації різної глибини, що зумовлюють порізаність контурів ядра. Ядерце, як правило, відсутнє. Перинуклеарний простір вузький, небагато ядерних пор (рис. 3.18).



Умовні позначки: 1 – ядро, 2 – секреторні гранули, 3 – вакуолізовані цистерни комплексу Гольджі, 4 – мітохондрії.

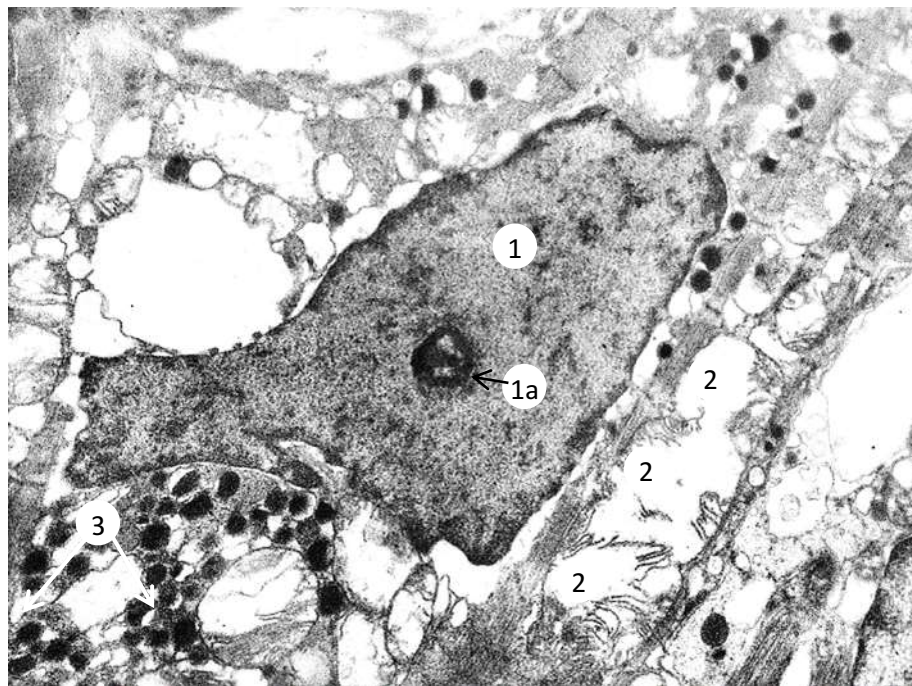
Рисунок 3.18 – Фрагмент міоцита правого вушка серця щура через 7 діб у проміжному посткомпресійному періоді СТС. Електронна мікрофотографія.

Збільшення: x 12000

У цей термін спостереження мали місце наростаючі деструктивні зміни скоротливого апарату міоендокриноцитів, що виражалось зонами

перескорочення міофібрил в поєднанні із розволокненням, гомогенізацією та лізисом міофіламентів. Деструкції підлягали саркомери в ділянці вставних дисків, внаслідок чого останні чітко не виявлялись.

Мітохондрії, як і в попередньому терміні дослідження, зазнавали глибоких руйнівних змін. Матрикс більшості мітохондрій різко просвітлений внаслідок набряку, кристи зруйновані. Такі мітохондрії мали вигляд світлих вакуолей різної величини. В окремих із них виявляли осміофільні, мієліноподібні структури (рис. 3.19).



Умовні позначки: 1 – ядро, 1a – ядерце, 2 – мітохондрії, 3 – секреторні гранули.

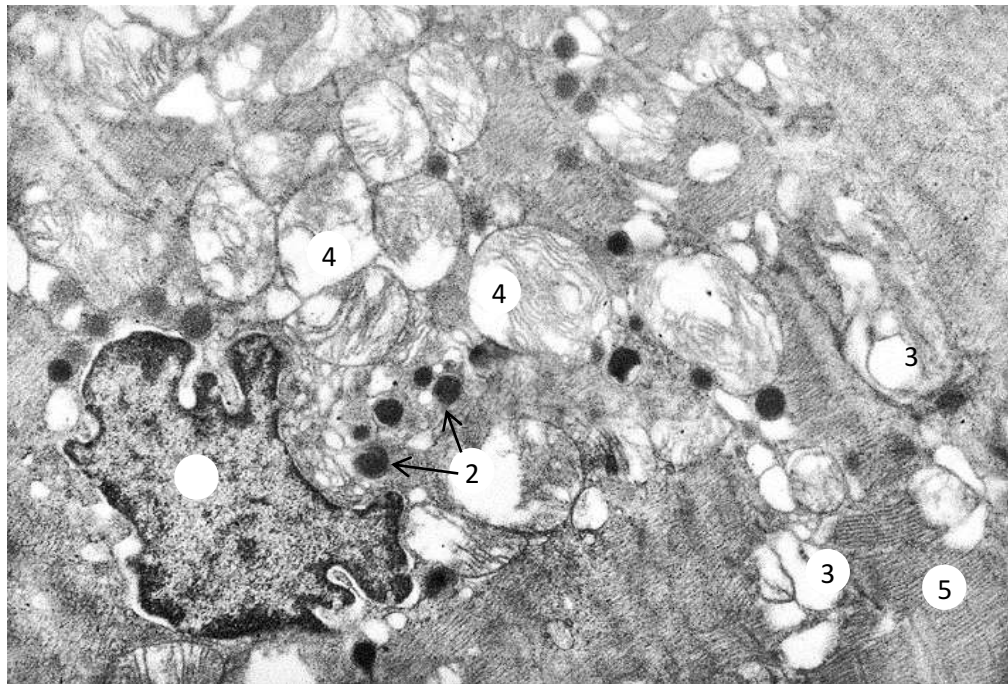
Рисунок 3.19 – Фрагмент міоцита правого вушка серця щура через 7 діб у проміжному посткомпресійному періоді СТС. Електронна мікрофотографія.

Збільшення: x 14000

Мала місце значна гіперплазія вакуолей і цистерн пластинчастого комплексу Гольджі, структурні компоненти якого знаходились не тільки парануклеарно, а між міофібрилами та під сарколемою. Константували різке розширення каналців ендоплазматичного ретикулуму, часто їх вакуолізацію і фрагментацію. Необхідно зазначити, що поряд з вищеописаними міоендокриноцитами, виявляли окремі клітини із збільшеним вмістом гранул.

Секреторні гранули локалізувались групами парануклеарно, між мітохондріями та міофібрилами.

Структурні компоненти комплексу Гольджі різко гіпертрофовані та вакуолізовані, виявляються не тільки біля ядра, а в різних ділянках цитоплазми клітини. У різко вакуолізованих цистернах пластинчастого комплексу знаходились секреторні гранули (рис. 3.20).



Умовні позначки: 1 – ядро, 2 – секреторні гранули, 3 – цистерни комплексу Гольджі, 4 – мітохондрії, 5 – контрактири міофібрил.

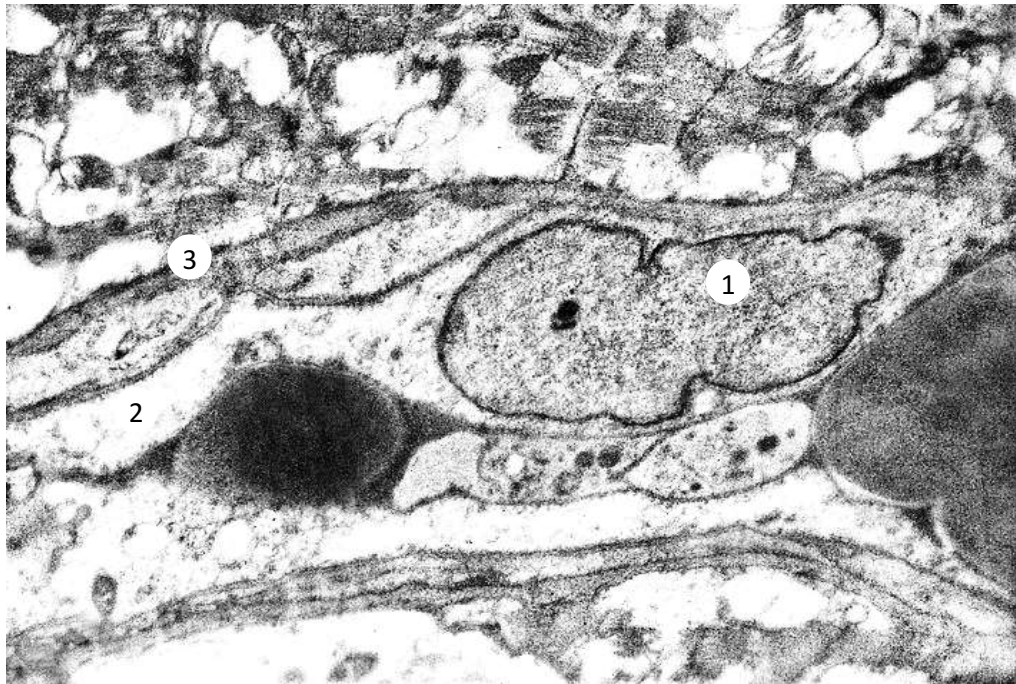
Рисунок 3.20 – Фрагмент міоцита правого вушка серця щура через 7 діб у проміжному посткомпресійному періоді СТС. Електронна мікрофотографія.

Збільшення: x 12000

Через 7 діб у посткомпресійному періоді СТС знаходили наростання структурних змін з боку ГМЦР ендокринних кардіоміоцитів вушок серця експериментальних тварин. Субмікроскопічно просвіти гемокапілярів мали звужені та розширені ділянки, виповнені форменими елементами крові. Цитоплазма ендотеліальних клітин як і в попередніх термінах спостереження

різко просвітлена за рахунок набряку, контури плазмолемі нерівні та поодинокі її впинання в просвіт капіляра.

Поодинокі мікропіноцитозні везикули локалізувались біля люмінальної поверхні, а чисельні – контурувались біля нерівномірно потовщеної базальної мембрани (рис. 3.21).



Умовні позначки: 1 – ядро, 2 – цитоплазма, 3 – колагенові волокна.

Рисунок 3.21 – Фрагмент міоцита правого вушка серця щура через 7 днів у проміжному посткомпресійному періоді СТС. Електронна мікрофотографія.

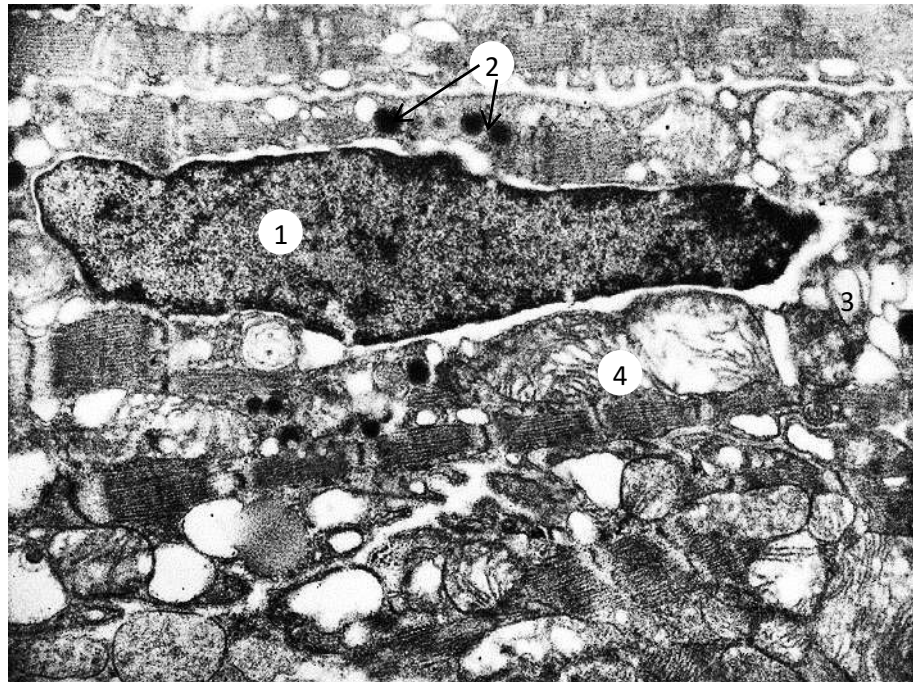
Збільшення: $\times 11000$

Ядра ендотеліоцитів округловидовженої форми з нерівними контурами за глибини рахунок різної інвагінацій каріолеми. В нуклеоплазмі домінує еухроматин, ядрце щільної структури, локалізоване в центрі ядра. Просвіт між листками каріолеми не візуалізується. Ядерні пори не контуруються. Цитоплазма ендотеліоцитів як і в попередніх термінах спостереження різко набрякла із деструктивно зміненими органелами.

Навколо гемокапілярів і в міжклітинному просторі виявляли пучки колагенових волокон. Такі зміни ГМЦР свідчать про порушення транскапілярних обмінних процесів.

Через 14 діб дослідження, у пізньому посткомпресійному періоді СТС електронномікроскопічно встановлено, що в секреторному апараті КМЦ знаходили всі типи гранул, які не впорядковано розташовувалися по всій просвітленій цитоплазмі. Зрілі зерна зустрічались частіше, порівняно з попередніми термінами дослідження.

У цей термін експерименту ядра набували округловидовженої форми з неглибокими частими інвагінаціями, вузьким перинуклеарним простором та чисельними ядерними порами. В нуклеоплазмі домінував еухроматин, гетерохроматин, який дуже вузькою смугою лягає вздовж внутрішнього листка каріолеми. Ядерця сітчастої структури ектоповані (рис. 3.22).



Умовні позначки: 1 – ядро, 2 – секреторні гранули, 3 – комплекс Гольджі, 4 – мітохондрії.

Рисунок 3.22 – Фрагмент міоцита правого вухка серця щура через 14 діб у пізньому посткомпресійному періоді СТС. Електронна мікрофотографія.

Збільшення: $\times 12000$

Наявність переважно еухроматину в нуклеоплазмі, чисельних ядерних пор та сітчастої структури ядерця свідчить про високу функціональну

активність ядра. В набряклій цитоплазмі міоендокриноцитів візуалізувалися фрагментовані та лізовані міофібрили, пошкодження окремих вставних дисків, місцями порушення впорядкованого розташування саркомерів. Зміни з боку енергетичного апарату були гетероморфні. В значній частині мітохондрій зберігались типові пристосувальні процеси, що проявлялись їх гіпертрофією.

Втрачалось впорядковане їх розташування між міофібрилами. Дрібніші округлі мітохондрії зберігали типову субмікроскопічну будову. У цитоплазмі ендокринних кардіоміоцитів вушок серця, як і в попередньому терміні дослідження виявляли деструкцію органел, які забезпечували їх секреторну функцію.

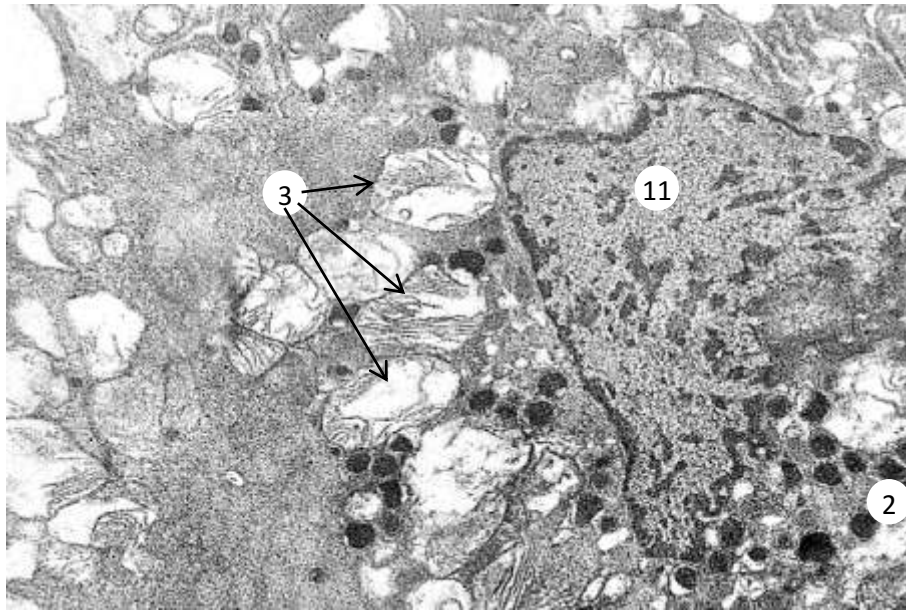
Канальці ендоплазматичної сітки вакуолізувалися та руйнувалися на окремі фрагменти. Структурні компоненти комплексу Гольджі різко розширені та вакуолізовані, в цистернах якого знаходились секреторні гранули. Крім описаних міоендокриноцитів у цей термін спостереження виявляли клітини з підвищеною секреторною активністю. Такі клітини мають округле ядро, в якому домінував еухроматин, чисельні дрібні мітохондрії із збереженими кристами та багато гранул, серед яких переважали зрілі форми (рис. 3.23).

Одночасно в ультраструктурі вушок серця експериментальних тварин на цьому терміні дослідження мало місце дифузне розростання колагенових волокон у стромі (рис. 3.24).

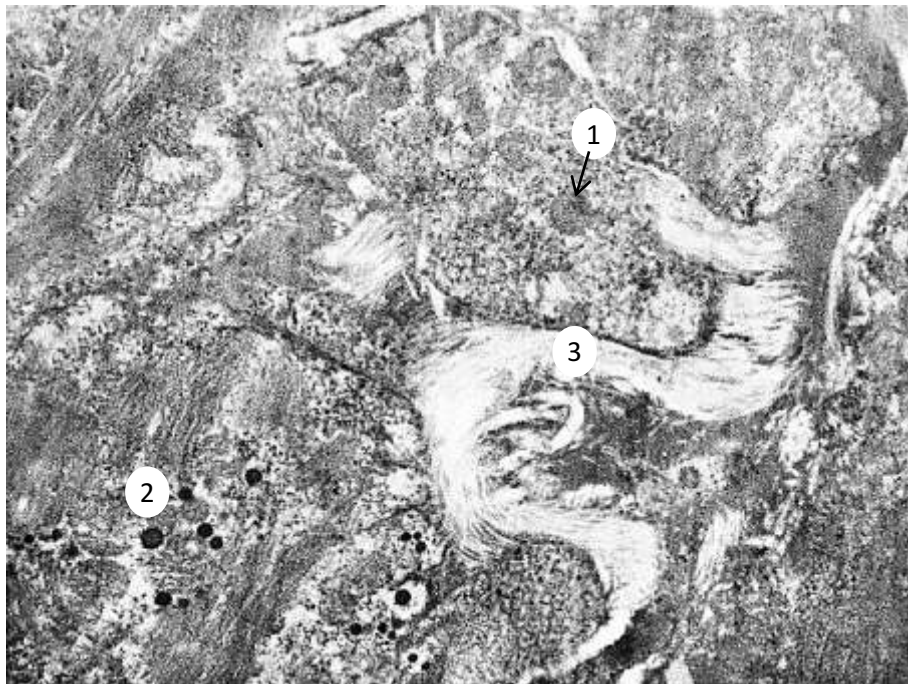
Субмікроскопічно виявляли деструктивні зміни структурних компонентів мікроциркуляторного русла вушок серця. Просвіти гемокапілярів були неоднаковими: ділянки розширення чергувались із звуженнями. Люмінальна та базальна ділянки цитоплазми ендотеліальних клітин містили невелику кількість піноцитозних міхурців. Зустрічались поодинокі випинання плазмолем в просвіт капіляра.

Ядра більшості ендотеліоцитів зберігали овальновидовжену форму із домінуванням еухроматину в нуклеоплазмі та гладкою каріолемою (рис. 3.25).

Цитоплазма була просвітлена за рахунок набряку. В більшості органел мали місце деструктивні зміни. Канальці ендоплазматичного ретикулуму були розширені та фрагментовані.

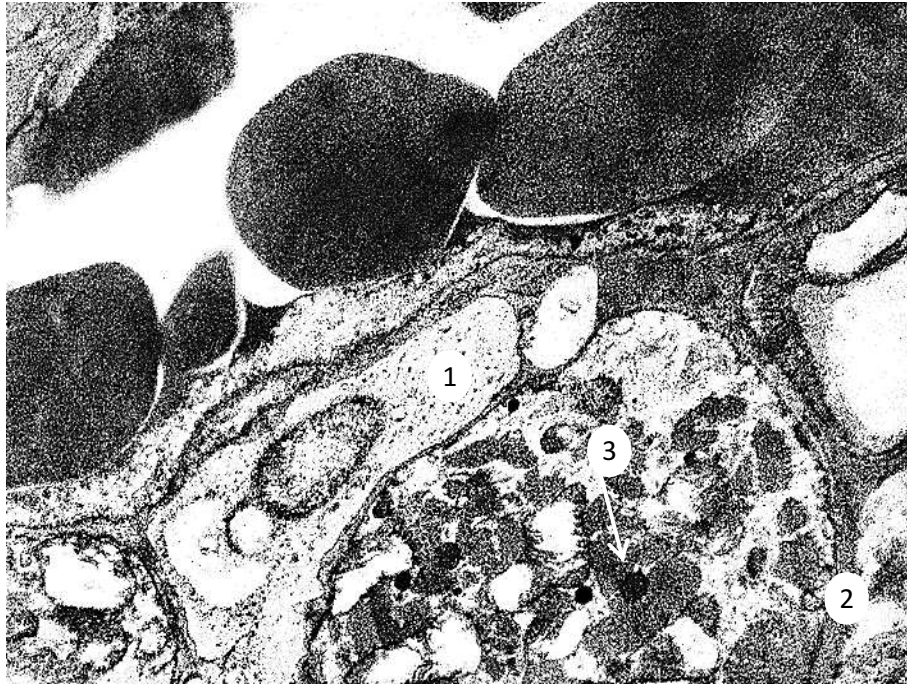


Умовні позначки: 1 – ядро, 2 – секреторні гранули, 3 – мітохондрії.
 Рисунок 3.23 – Фрагмент міоцита правого вухка серця щура через 14 діб у пізньому посткомпресійному періоді СТС. Електронна мікрофотографія.
 Збільшення: x 12000



Умовні позначки: 1 – дрібні мітохондрії, 2 – секреторні гранули, 3 – пучки колагенових волокон.

Рисунок 3.24 – Фрагмент міоцита правого вухка серця щура через 14 діб у пізньому посткомпресійному періоді СТС. Електронна мікрофотографія.
 Збільшення: x 12000



Умовні позначки: 1 – ендотеліоцит, 2 – пучки колагенових волокон, 3 – секреторні гранули.

Рисунок 3.25 – Фрагмент міоцита правого вушка серця щура через 14 діб у пізньому посткомпресійному періоді СТС. Електронна мікрофотографія.

Збільшення: x 11000

Деструкції зазнавали органи енергозабезпечення клітин. Більшість мітохондрій мали зруйновані кристи та просвітлений матрикс, а в окремих із них була пошкоджена зовнішня мембрана. Навколо гемокапілярів і в міжклітинному просторі виявляли пучки колгенових волокон.

Таким чином, проведені субмікроскопічні дослідження вушок серця експериментальних тварин свідчать про наявність ультраструктурної перебудови міоендокриноцитів та ГМЦР в посткомпресійному періоді СТС.

У ранньому посткомпресійному періоді (1-ша – 3-тя доби) СТС домінували деструктивні зміни з боку органел секреторного, ядерного, скоротливого та енергетичного апарату міоендокринних клітин та гемокапілярів, що відображалось гіперплазією секреторних гранул через 1 добу після декомпресії піддослідних щурів серед яких переважали зрілі та дифундуючі форми та значним зменшенням кількості секреторних гранул через

З доби дослідження, що можна вважати проявом гормональної реакції ендокринних кардіоміоцитів на стрес.

У проміжному (через 7 діб) та пізньому (через 14 діб) посткомпресійних періодах СТС розвивалися компенсаторно-приспосувальні процеси з боку ендокринних КМЦ, які характеризувалися тенденцією до відновлення ультраструктури цитоплазматичних органел та підвищенням їх секреторної діяльності, про що свідчило зростання кількості молодих та зрілих форм секреторних гранул і активацією процесів синтезу передсердного натрійуретичного пептиду.

3.4 Особливості вегетативної регуляції серцевого ритму у посткомпресійному періоді синдрому тривалого стиснення

Варіабельність серцевого ритму (ВСР) відображає адаптаційні можливості організму і забезпечуються взаємодією регуляторних систем, які здатні підтримувати гомеостаз та пристосування до зміни умов життєдіяльності. Математичний аналіз серцевого ритму дає змогу оцінити адаптаційні можливості організму на дію патологічних чинників, зміну зовнішнього та внутрішнього середовища, інших стресорних факторів. Перевагою цього методу дослідження є його неінвазивність, можливість оцінити стан центральної та автономної нервової системи, перевагу симпатичної чи парасимпатичної ланок регуляції серцевої діяльності до появи клінічних проявів [156, 157]. Постійна, стабільна робота серця для забезпечення кров'ю усіх без винятку органів беззаперечно є однією з найважливіших функцій в нашому організмі. Симпатичні впливи посилюють роботу серця, і відповідно мобілізують енергетичні процеси в міокарді, у той час, як парасимпатичні – сповільнюють, а також проявляють протекторні властивості на міокард, покращують енергетичне забезпечення клітин (включаючи позитивні місцеві метаболічні ефекти ацетилхоліну). Порушення балансу вегетативної регуляції в роботі серця, особливо в умовах підвищеного

навантаження, часто створює сприятливі умови для розвитку патологій органів, в тому числі і самого міокарда, сприяє розвитку негативних сценаріїв завершення останніх [158]. Слід відмітити, що існує багато факторів, що можуть змінити вегетативну регуляцію, а отже вони також можуть визначати характер розвитку патологічного процесу. Механічна травма, больовий шок, реперфузійна токсемія, плазмо- та крововтрату спричиняє стресорний вплив на регуляцію автономною нервовою системою (АНС) скоротливої функції серця. На даний час залишаються невивченими механізми регуляції з боку АНС в динаміці розвитку СТС. Для з'ясування зазначеної ланки патогенезу посткомпресійного періоду СТС було вирішено провести математичний аналіз серцевого ритму. Результати математичного аналізу варіабельності серцевого ритму у посткомпресійному періоді СТС представлені у таблиці 3.6.

Таблиця 3.6 – Математичний аналіз серцевого ритму лабораторних щурів у посткомпресійному періоді СТС, (n=8)

Показник	Інтактні тварини	Тривалість посткомпресійного періоду СТС			
		1 доба	3 доби	7 діб	14 діб
Мо, с	0,1418 ± 0,0023	0,1348 ± 0,0015*	0,1150 ± 0,0006***	0,1398 ± 0,0023	0,1363 ± 0,0016
АМо, %	30,0 ± 1,7	38,0 ± 1,8*	51,9 ± 1,9***	44,5 ± 1,8***	38,9 ± 1,9***
ΔХ, с	0,0041 ± 0,0001	0,0039 ± 0,0004	0,0023 ± 0,0002**	0,0028 ± 0,0004*	0,0038 ± 0,0005
ЧСС, уд/хв	423,1 ± 6,4	445,6 ± 5,1*	521,5 ± 2,9***	429,5 ± 7,1	441,0 ± 5,2
ІН, ум. од.	25904 ± 1765	40080 ± 6018	103817 ± 8020***	65716 ± 8930**	43473 ± 6774
ІВР, ум. од.	7,34 ± 0,50	10,78 ± 1,62	23,88 ± 1,86***	18,34 ± 2,43***	11,97 ± 1,99
ВПР, ум. од.	1,72 ± 0,04	2,09 ± 0,26	3,98 ± 0,25***	2,92 ± 0,34*	2,21 ± 0,31
ПАПР, ум. од.	0,221 ± 0,012	0,282 ± 0,014**	0,450 ± 0,016***	0,319 ± 0,015***	0,285 ± 0,014**
Примітка: * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001.					

Зміни показника M_o у посткомпресійному періоді СТС

M_o – показник, що характеризує найбільш вірогідний рівень функціонування синусового вузла. Зниження даної величини вказує на зменшення автономності його роботи, що провокується активацією впливів з боку автономної нервової системи (централізація регуляції) (рис. 3.26).

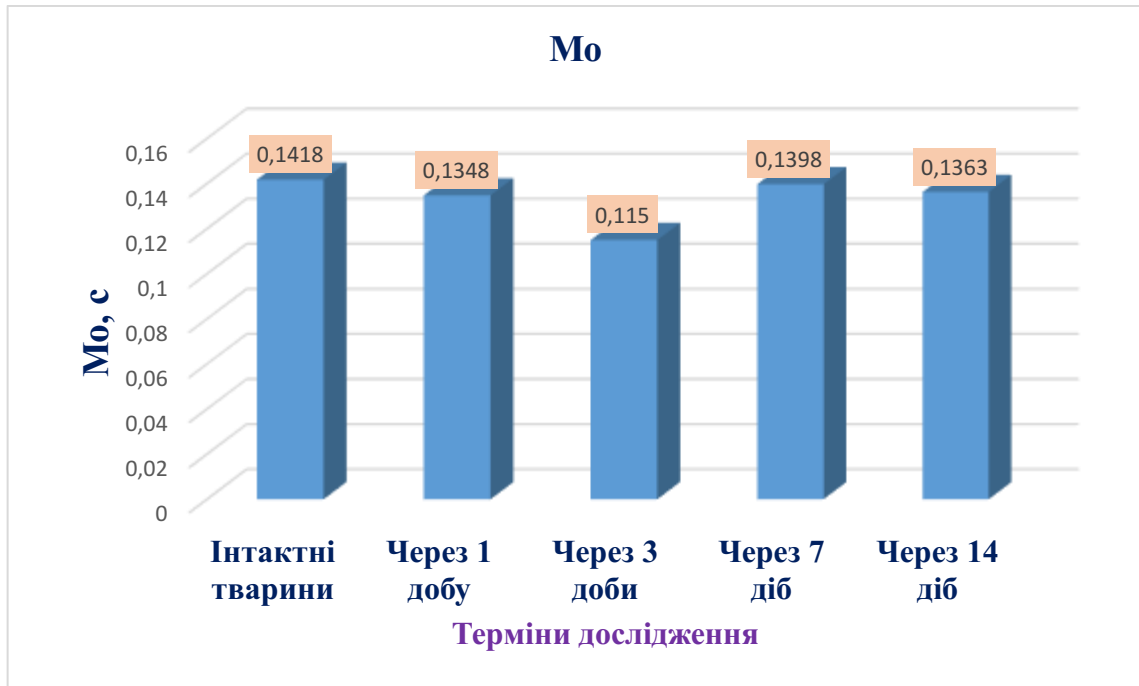


Рисунок 3.26 – Динаміка M_o у посткомпресійному періоді СТС

Моделювання СТС у експериментальних щурів супроводжувалося зниженням показника M_o . У ранньому посткомпресійному періоді СТС через 1 добу після декомпресії аналізований показник знизився достовірно на 5 % ($p < 0,05$), а через 3 доби – на 18,9 % ($p < 0,001$). До 7-ї та 14-ї доби M_o повернувся до вихідного рівня (відсутня достовірна відмінність порівняно із контрольними тваринами). Слід відмітити, що процес відновлення показника M_o спостерігався через 7 діб від початку експерименту, що відповідало проміжному посткомпресійному періоду СТС. В порівнянні з показником моди через 3 доби після декомпресії через 7 діб експерименту збільшення моди становило 21,5 %. Через 7 та 14 діб дослідження у проміжному та пізньому

посткомпресійних періодах СТС показник Мо у піддослідних та інтактних тварин статистично достовірно не відрізнялися.

Зміни показника АМо у посткомпресійному періоді синдрому тривалого стиснення

Зростання АМо відображає стабілізуючий (чи мобілізуючий) ефект централізації регуляції серцевим ритмом з допомогою саме симпатичної ланки автономної нервової системи та вказує на ступінь її активації (рис. 3.27).

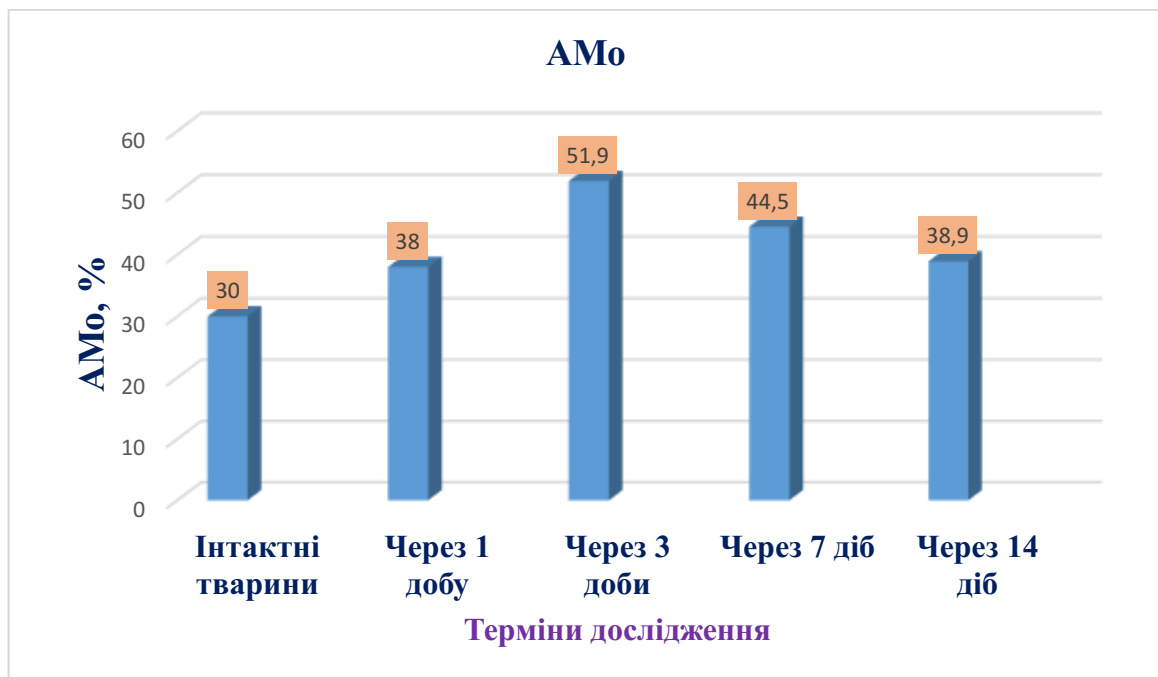


Рисунок 3.27 – Динаміка АМо у посткомпресійному періоді СТС

АМо в динаміці посткомпресійного періоду СТС у лабораторних щурів через 1 добу після декомпресії збільшилась на 26,7 % ($p < 0,01$). Зростання АМо продовжувалося і через 3 доби експерименту, коли даний показник збільшився у 1,7 раза ($p < 0,001$). Таким чином, через 3 доби дослідження у ранньому посткомпресійному періоді СТС показник АМо був найвищим, що вказувало на пік реакції автономної регуляції діяльності серця. В динаміці посткомпресійного періоду аналізований показник знижувався і через 7 діб експерименту він відрізнявся у 1,5 раза ($p < 0,001$) порівняно від аналогічного показника у контрольних тварин. До 14-ої доби експерименту АМо також продовжила зниження, але

до рівня показника у контрольних тварин даний показник не повернулася і залишилася вищою на 29,6 %, що було статистично достовірно ($p < 0,001$).

Особливості змін ΔX у посткомпресійному періоді СТС

ΔX в основному залежить від активності (тону) блукаючого нерва, тому збільшення цього показника вказує на зростання, а зниження – на зменшення активності парасимпатичної ланки автономної нервової системи (рис. 3.28).

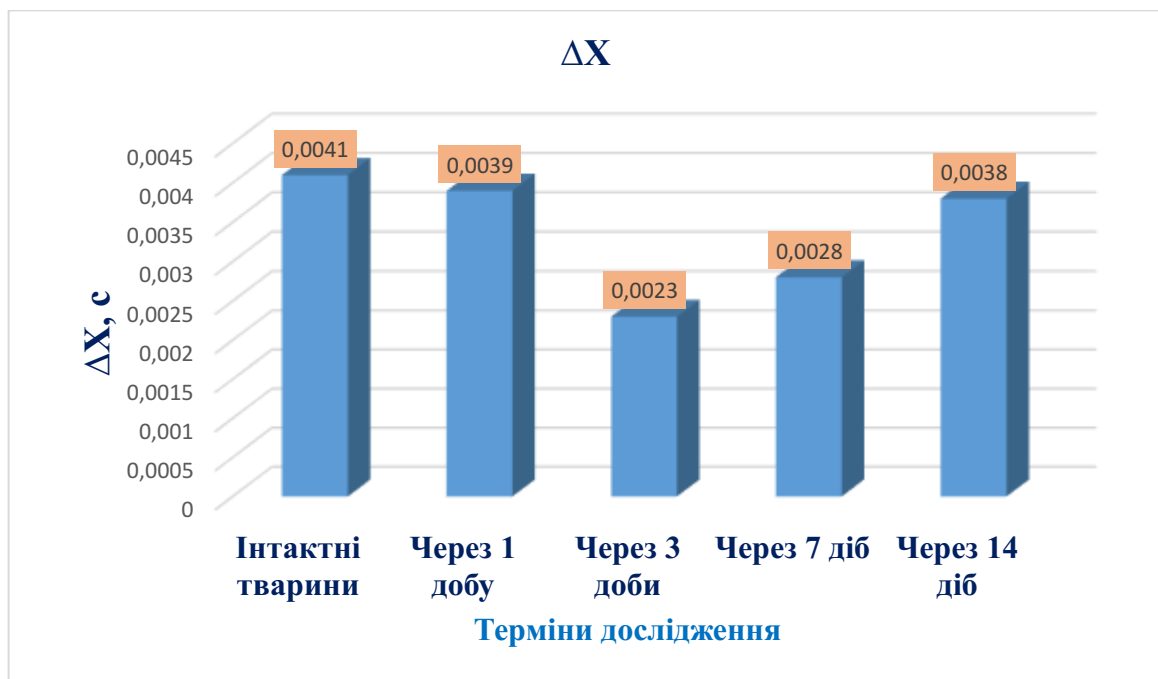


Рисунок 3.28 – Зміни ΔX у посткомпресійному періоді СТС

Показник ΔX через 1 добу після звільнення піддослідних тварин від стиснення був не суттєвим. Але вже через три добу від початку експерименту у ранньому посткомпресійному періоді СТС ΔX був у 1,8 раза ($p < 0,01$) нижчою від такої у інтактних тварин. Через 7 діб експериментального СТС показник ΔX був у 1,5 раза ($p < 0,05$) статистично достовірно нижчий проти контрольних тварин. Відновлення ВСР до рівня контрольних щурів відбулося через 14 діб дослідження у пізньому посткомпресійному періоді СТС.

Динаміка ЧСС у посткомпресійному періоді СТС

Оскільки ЧСС безпосередньо залежить від впливів симпатичної та парасимпатичної ланок автономної нервової системи, то аналіз її змін під час

розвитку посткомпресійного періоду СТС показує кінцевий інтегрований вплив обидвох ланок вегетативної регуляції на діяльність серця (рис. 3.29).

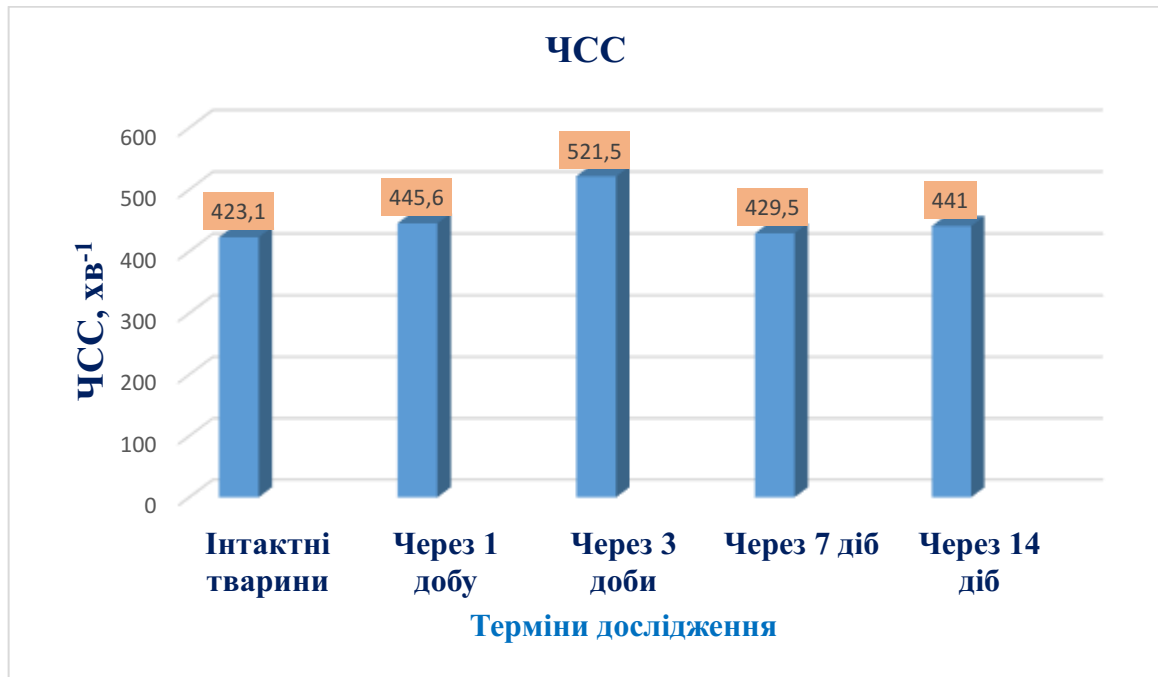


Рисунок 3.29 – ЧСС у посткомпресійному періоді СТС

Незначним, але статистично достовірним, було збільшення ЧСС на 5,3 % ($p < 0,05$) через 1 добу після початку експерименту. Через 3 доби дослідження реєстрували збільшенням ЧСС на 23,2 % ($p < 0,001$) проти контрольної групи. Через 7 та 14 діб у проміжному та пізньому посткомпресійних періодах СТС ЧСС у експериментальних тварин стабілізувалася та статистично достовірно не відрізнялася від аналогічного показника у інтактних щурів.

Динаміка ІН у посткомпресійному періоді СТС

Більш глибоку оцінку комплексних впливів на діяльність серця з боку центральної нервової системи дозволяє провести аналіз інтегральних показників (рис. 3.30).

ІН показує ступінь централізації регуляції серцевим ритмом. Він вважається одним з найбільш показових при комплексному аналізі. Це підтвердилось і в нашому експерименті. Через 1 добу дослідження показник ІН мав тенденцію до напруження регуляторних процесів, проте не дивлячись на

досить велику різницю абсолютних величин достовірних змін не було виявлено. Через 3 доби після початку дослідження у ранньому посткомпресійному періоді СТС аналізований показник зріс у 4 рази ($p < 0,001$).

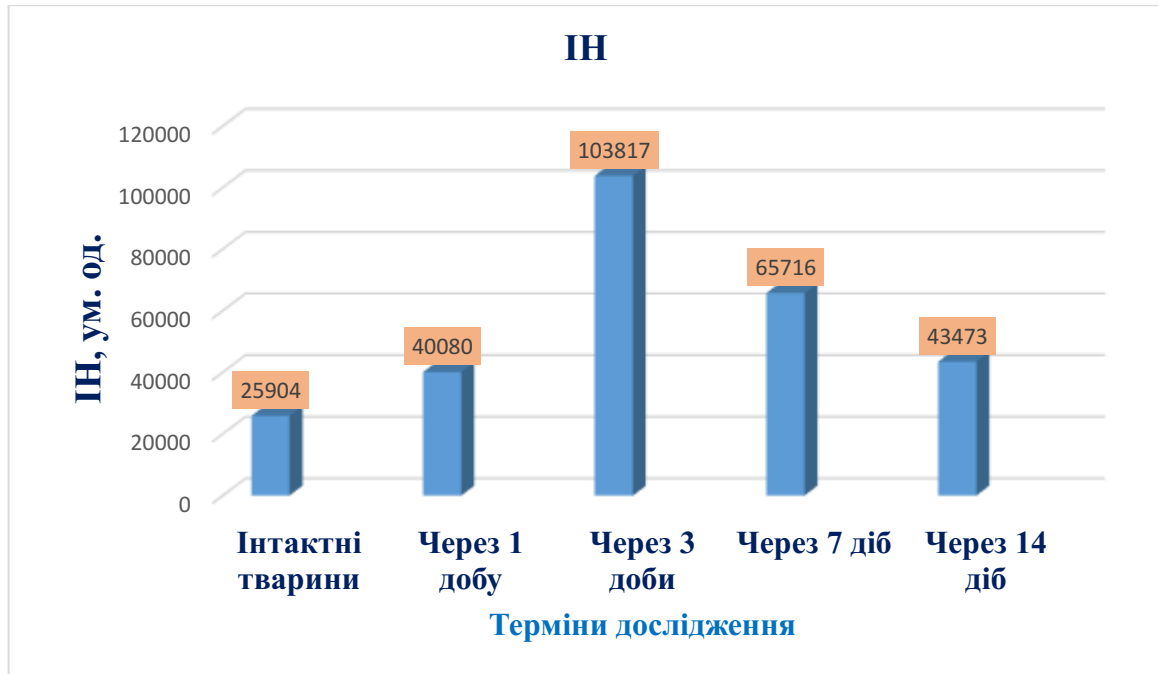


Рисунок 3.30 – Динаміка ІН у посткомпресійному періоді СТС

Через 7 та 14 днів експерименту ІН знижувався, однак, через 7 днів у проміжному посткомпресійному періоді він був все ще досить високим – в 2,5 рази ($p < 0,01$) вищим від аналогічного показника у контрольних щурів. Через 14 днів у пізньому посткомпресійному періоді СТС можна вважати, що показник ІН відновився, оскільки достовірної різниці між показником на цьому терміні експерименту та величиною ІН у інтактних тварин виявлено не було (незважаючи на все ще велику різницю у числових значеннях).

Динаміка ІВР у посткомпресійному періоді СТС

ІВР відображає співвідношення активності симпатичної та парасимпатичної ланок автономної нервової системи (рис. 3.31).

Динаміка ІВР нагадувала зміни ІН, проте зміни були менш виражені. Через добу після початку експерименту спостерігали лише тенденцію до зростання ІВР. Через 3 доби у ранньому посткомпресійному періоді СТС ІВР

зріс у 3,3 раза проти інтактних щурів, що було статистично достовірно ($p < 0,001$). Через 7 та 14 діб дослідження ІВР знижувався. Через 7 діб дослідження ІВР зменшився, проте все ще був у 2,5 раза ($p < 0,001$) вищим від такого у інтактних тварин. Через 14 діб дослідження показник ІВР відновився. Попри значну видиму відмінність у числових значеннях статистично достовірної відмінності між числовими значеннями на цьому терміні дослідження і у інтактних щурів не було.

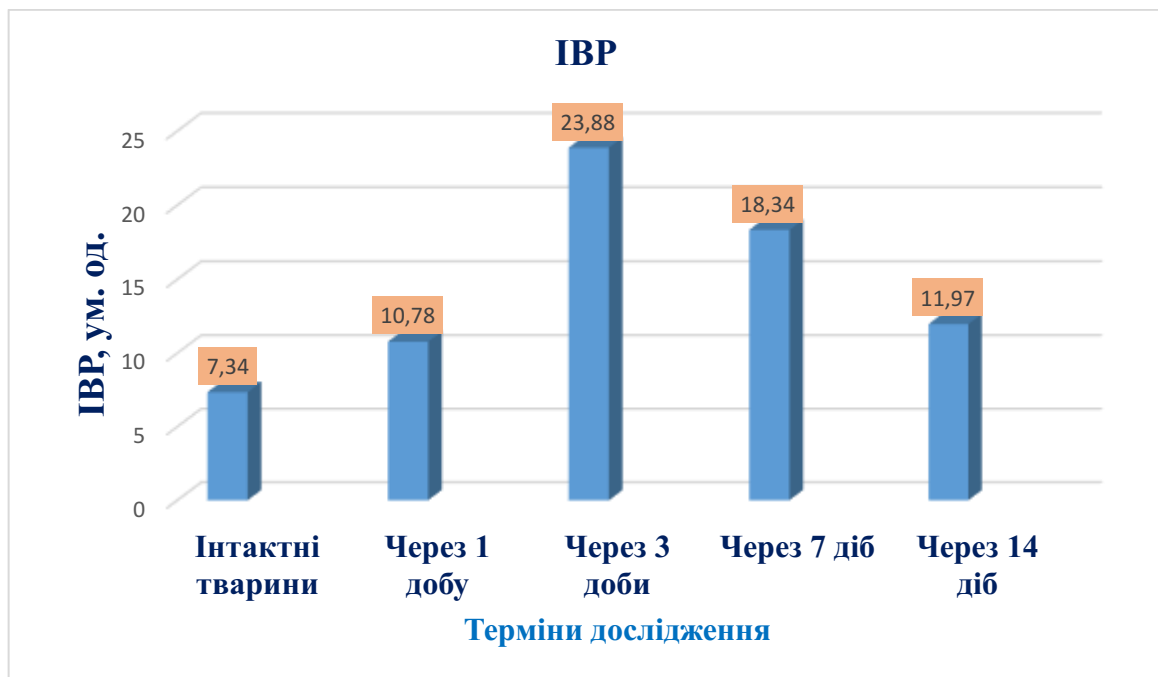


Рисунок 3.31 – Динаміка ІВР у посткомпресійному періоді СТС

Особливості змін ВПР у посткомпресійному періоді СТС

ВПР дозволяє оцінити активність автономного контуру регуляції. Зниження даного показника свідчить про активацію цього контуру і також показує на зміщення вегетативного балансу на користь переважання парасимпатичної ланки вегетативної регуляції серцевим ритмом (рис. 3.32).

Зміни ВПР нагадували зміни попередніх двох аналізованих показників – ІН та ІВР. Через добу від початку експерименту були відсутні суттєві зміни показника ВПР порівняно з інтактними тваринами. Через 3 доби у ранньому посткомпресійному періоді СТС ВПР статистично достовірно зріс у 2,3 раза

($p < 0,001$). Через 7 діб експерименту ВПР дещо знизився, але залишався вищим проти інтактних щурів у 1,7 раза ($p < 0,05$). Через 14 діб дослідження відбулось відновлення ВПР до рівня інтактних.

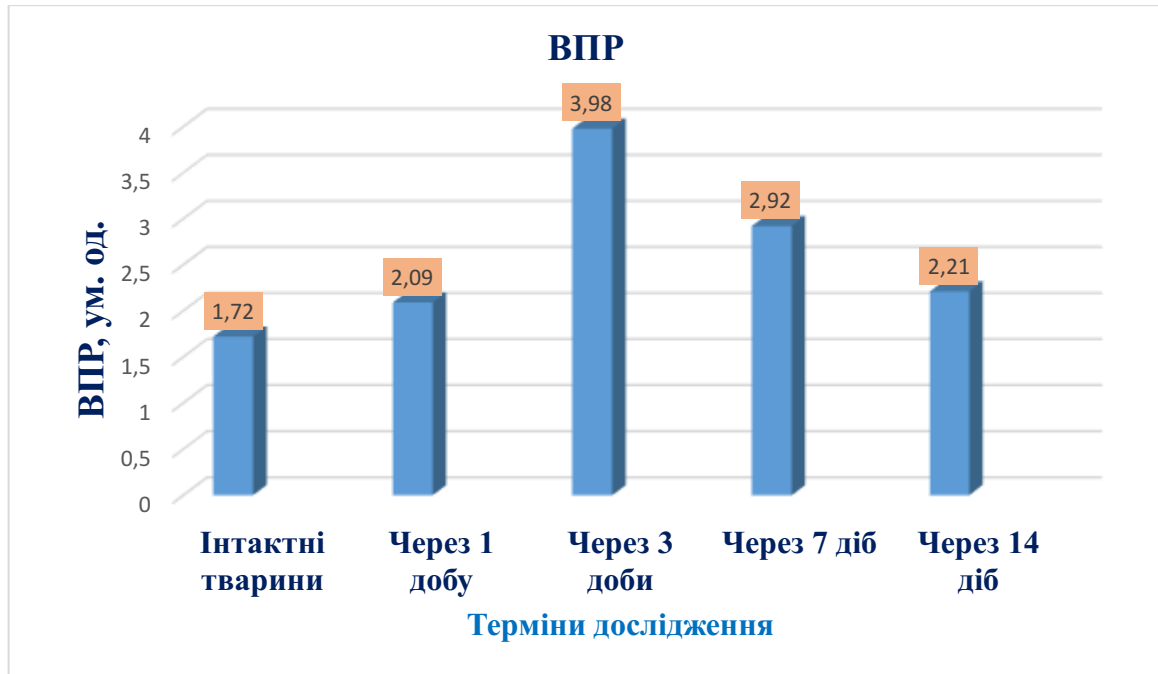


Рисунок 3.32 – Динаміка ВПР у посткомпресійному періоді СТС

Динаміка ПАПР в посткомпресійному періоді СТС

ПАПР відображає відповідність між активністю симпатичного відділу АНС і рівнем функціонування синусового вузла. Разом із аналізом ЧСС даний показник дозволяє виявити недостатню чи надмірну централізацію регуляції серцевим ритмом (рис. 3.33).

ПАПР через добу після стиснення правої тазової кінцівки збільшився на 33,3 % ($p < 0,01$). Через 3 доби після декомпресії наростання ПАПР зберігалось. В цей термін експерименту даний показник був в 2,1 раза ($p < 0,001$) вищим від аналогічного показника у інтактних щурів. Через 7 діб величина ПАПР знизилася, але була в 1,5 раза вищою ($p < 0,001$) порівняно з аналогічним показником у інтактних тварин. Через 14 діб після початку експерименту повного відновлення ПАПР не відбулось. Він залишався все ще на 34,7 % вищим ($p < 0,01$) проти контрольних тварин.

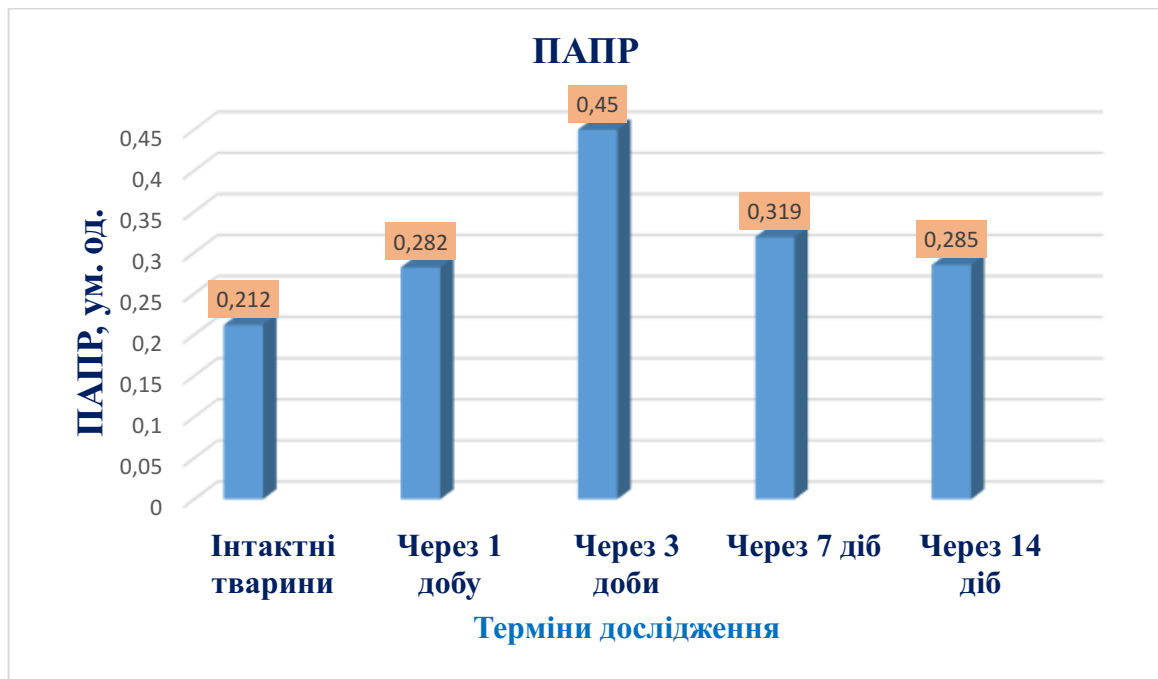


Рисунок 3.33 – Динаміка ПАПР в посткомпресійному періоді СТС

Таким чином, проаналізувавши показники математичного аналізу ВСР методом варіаційної кардіоінтервалометрії у посткомпресійному періоді СТС встановлено, що показник M_0 реагує достовірним зниженням лише на перших етапах після травми з максимумом реакції на третю добу у ранньому посткомпресійному періоді СТС, що свідчить про зростання адренергічного впливу на міокард по гуморальних каналах.

Значення A_{M_0} і ПАПР поступово зростають до третьої доби і далі знижуються, але і у пізньому посткомпресійному періоді СТС через 14 діб дослідження статистично достовірно залишаються вищими порівняно з такими у інтактних щурів, що говорить про зростання впливу симпатичної ланки АНС та адреналових впливів у ранньому посткомпресійному періоді СТС.

ΔX характеризується зниженням у посткомпресійному періоді СТС, реакція дещо запізнена (3-тя та 7-ма доби), коли ΔX зменшилася у 1,8 раза ($p < 0,01$) та у 1,5 раза ($p < 0,05$) відповідно проти інтактних тварин. Через 14 діб у пізньому посткомпресійному періоді константували повне відновлення цього показника. Це свідчить про зниження протекторного впливу на роботу серця парасимпатичної ланки вегетативної нервової системи та переважання

симпатичного відділу АНС у ранньому періоді після декомпресії з поступовим відновленням вегетативної рівноваги у пізньому посткомпресійному періоді.

ІН, ІВР та ВПР реагують абсолютно синхронно максимальним збільшенням через 3 доби дослідження у ранньому посткомпресійному періоді СТС з поступовим відновленням до 14-ї доби. Найпоказовішою була реакція ІН, а саме його збільшення в 4 рази ($p < 0,001$) через 3 доби експерименту у порівнянні з величиною ІН у інтактних тварин.

Враховуючи, що ЧСС суттєво відрізнялась від контрольної групи через три доби експерименту, найвище зростання ПАПР в цей період свідчить, що саме у цей період спостерігається максимальна невідповідність між функціонуванням синусового вузла та активністю симпатичної ланки автономної нервової системи. Цей період по суті є найкритичнішим для тварин через надмірну централізацію регуляції. Це підтверджується також максимальним зниженням через три доби показника M_0 та найпоказовішим зростанням у 4 рази ІН (максимальна централізація), зниженням ΔX та зростанням ВПР (зменшуються протекторні впливи парасимпатичної ланки), максимальним зростанням AM_0 , ІВР (максимальна активація симпатичної ланки).

Підсумовуючи отримані результати досліджень у даному розділі можна зробити такі висновки:

1. У посткомпресійному періоді СТС розвивається реперфузійний ендотоксикоз, що підтверджується суттєвим зростанням вмісту МСМ та ЕП з максимумом на третю добу, що відповідає ранньому посткомпресійному періоду СТС. Компресійний стрес за умов СТС призводить до активації ПОЛ маркером якого є максимальне зростання рівня ДК і МДА в сироватці крові та тканині серця через три доби після декомпресії експериментальних щурів з поступовим зниженням активності пероксидного окиснення ліпідів у проміжному та пізньому посткомпресійних періодах, що обумовлено активацією антиоксидантного захисту та стверджується максимальним зростанням активності каталази (сироватка крові та гомогенат серця),

супероксиддисмутази (гомогенат серця) та концентрації церулоплазміну (сироватка крові) в ранньому посткомпресійному періоді. У проміжному та пізньому посткомпресійних періодах має місце зниження активності ферментної ланки антиоксидантного захисту та концентрації церулоплазміну у сироватці крові піддослідних тварин.

2. Окрім реперфузійного ендотоксикозу в посткомпресійному періоді СТС експериментальні щури зазнавали стресорного впливу, який підтверджено суттєвим зростанням секреції кортизолу через 1 годину після декомпресії та його різким зниженням через 1 та 3 доби дослідження. Починаючи з 7 доби експерименту концентрація кортизолу у крові піддослідних щурів поступово відновлювалася. Структурні зміни надниркових залоз в ранньому посткомпресійному періоді СТС характеризувалися розладами кровообігу на рівні мікроциркуляторного русла, появою еритростазів та лейкостазів, набряком строми у поєднанні з дистрофічними змінами ендокриноцитів.

Через 7 діб експерименту структурні зміни відображали процеси стабілізації процесу адаптації: зменшувалися дисциркуляторні порушення і ровивався мікроаденоматоз ендокриноцитів клубочкової та пучкової зон. Через 14 діб у загальноструктурній картині переважали процеси виснаження адаптації, а саме на тлі зменшення дисциркуляторно – гіпертрофічних змін спостерігалася активація процесу колагеноутворення.

3. Субмікроскопічні дослідження вушок серця експериментальних тварин у ранньому посткомпресійному періоді (1-ша – 3-тя доби) СТС засвідчили розвиток деструктивних зміни з боку органел секреторного, ядерного, скоротливого та енергетичного апарату міоендокринних клітин та гемокапілярів, що відображалася гіперплазією секреторних гранул через 1 добу після декомпресії піддослідних щурів серед яких переважали зрілі та дифундуючі форми та значним зменшенням кількості секреторних гранул через 3 доби дослідження, що можна вважати проявом гормональної реакції ендокринних кардіоміоцитів на стрес.

У проміжному (через 7 діб) та пізньому (через 14 діб) посткомпресійних

періодах СТС розвивалися компенсаторно-приспосувальні процеси з боку ендокринних КМЦ, які характеризувалися тенденцією до відновлення ультраструктури цитоплазматичних органел та підвищенням їх секреторної діяльності, про що свідчило зростання кількості молодих та зрілих форм секреторних гранул і активацією процесів синтезу передсердного натрійуретичного пептиду.

4. Математичний аналіз варіабельності серцевого ритму методом варіаційної кардіоінтервалометрії показав, що у ранньому посткомпресійному періоді в регуляції скоротливої роботи серця переважає активація симпатичної ланки автономної нервової системи, а в проміжному та пізньому періодах відбувається поступове відновлення вегетативної рівноваги.

Матеріали цього розділу представлені в наукових публікаціях автора [159–167].

РОЗДІЛ 4

МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РЕМОДЕЛЮВАННЯ СЕРЦЯ У ПОСТКОМПРЕСІЙНОМУ ПЕРІОДІ СИНДРОМУ ТРИВАЛОГО СТИСНЕННЯ

4.1 Масометричні та планіметричні особливості ремоделювання серця у посткомпресійному періоді синдрому тривалого стиснення

Останнім часом з'ясовано, що СТС супроводжується суттєвими морфологічними та нейрогормональними змінами, які сприяють ремоделюванню серця. Під терміном «ремоделювання серця» розуміють комплекс динамічних структурно-компенсаторних змін товщини серцевого м'яза, розміру та форми камер серця, функціонального стану шлуночків [168].

Більшість вчених вважають ремоделювання серця патологічним процесом, проте за умов медикаментозного лікування чи контролю, він може мати і зворотній розвиток [169]. Проте донині дане твердження залишається предметом дискусії. Альтеративні зміни міокарда, які виникли за умов стресу та реперфузії, безперечно, у віддаленому періоді будуть підлягати репарації. Для підтвердження зазначеного гіпотетичного положення нами проведено вивчення масометричних і планіметричних особливостей ремоделювання шлуночків серця у посткомпресійному періоді СТС, особливо врахувавши те, що такі дослідження за даними проведеного аналізу літератури не проводилися.

При проведенні масометричних досліджень серця та його шлуночків (табл. 4.1) встановлено, що у інтактних тварин ЧМС становила 935,0 (933,5; 938,0) мг. Через 1 добу експерименту у посткомпресійному періоді СТС вона зросла до 946,5 (940,0; 950,0) мг, або на 1,22 % ($p < 0,01$). Через три доби дослідження у ранньому посткомпресійному періоді СТС тенденція до зростання ЧМС зберігалася і вона становила 967,5 (962,0; 978,0) мг, або зросла на 3,48 % ($p < 0,001$). Через 7 днів у проміжному посткомпресійному періоді СТС ЧМС зменшувалась і становила 955,0 (950,0; 959,5) мг, а через 14 днів у

пізньому посткомпресійному періоді тенденція до зниження ЧМС зберігалася і становила 947,5 (941,5; 954,5) мг. Треба зауважити, що показник ЧМС у проміжному та пізньому періоді посткомпресійного періоду СТС статистично достовірно відрізнялися від аналогічного показника у інтактних тварин на 2,14 та 1,34 % ($p < 0,001$).

Таблиця 4.1 – Масометричні показники шлуночків серця експериментальних щурів у посткомпресійному періоді СТС (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній квантилі), (n=12)

Показник	Інтактні тварини	Тривалість посткомпресійного періоду			
		1 доба	3 доби	7 діб	14 діб
ЧМС, мг	935,0 (933,5; 938,0)	946,5 ** (940,0; 950,0)	967,5 *** (962,0; 978,0)	955,0 *** (950,0; 959,5)	947,5 *** (941,5; 954,5)
ЧМЛШ, мг	577,0 (574,0; 580,0)	583,5 * (579,0; 588,0)	610,0 *** (602,5; 612,5)	604,0 *** (600,0; 610,5)	600,0 *** (595,0; 605,0)
ЧМПШ, мг	239,5 (235,0; 240,0)	240,0 (239,0; 244,5)	245,0 * (240,0; 248,5)	240,0 (240,0; 245,0)	240,0 (236,0; 243,0)
Ш, ум. од.	0,4138 (0,4069; 0,416)	0,4139 (0,401; 0,438)	0,4008 ** (0,3968; 0,4058)	0,4002 ** (0,3918; 0,4042)	0,4000 ** (0,3925; 0,4050)
ІЛШ, %	61,62 (61,12; 61,93)	61,87 (61,36; 62,07)	62,92 *** (62,21; 63,87)	63,19 *** (62,73; 63,84)	63,33 *** (62,59; 63,61)
ПШ, %	25,59 (25,08; 25,67)	25,51 (25,27; 25,73)	25,33 (24,79; 25,61)	25,19 (24,98; 25,52)	25,40 (24,81; 25,50)
Примітка. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ порівняно з показниками у тварин інтактної групи.					

Стосовно роздільного масометричного дослідження шлуночків серця, то нашими дослідженнями встановлено зростання маси лівого та правого шлуночків у ранньому через (1 та 3 доби) посткомпресійному періоді СТС. Так,

ЧМЛШ статистично достовірно зросла на 1,13 % через одну добу та 5,72 % – через три доби експерименту. Водночас зростання ЧМПШ через 1 добу дослідження статистично не підтверджено, а через 3 доби експерименту ЧМПШ зросла суттєво на 2,30 % ($p < 0,05$). У проміжному та пізньому посткомпресійних періодах СТС (через 7 і 14 діб) після декомпресії ЧМЛШ знижувалася порівняно з її максимальним значенням через 3 доби дослідження, але залишалася вищою відносно аналогічного показника у інтактних щурів відповідно на 4,68 % через 7 діб дослідження та 3,98 % – через 14 діб експерименту ($p < 0,001$), а ЧМПШ статистично достовірно не відрізнялася від такої у інтактних тварин.

Отримані дані свідчать про переважне зростання маси ЛШ у посткомпресійному періоді СТС. Це підтверджується показником ШШ, який через 3 доби експерименту статистично достовірно знизився на 3,15 % ($p < 0,01$). Через 7 та 14 діб у проміжному та пізньому посткомпресійному періоді СТС ШШ був меншим проти інтактних щурів на 3,29 та 3,33 % відповідно, що було статистично достовірно ($p < 0,01$).

Переважне зростання маси серця за рахунок ЛШ підтверджується статистично достовірним ($p < 0,001$) збільшенням відсотка маси ЛШ на 2,11 % через 3 доби експерименту у ранньому посткомпресійному періоді СТС. Тенденція до зростання відсотка маси ЛШ продовжилася і через 7 та 14 діб дослідження, коли остання збільшувалася на 2,55 та 2,78 % ($p < 0,001$). Відсоток маси ПШ протягом виконання експерименту суттєво не змінювався.

Аналіз результатів планіметричних показників шлуночків інтактних і експериментальних щурів (табл. 4.2) показав, що ЕПЛШ та ЕППШ в ранньому посткомпресійному періоді СТС статистично достовірно не змінювалися.

Через 7 діб експерименту у проміжному періоді після декомпресії піддослідних тварин ЕПЛШ зросла статистично достовірно на 3,0 % ($p < 0,01$). Така ж тенденція мала місце і через 14 діб досліду в пізньому посткомпресійному періоді, коли збільшення ЕПЛШ склало 6,44 % при $p < 0,01$.

ЕПЛШ протягом проведення експерименту суттєво не змінювалася і через 14 діб зросла лише на 1,24 %.

Таблиця 4.2 – Планіметричні та масо-планіметричні показники шлуночків серця експериментальних щурів у посткомпресійному періоді СТС (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній кuartилі), (n=12)

Показник	Інтактні тварини	Тривалість посткомпресійного періоду			
		1 доба	3 доби	7 діб	14 діб
ЕПЛШ, мм ²	132,0 (125,5; 134,5)	131,0 (127,5; 135,0)	135,0 (130,5; 135,5)	136,0 ** (134,5; 140,5)	140,5 ** (135,0; 143,0)
ЕППШ, мм ²	161,0 (157,5; 164,5)	162,0 (157,0; 166,5)	163,5 (160,0; 170,5)	163,0 (160,0; 169,0)	163,0 (159,0; 168,5)
Ш, ум. од.	0,825 (0,778; 0,845)	0,808 (0,783; 0,836)	0,816 (0,792; 0,838)	0,829 (0,809; 0,857)	0,871 * (0,798; 0,888)
МПЛШ, г/см ²	0,439 (0,430; 0,457)	0,444 (0,431; 0,458)	0,450 (0,444; 0,471)	0,444 (0,432; 0,448)	0,427 (0,416; 0,446)
МПШШ, г/см ²	0,148 (0,145; 0,151)	0,150 (0,144; 0,154)	0,150 (0,143; 0,154)	0,150 (0,140; 0,150)	0,146 (0,142; 0,149)
Примітка. * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001 порівняно з показниками у тварин інтактної групи.					

Ш у ранньому та проміжному періоді СТС статистично достовірно не змінювався. Через 14 діб дослідження у пізньому посткомпресійному періоді СТС Ш зріс на 5,58 %, що було статистично достовірно (p<0,05).

Масо-планіметричні характеристики лівого та правого шлуночків серця статистично достовірно не відрізнялися, проте МПЛШ через 14 діб дослідження знизився на 2,73 %, МПШШ – лише на 1,35 %.

Таким чином, отримані результати дослідження масометричних та масо-планіметричних показників шлуночків серця свідчать про розвиток

адаптаційно-компенсаторних процесів серцевого м'яза у посткомпресійному періоді СТС.

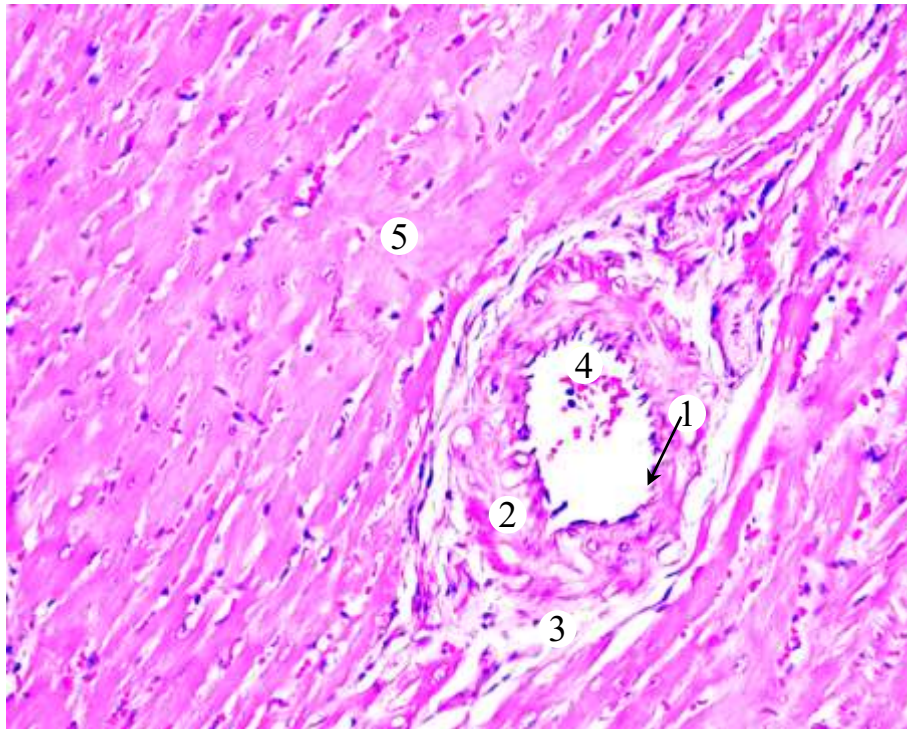
У ранньому посткомпресійному періоді СТС у серці експериментальних щурів розвивається гіпертрофічне репаративне ремоделювання серця, що підтверджується статистично достовірним зростанням ЧМС на 3,48 % ($p < 0,001$), ЧМЛШ 5,72 % ($p < 0,001$), ЧМПШ – на 2,30 % ($p < 0,05$), зниженням ШІ на 3,15 % ($p < 0,01$) при незмінності площі стінок як лівого, так і правого шлуночків серця.

У пізньому посткомпресійному періоді СТС в серцевому м'язі піддослідних тварин має місце розвиток ексцентричного репаративного ремоделювання, про що свідчить поступове, починаючи з проміжного посткомпресійного періоду статистично достовірне зниження ЧМС, зростання ЕПЛШ на 6,44 % ($p < 0,01$) та ПІ на 5,58 % ($p < 0,05$).

4.2 Світлооптичні та поляризаційні дослідження міокарда у посткомпресійному періоді синдрому тривалого стиснення

У цьому підрозділі дослідження представлені структурні зміни міокарда білих лабораторних щурів у динаміці розвитку посткомпресійного періоду СТС через 1, 3, 7 та 14 діб дослідження.

Через 1 добу після компресії в міокарді маніфестували розлади кровообігу. Так, привертав увагу перерозподіл крові з виразним її накопиченням в судинах мікроциркуляторного русла переважно у капілярах та посткапілярних венулах. Просвіти судин при цьому були дилатовані, в багатьох візуалізувалися явища складж-феномену. Стінки артеріол і дрібних артерій помірно потовщувалися і розрихлювалися за рахунок плазматичного просякання. Ендотеліальні клітини набували округлої форми, випиналися в просвіт судин. На окремих ділянках злуцені клітини наповзали одна на одну, «оголюючи» базальну мембрану, створюючи таким чином передумови для плазморагії та тромбоутворення. Перивазальна строма виглядала помірно розрихленою за рахунок набряку (рис. 4.1).

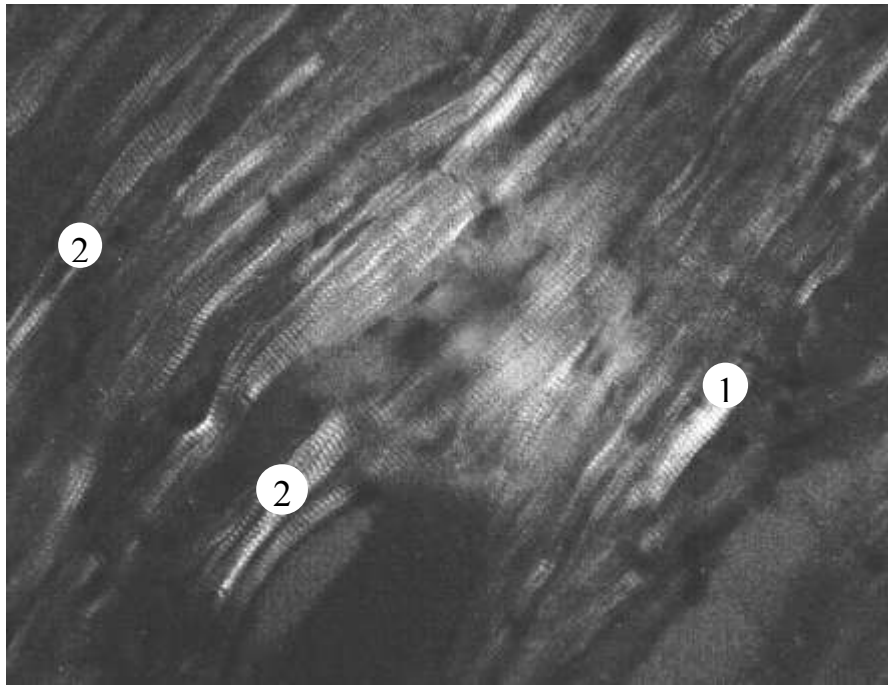


Умовні позначки: 1 – дислокація та злушчування ендотелію; 2 – набряк судинної стінки; 3 – перивазальний набряк; 4 – стази в капілярах; 5 – осередкові некрози КМЦ.

Рисунок 4.1 – Міокард щура через 1добу посткомпресійного періоду СТС.

Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення: $\times 200$

Міжклітинна інтерстиціальна тканина мала звичайний вигляд. КМЦ розташовувалися компактно і більшість із них виглядали структурованими. Проте, в окремих групах клітин не візуалізувалася поперечна посмугованість, а цитоплазма набувала еозинофілії. Нерідко мали місце дрібноосередкові некрози та грудковий розпад цитоплазми клітин. У частині із них виявлено посилення тинкторіальних властивостей саркоплазми і гіперхромію ядер та явища контрактурного пошкодження і фрагментації волокон. Останні добре візуалізувалися при поляризаційній мікроскопії. При цьому виявлялося посилення анізотропії окремих ділянок міофібрил, їх розволокнення, зближення А-дисків та зменшення товщини І-дисків, осередковий міоцитоліз. Зони нормальної поперечної посмугованості чергувалися з ділянками контрактурних пошкоджень І-ІІ стадій (рис. 4.2).



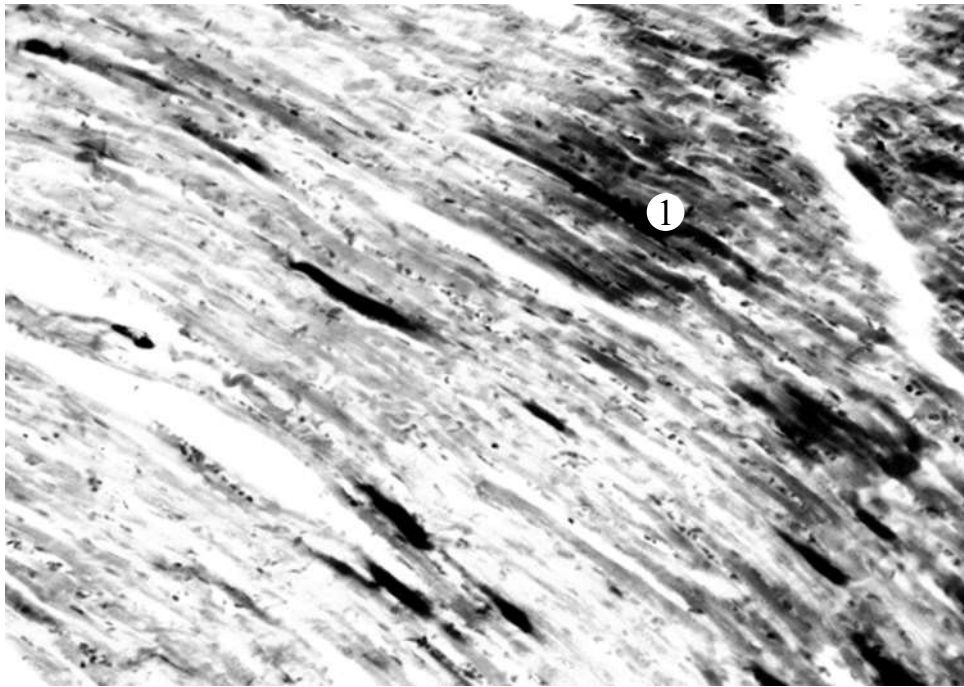
Умовні позначки: 1 – зближення А-дисків і витончення І-дисків; 2 – розволокнення міофібрил.

Рисунок 4.2 – Міокард щура через 1 добу посткомпресійного періоду СТС.

Поляризаційна мікроскопія. Збільшення: $\times 200$

Спостерігалися дрібні ділянки фрагментації клітин. Ядра мали звичайну локалізацію, подекуди пікнотичні або візуально не визначалися. Забарвлення за Гейденгайном виявляло дрібні осередки некрозів, які були дифузно розташовані в гістологічних препаратах (рис. 4.3).

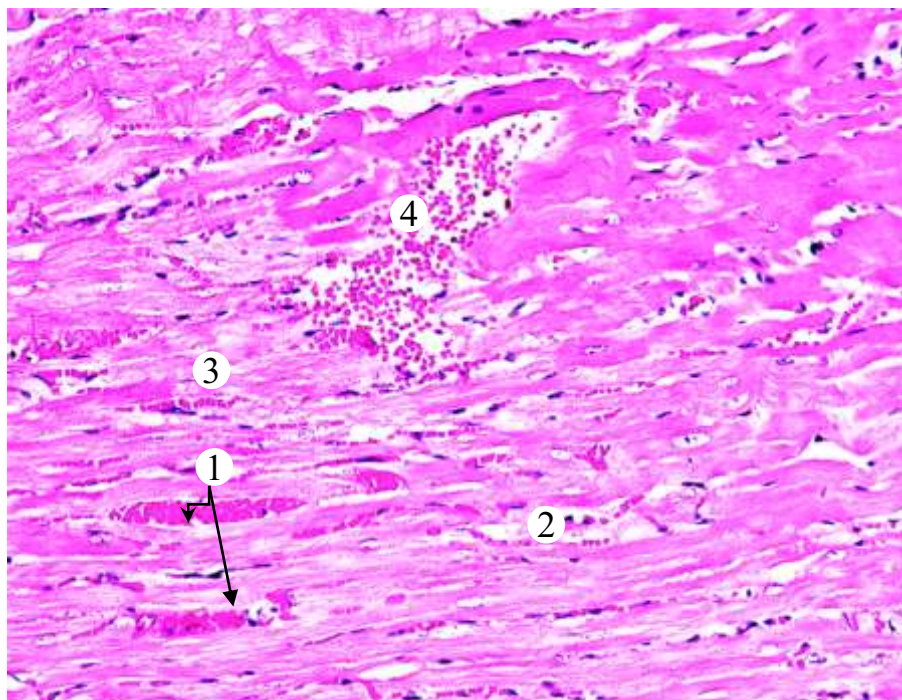
Через 3 доби експерименту у ранньому посткомпресійному періоді СТС у міокарді щурів спостерігали негативні тенденції у змінах структурних компонентів, порівняно з тими, що виявлялися через одну добу. Наростали розлади кровообігу, які проявлялися дилатацією судин переважно венозної ланки мікроциркуляторного русла. Просвіти судин були переповнені кров'ю з тенденцією до складжу та гемолізу. Мали місце внутрішньостінкові плазморагії судин. Такий стан створював умови для активної трансудації плазми і за межі судин та розвитку набряку, який набував поширеного характеру (рис. 4.4).



Умовні позначки: 1 – некротизовані КМЦ.

Рисунок 4.3 – Міокард щура через 1 добу посткомпресійного періоду СТС.

Забарвлення за Гейденгайном. Збільшення: $\times 200$

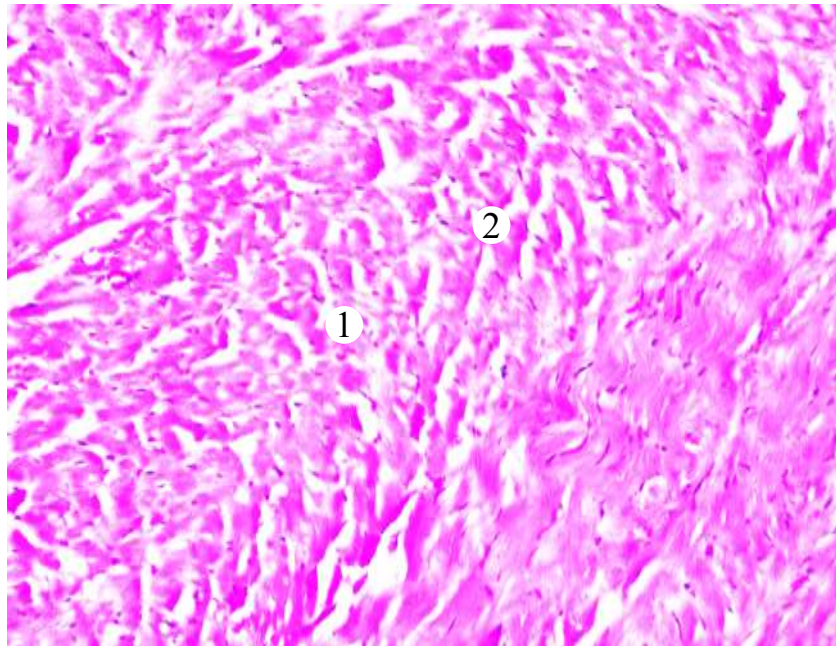


Умовні позначки: 1 – повнокров'я венул; 2 – стаз в капілярах; 3 – некроз і розпад кардіоміоцитів; 4 – крововилив.

Рисунок 4.4 – Міокард щура через 3 доби посткомпресійного періоду СТС.

Забарвлення гематоксиліном і еозином. Збільшення: $\times 200$

КМЦ за таких умов розміщувалися розрізнено. Часто порушувалася їхня орієнтація – спостерігалися ділянки хаотичного та хвилеподібного розташування клітин, широкі поля фрагментації. В КМЦ зникала поперечна посмугованість, цитоплазма нерівномірно вбирала барвник, що створювало ефект мозаїчності гістологічного препарату. Окрім цього виявлялися осередки грудкового розпаду саркоплазми та контрактурного ушкодження КМЦ (рис. 4.5). Ядра не завжди мали класичну локалізацію. В частині клітин вони зміщувалися в сторону мембрани та зморщувалися. В окремих КМЦ або їхніх групах ядра не візуалізувалися. Осередки грудкового розпаду саркоплазми й некрози зливалися, набуваючи більш поширеного характеру порівняно із попереднім терміном спостереження (див. рис. 4.4).



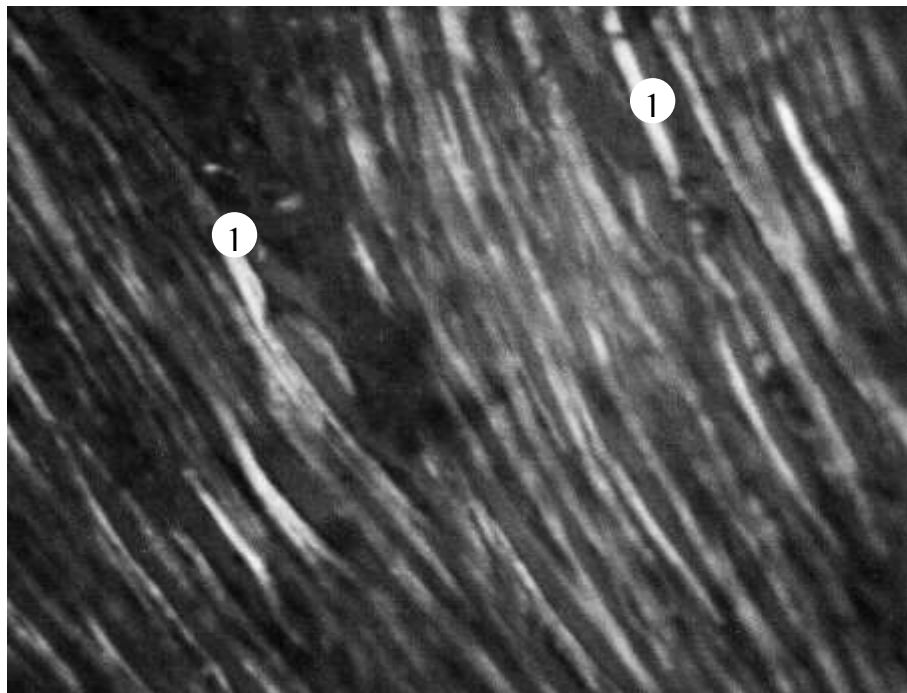
Умовні позначки: 1 – набряк строми; 2 – контрактурні ушкодження кардіоміоцитів.

Рисунок 4.5 – Міокард щура через 3 доби посткомпресійного періоду СТС.

Забарвлення гематоксиліном і еозином. Збільшення: $\times 200$

При поляризаційній мікроскопії відзначалася гетерогенні за товщиною КМЦ та їх фрагментацію. В поляризованому світлі зони нормальної поперечної

посмугованості КМЦ чергувалися з ділянками посилення анізотропії А-дисків, їх зближення та стоншення І-дисків. Подекуди А-диски зливалися у суцільний анізотропний конгломерат. Такі зміни відповідали контрактурним пошкодженням клітин І-ІІІ стадій (рис. 4.6). Відзначали також хвилеподібну деформацію й розпад міофібрил, фрагментацію КМЦ. Дрібні осередки внутрішньоклітинного міоцитолізу зливалися у крупніші.



Умовні позначки: 1 – осередки внутрішньоклітинного міоцитолізу.

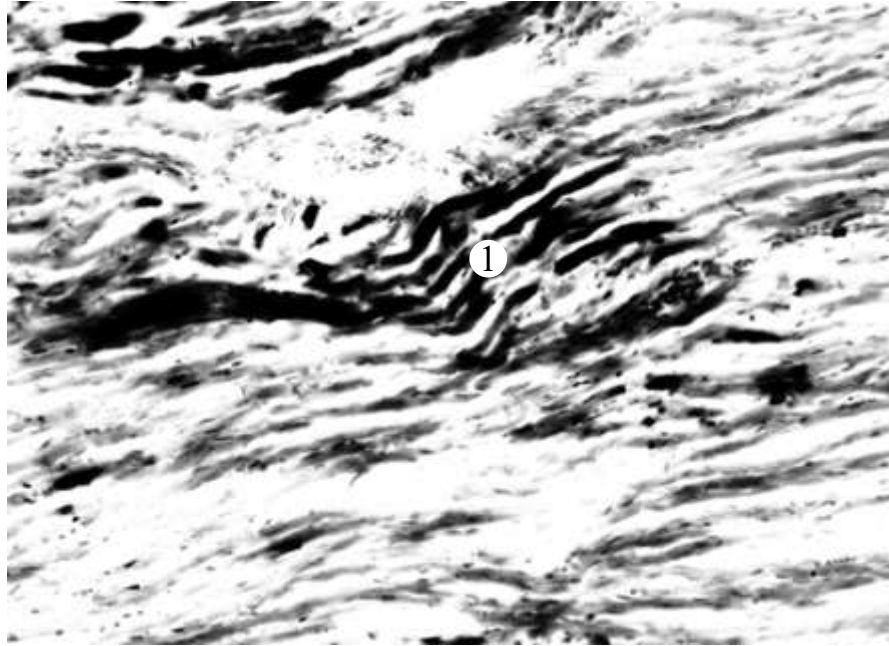
Рисунок 4.6. – Міокард щура через 3 доби посткомпресійного періоду СТС.

Поляризаційна мікроскопія. Збільшення: $\times 200$

Забарвлення за Гейденгайном виявило збільшення площі некротизованих КМЦ порівняно з попереднім терміном дослідження (рис. 4.7).

Через 7 діб дослідження у проміжному посткомпресійному періоді СТС зберігалася загальна закономірність структурних змін, описаних вище.

В міокарді виявлялося повнокрів'я дилатованого венозного сегмента мікроциркуляторного русла із стазом крові та сладжем еритроцитів. Нерегулярно спостерігалися повнокровні артеріоли та артеріальні прекапіляри.

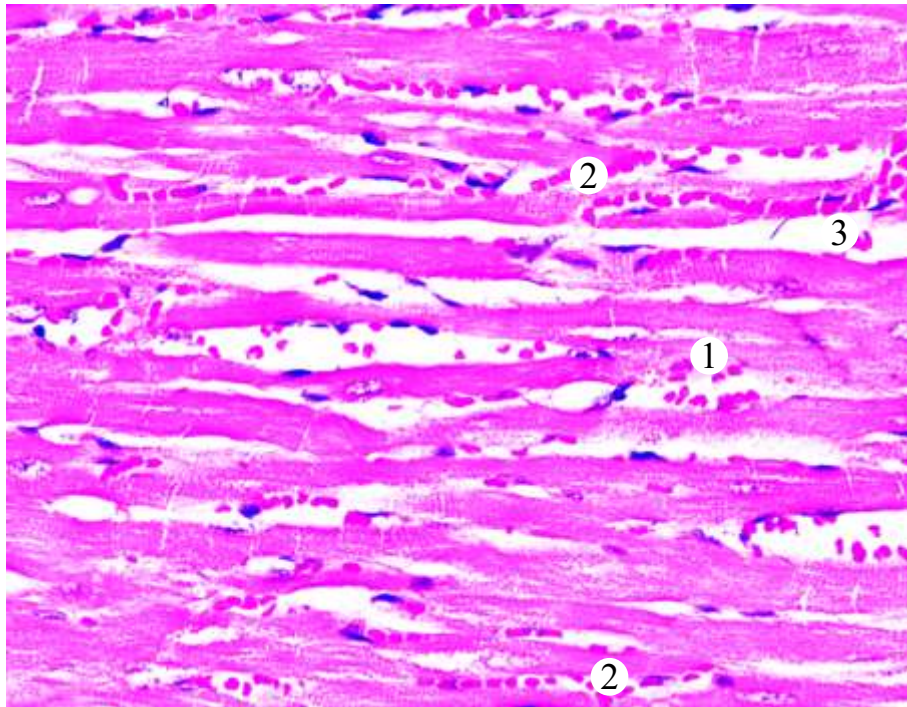


Умовні позначки: 1 – некротизовані КМЦ.

Рисунок 4.7 – Міокард щура через 3 доби посткомпресійного періоду СТС.
Забарвлення за Гейденгайном. Збільшення: $\times 200$

У просвітах артеріол візуалізувалися злуцені ендотеліоцити. Периваскулярна строма розрихлена набряком. Також мала місце слабо виражена проліферація колагенових волокон. Нерівномірно виражений набряк зберігався і в міжклітинній стромі. З'являлися клітинні інфільтрати, в яких переважали лімфоцити та фібробласти. В таких ділянках КМЦ втрачали компактне розташування, хід клітин ставав звивистим, виявлялися осередки фрагментації. Саркоплазма багатьох КМЦ нерівномірно просвітлювалась, по полюсах мав місце її грудковий розпад. Ядра візуалізувалися не у всіх клітинах (рис. 4.8).

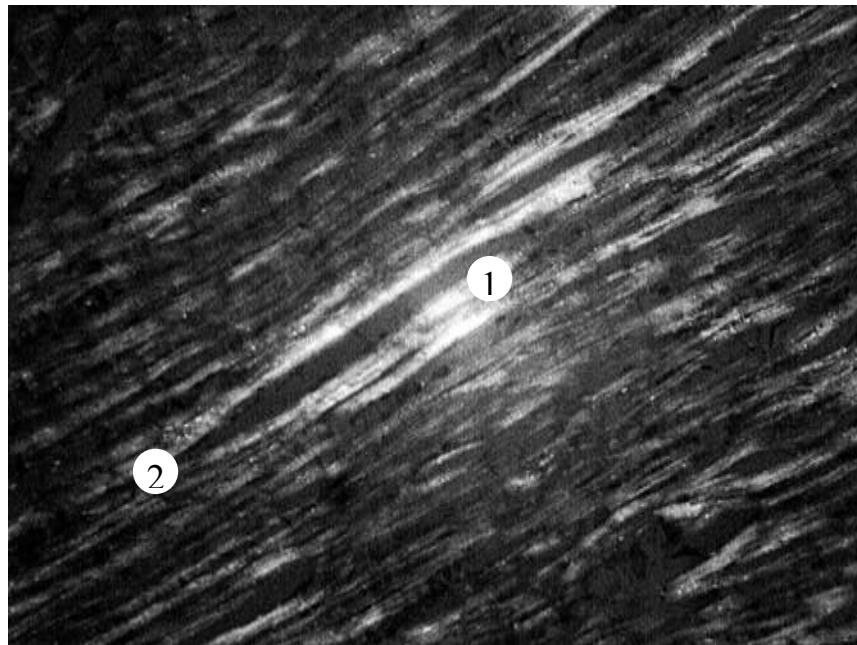
У поляризованому світлі мікроскопа зазначені зміни проявлялися посиленням анізотропії дисків, хаотичним розташуванням анізотропних конгломератів у ділянках зернисто-грудкового розпаду КМЦ. Виявлено також хвилеподібну деформацію м'язових волокон, порушення клітинних контактів зі зникненням поперечної посмугованості КМЦ. Спостерігалася гомогенізація міофібрил та ділянки міоцитолізу (рис. 4.9). Забарвлення за Гейденгайном виявляло помірне зменшення частки некротизованих КМЦ (рис. 4.10).



Умовні позначки: 1 – некроз КМЦ; 2 – стази в капілярах; 3 – набряк строми.

Рисунок 4.8 – Міокард щура через 7 діб посткомпресійного періоду СТС.

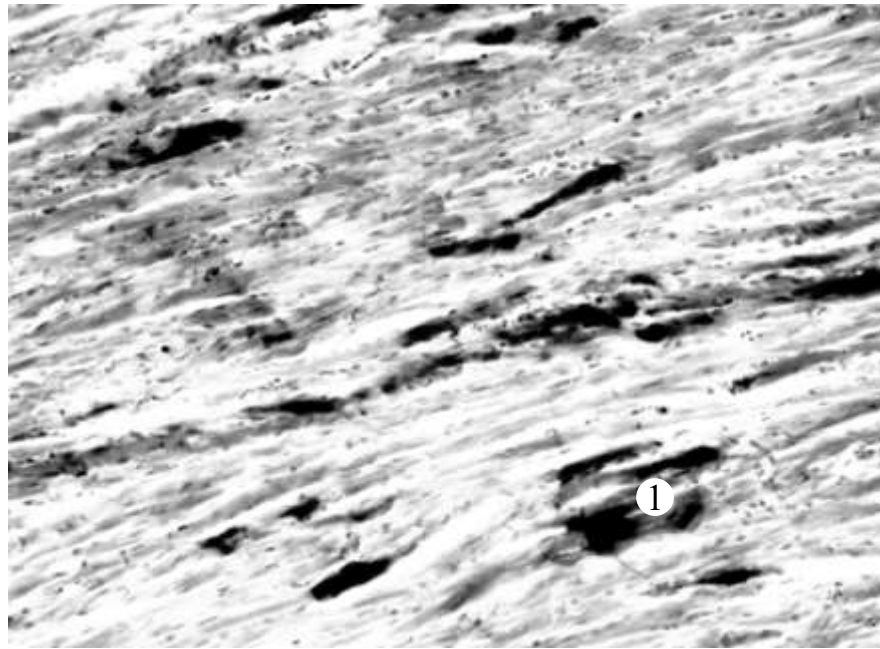
Забарвлення гематоксилином і еозином. Збільшення: $\times 200$



Умовні позначки: 1 – посилення яскравості й злиття анізотропних дисків; 2 – зернисто-грудковий розпад КМЦ.

Рисунок 4.9 – Міокард щурів через 7 діб посткомпресійного періоду СТС.

Поляризаційна мікроскопія. Збільшення: $\times 200$

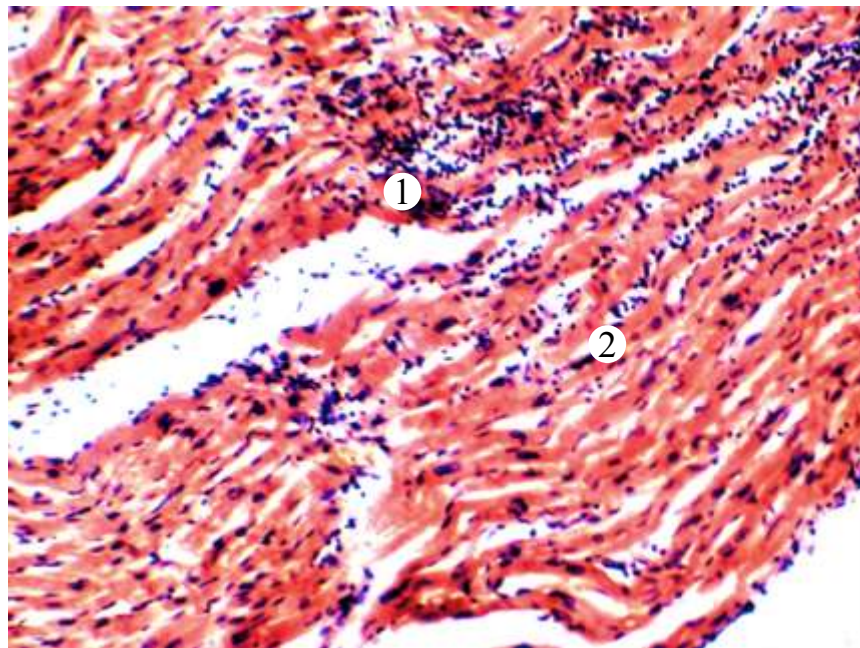


Умовні позначки: 1 – некротизовані КМЦ.

Рисунок 4.10 – Міокард щура через 7 діб посткомпресійного періоду СТС.

Забарвлення за Гейденгайном. Збільшення: $\times 200$

Водночас виявлялися ділянки лімфогістіоцитарної інфільтрації, як ймовірної, реакції міокарда на некроз КМЦ та розвиток процесу його репарації (рис. 4.11).



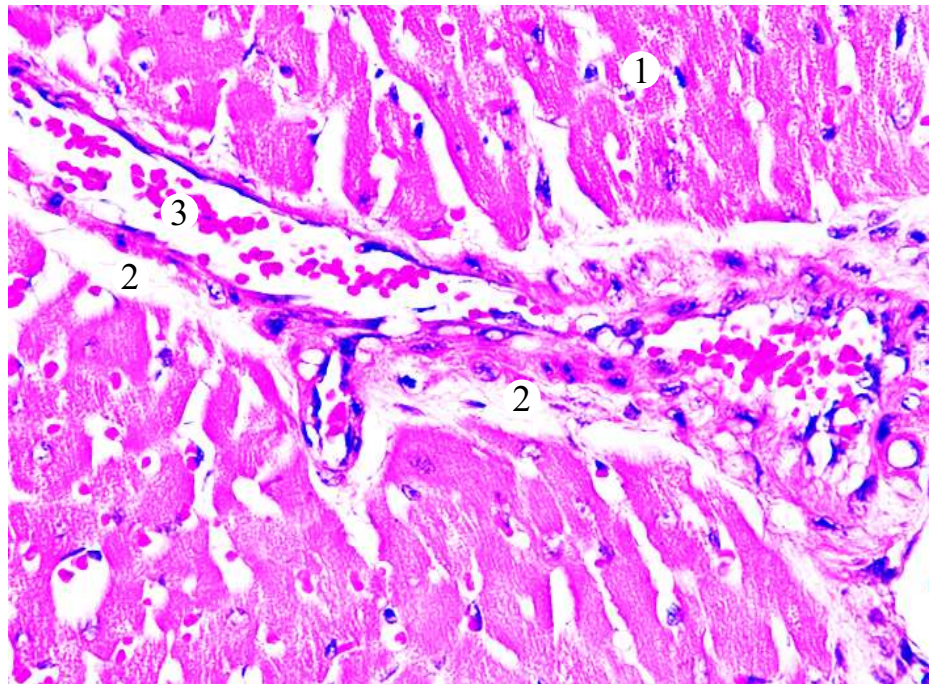
Умовні позначки: 1 – круглоклітинні інфільтрати; 2 – кардіоміоцити.

Рисунок 4.11 – Міокард щура через 7 діб посткомпресійного періоду СТС.

Забарвлення гематоксилином і еозином. Збільшення: $\times 200$

Таким чином, через 7 діб дослідження у проміжному періоді СТС ми констатували деяку стабілізацію патологічних структурних змін у міокарді у цей термін та слабо виражені ознаки відновлення.

Через 14 діб у пізньому посткомпресійному періоді СТС просвіти вінцевих судини міокарда помірно звужувались, повнокров'я зменшувалось. В окремих випадках стан кровоносної системи наближався до такого у контрольній групі тварин. Однак стінки окремих судин виглядали потовщеними. Ендотелій нерівномірно вкривав базальну мембрану. Навколо судин та в міжклітинній стромі набряк виразно зменшувався. Характерною особливістю було розростання в периваскулярному просторі фіброзної тканини (рис. 4.12).

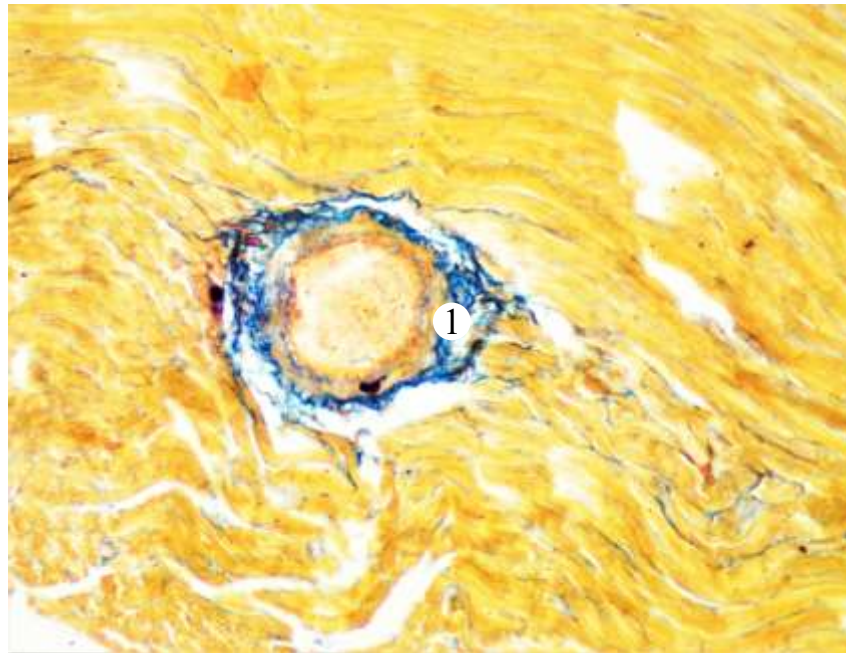


Умовні позначки: 1 – фрагментація кардіоміоцитів; 2 – розростання фіброзної тканини в периваскулярному просторі; 3 – стази в капілярах.

Рисунок 4.12 – Міокард щура через 14 діб посткомпресійного періоду СТС.

Забарвлення гематоксилином і еозином. Збільшення: $\times 200$

Зустрічались поодинокі малоінтенсивні клітинні інфільтрати та тонковолокнисті проліферати колагенових волокон навколо судин та між КМЦ (рис. 4.13).



Умовні позначки: 1 – проліферація колагенових волокон в адвентиції судини та периваскулярно.

Рисунок 4.13 – Міокард щура через 14 дів посткомпресійного періоду СТС.

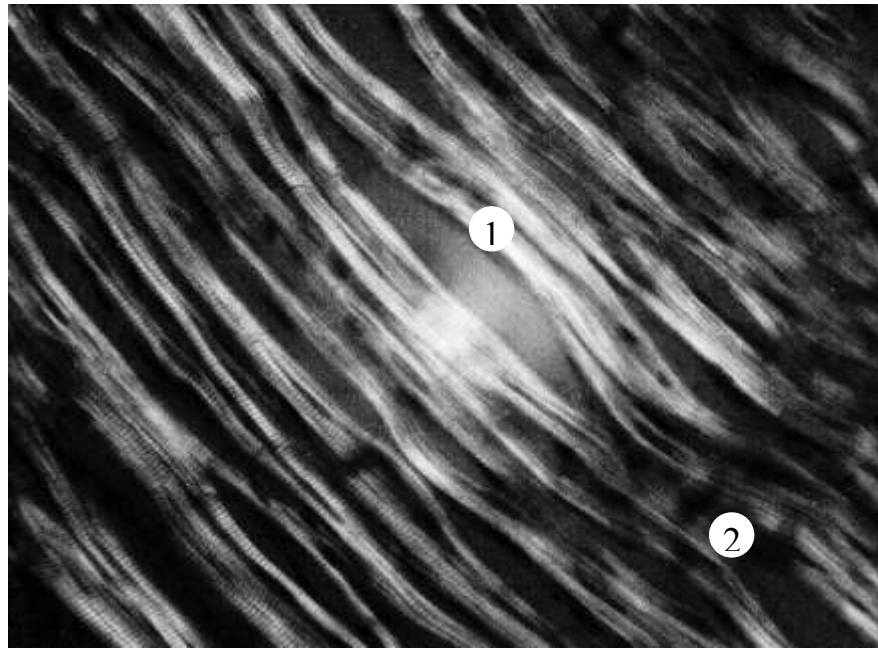
Забарвлення за Малорі. Збільшення: $\times 200$

КМЦ розташовувалися компактно, хід волокон не змінювався, саркоплазма залишалась переважно однорідною. Зменшувалися також прояви дистрофії у переважної більшості КМЦ. Ядра мали звичайну локалізацію. Проте, поряд із зазначеними змінами виявляли поодинокі клітини без ядер.

При дослідженні методом поляризаційної мікроскопії візуалізувалася поперечна посмугованість КМЦ. Поряд з цим також визначалися посилення анізотропії окремих ділянок міофібрил та невеликі рідко розташовані ділянки зближення А-дисків та стоншення І-дисків (рис. 4.14).

При забарвленні за Гейденгайном (рис. 4.15) виявлялося суттєве зменшення частки некротизованих КМЦ. Як правило, це були некрози поодиноких клітин або їх дрібних груп (рис. 4.15).

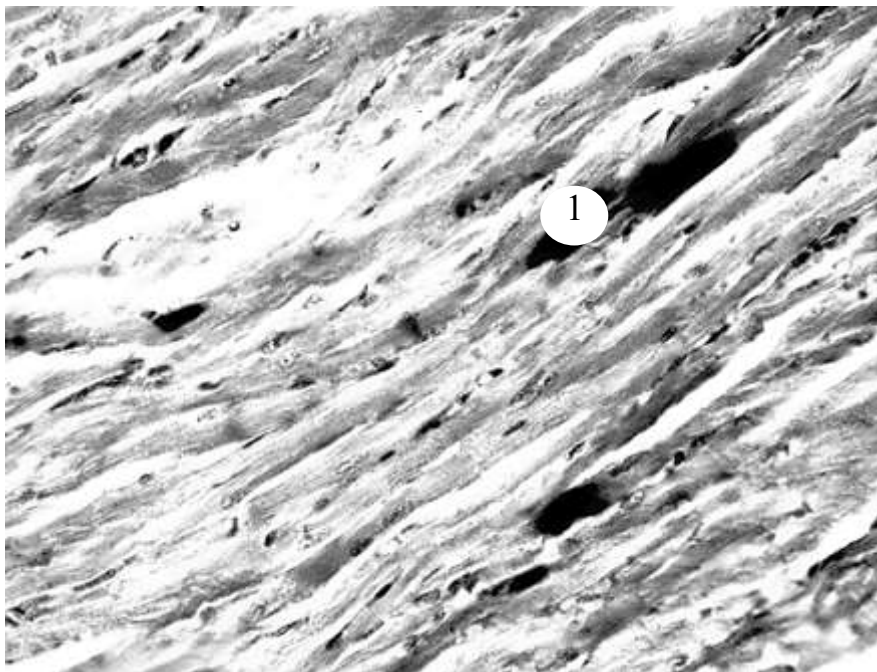
Таким чином, через 14 дів посткомпресійного періоду СТС спостерігали позитивну динаміку структурних змін із наслідками пролонгованого гіпоксичного впливу на міокард.



Умовні позначки: 1 – посилення яскравості й злиття анізотропних дисків,
2 – зернисто-грудковий розпад кардіоміоцитів.

Рисунок 4.14 – Міокард щура через 14 діб посткомпресійного періоду СТС.

Поляризаційна мікроскопія. Збільшення: $\times 200$



Умовні позначки: 1 – некротизовані кардіоміоцитів.

Рисунок 4.15 – Міокард щура через 14 діб посткомпресійного періоду СТС.

Забарвлення за Гейденгайном. Збільшення: $\times 200$

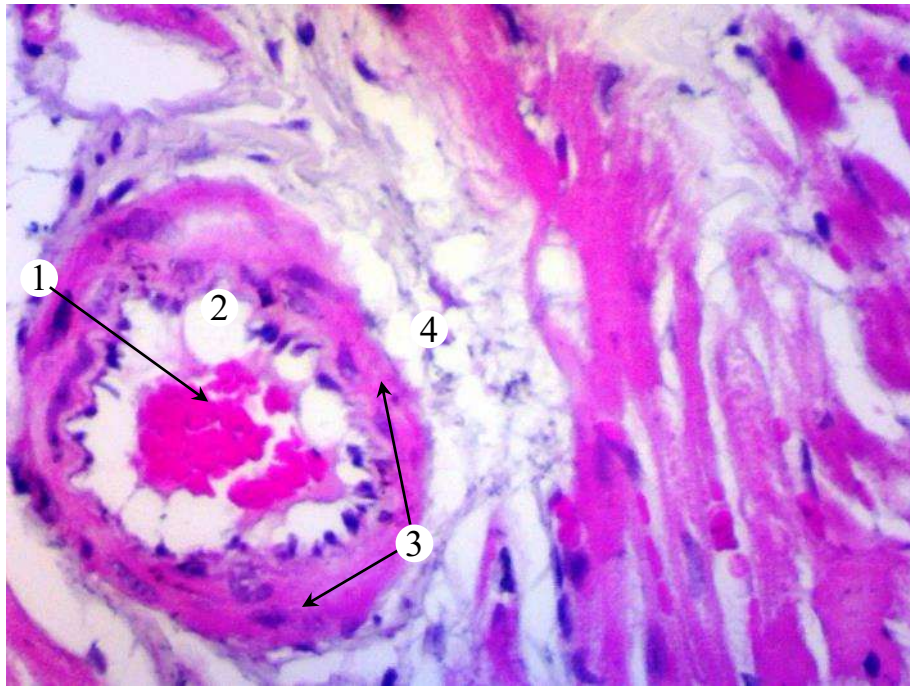
Підсумовуючи отримані результати світлооптичного та поляризаційного дослідження міокарда лабораторних щурів у посткомпресійному періоді СТС можна стверджувати, що морфологічні зміни міокарда після декомпресії за умов СТС є відображенням стадійності компенсаторно-приспосувальних механізмів та характеризуються найсуттєвішими розладами кровообігу в ранньому посткомпресійному періоді (1 – 3 доби), що проявлялися набряком строми, стазами та крововиливами у поєднанні з дистрофічно-некротичними змінами КМЦ.

Через 7 діб у проміжному посткомпресійному періоді СТС структурні зміни міокарда відображали помірну стабілізацію процесу, яка проявлялася зменшенням дисциркуляторних розладів, дистрофічних змін КМЦ та лімфогістіоцитарною інфільтрацією строми.

Через 14 діб у пізньому посткомпресійному періоді СТС переважають процеси репаративної регенерації міокарда із розвитком інтерстиціального та периваскулярного фіброзу.

4.3 Морфологічна характеристика ремоделювання судин, ендотеліальної дисфункції та стромально-кардіоміоцитарного відношення у посткомпресійному періоді синдрому тривалого стиснення

Через 1 добу дослідження в ранньому посткомпресійному періоді СТС світлооптично системних структурних зрушень в коронарних судинах у цей термін, порівняно із контрольними тваринами, ми не виявляли. Артерії у всіх гістопрепаратах були порожніми. В артеріолах візуалізувався складж еритроцитів у невеликій кількості. Ендотеліоцити частково злущувалися, «оголюючи» базальну мембрану. На базальній мембрані серед незмінених ендотеліальних клітин частіше виявлялися набубнявілі, округлої форми клітини з пролабуванням у просвіт судини. Гладкі міоцити звичайної гістологічної будови, в окремих із них цитоплазма була вакуолізованою (рис. 4.16).



Умовні позначки: 1 – еритроцити в просвіті артерії ; 2 – ендотелій; 3 – гладкі міоцити; 4 – навколосудинний простір.

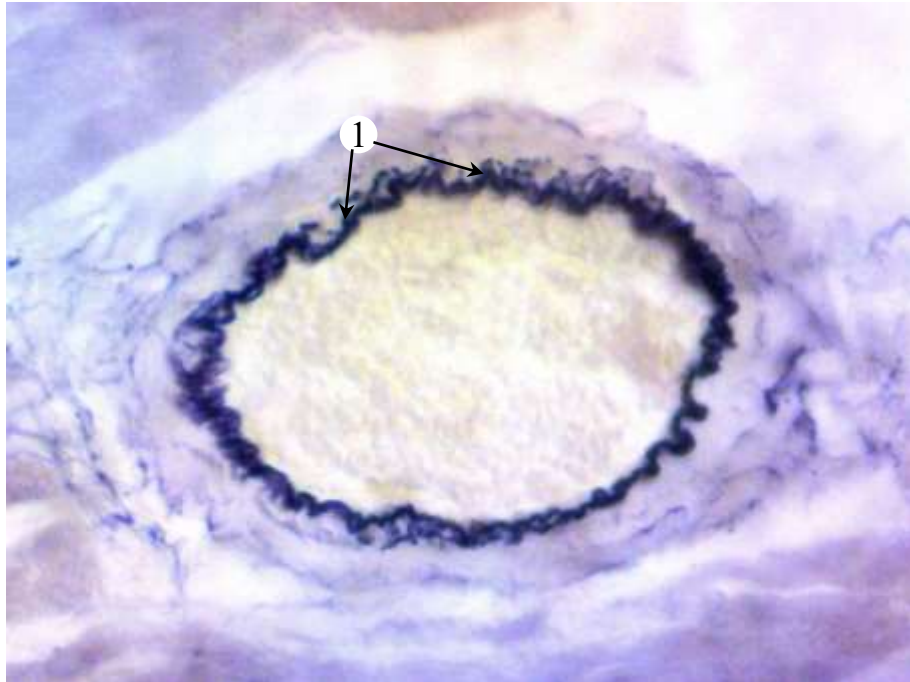
Рисунок 4.16 – фрагмент міокарда щура через 1 добу посткомпресійного періоду СТС. Зabarвлення гематоксиліном і еозином. Збільшення $\times 200$

Адвентиція представлена пухкою сполучною тканиною з невеликою кількістю клітин гістіоцитарного походження. Периваскулярна сполучна тканина тонковолокниста та розрихлена. Навколосудинні простори розширені (рис. 4.16).

Внутрішня еластична мембрана артерій збережена, суцільна і гофрована. У окремих місцях виявляються невеликі ділянки її розщеплення та фрагментації поодиноких еластичних волокон (рис. 4.17).

В судинах ГМЦР маніфестували явища перерозподілу та порушення реологічних властивостей крові. Артеріоли та прекапілярні артеріоли нерівномірно кровонаповнені, ендотелій нерідко не візуалізувався. Характерним було складжування еритроцитів та їх пристінкова агрегація. Стінки артеріол дещо потовщені за рахунок набухання гладких міоцитів. Перивазальна строма розрихлена й сформована тонкими колагеновими волокнами. Капіляри, посткапілярні венули і окремі венули розширені, повнокровні. Еритроцити в

них, зазвичай, створюють ефект «монетних стовпчиків», що свідчить про стаз, або слабо контуруються і повністю втрачають обриси, виникає складж-феномен (рис. 4.18). Навколосудинна строма, на відміну від артеріального сегмента, із ознаками більш інтенсивного набряку.

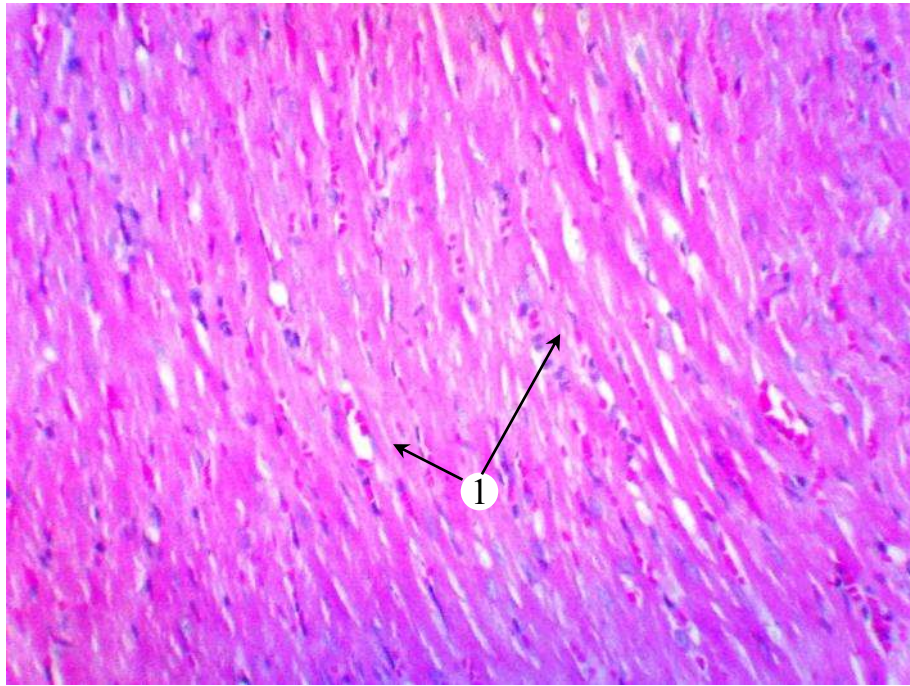


Умовні позначки: 1 – розщеплення і фрагментація внутрішньої еластичної мембрани артерії.

Рисунок 4.17 – Фрагмент міокарда щура через 1 добу посткомпресійного періоду СТС. Забарвлення за Харттом – Вейгертом. Збільшення $\times 200$

Через 3 доби експерименту у ранньому посткомпресійному періоді СТС мікроскопічне дослідження показало системні зміни, які проявлялися на всіх рівнях структурної організації судин серця піддослідних тварин. Виявлялася більша кількість кровонаповнених артерій. Посилювалися морфологічні прояви ендотеліальної дисфункції. Ендотеліоцити злущувалися, набували вигляду частоколу, наповзали один на одного. Інші ставали округлими внаслідок набубнявіння цитоплазми і випиналися в просвіт судин. Внаслідок набряку розширювався субендотеліальний простір, гладкі міоцити подекуди втрачали компактне розташування. Зазвичай, спостерігалися злипання та адгезія

еритроцитів на поверхні базальної мембрани і їх пристінкова агрегація. Паралельно визначалися дистрофічні зміни і вакуолізація міоцитів. Зрідка виявлялися лімфоцити. Судинні стінки потовщувалися і втрачали чітку пошарову структуру. Адвентиція потовщувалася, розрихлювалася. набряк зумовлював розширення навколосудинних просторів (рис. 4.19).

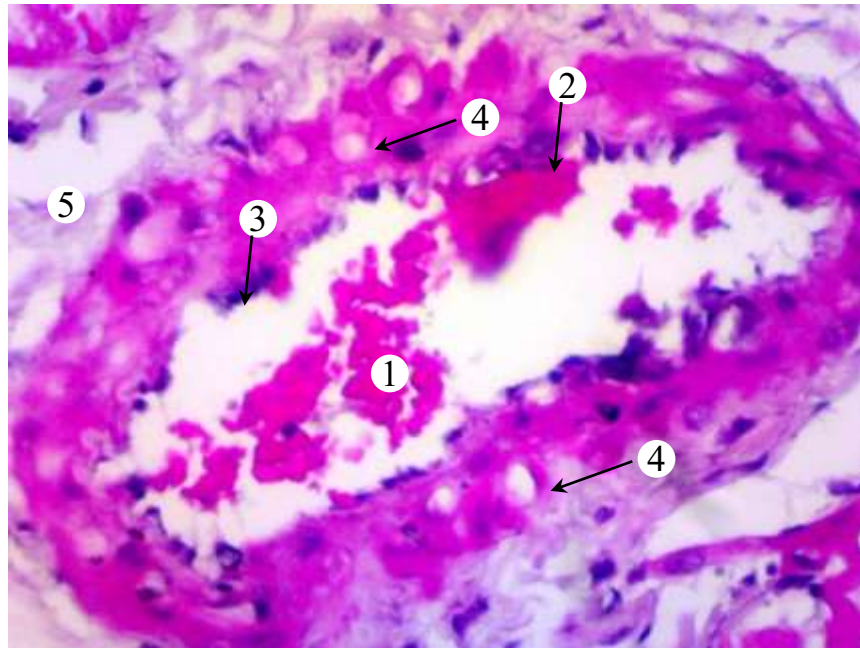


Умовні позначки: 1 – повнокров'я капілярів із явищами стазу і сладжу.

Рисунок 4.18 – Фрагмент міокарда щура через 1 добу посткомпресійного періоду СТС. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Збільшення $\times 100$

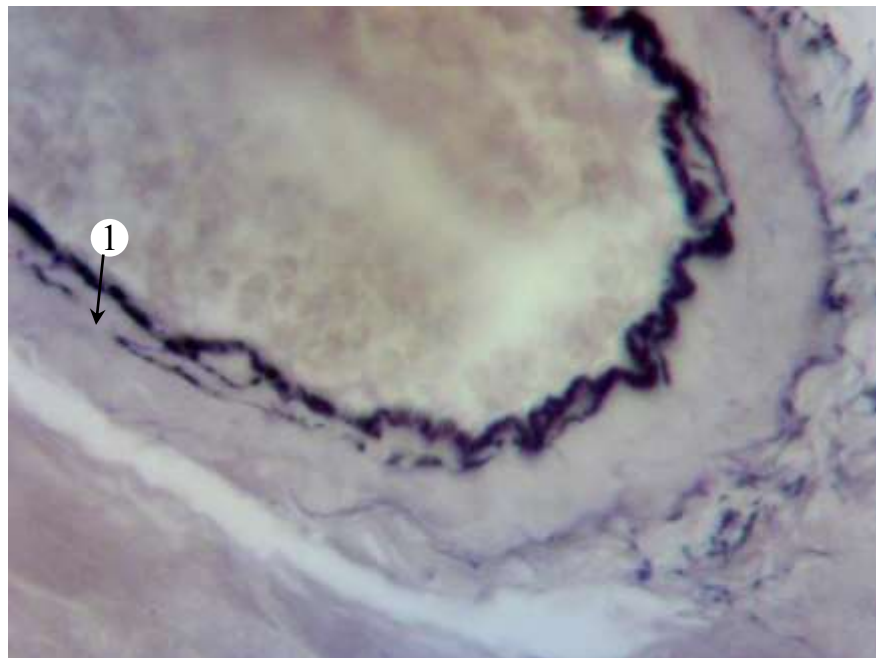
Звивистість внутрішньої еластичної мембрани ставала нерегулярною, частіше виявлялося її розщеплення або, навпаки, стоншення і випрямлення із фрагментацією (рис. 4.20).

В судинах мікроциркуляторного русла наростало повнокрів'я, яке стосувалося як артеріального, так і венозного сегментів. Проте, це повнокрів'я було нерівномірним, супроводжувалося дистонією судин та ознаками стазу крові і сладжу еритроцитів, особливо в капілярах та посткапілярних венулах. Повнокрів'я дилатованих судин створювало умови для трансудації плазми у стінки судин та позасудинний простір.



Умовні позначки: 1 – слядж еритроцитів; 2 – адгезія і пристінкова агрегація еритроцитів; 3 – видозмінений ендотелій; 4 – вакуолізовані міоцити; 5 – навколосудинний простір.

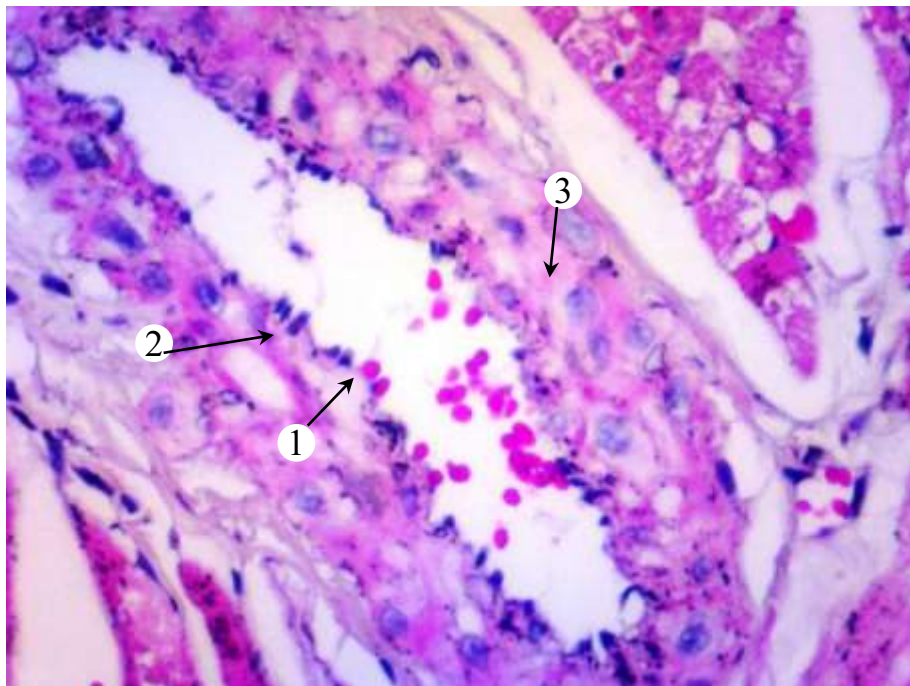
Рисунок 4.19 – Артерія міокарда щура через 3 доби посткомпресійного періоду СТС. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Збільшення $\times 400$



Умовні позначки: 1 – стоншення, випрямлення і фрагментація внутрішньої еластичної мембрани.

Рисунок 4.20 – Фрагмент артерії міокарда щура через 3 доби посткомпресійного періоду СТС. Забарвлення за Харттом. Збільшення $\times 400$

Через 7 діб дослідження у проміжному посткомпресійному періоді СТС аналіз мікроскопічних змін артерій різного діаметра показав аналогічні попередньому терміну тенденції в усіх досліджених випадках. В частині з них виявлялися ознаки їх наростання. Просвіти артерій, як правило, були вільні. Але в місцях злуцнення ендотелію нерідко виявляли пристінкову агрегацію еритроцитів. Ендотеліоцити вкривали базальну мембрану частково. Злуцнені набубнявілі клітини вільно знаходилися в просвіті судин. Серед збережених виявлялися ендотеліоцити із вакуолізованою цитоплазмою. Стінки артерій за таких умов потовщувалися порівняно із попереднім терміном, але втрачали характерну для них щільність. Особливо виразним набряк спостерігався у субендотеліальному просторі та адвентиції (рис. 4.21).



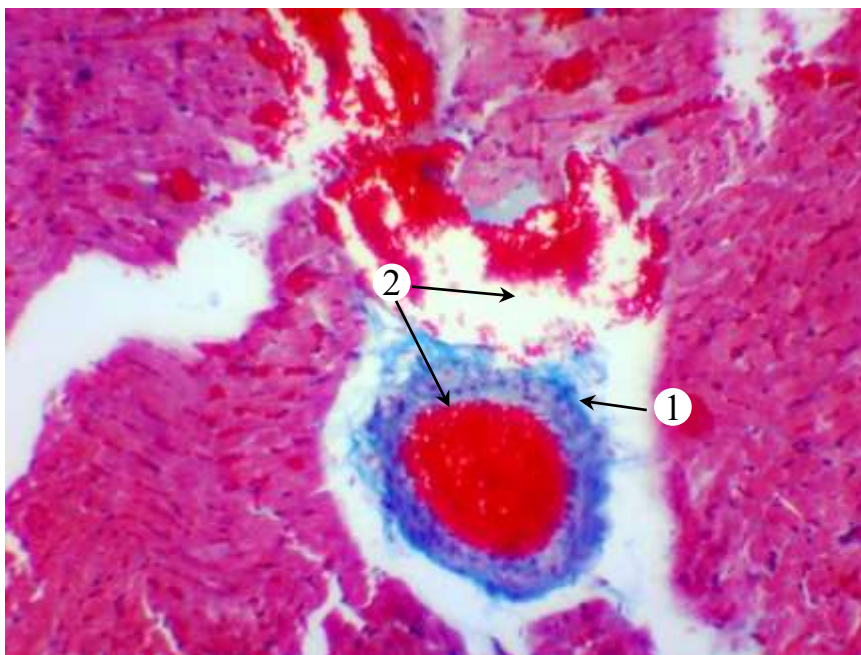
Умовні позначки: 1 – адгезія еритроцитів на поверхні «оголеної» базальної мембрани; 2 – збережені, але набряклі ендотеліоцити; 3 – вакуольна дегенерація гладких міоцитів.

Рисунок 4.21 – Артерія міокарда щура через 7 діб посткомпресійного періоду СТС. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Збільшення $\times 400$

Характер змін еластичного каркасу був подібним до попереднього терміну дослідження. Еластичні фібрили частково вирівнювалися, стонщувалися та розривалися, подекуди перетворюючись на ланцюжки грудочок різного розміру.

Слід зазначити, що в цей термін потовщення судинних стінок відбувалося також завдяки проліферації тонких колагенових волокон поміж гладких міоцитів. Капіляри, прекапіляри, венули і артеріоли були різко розширені (дилятовані), ендотелій їх сплюснений, просвіти переповнені кров'ю. Стінки артеріол і венул місцями були розрихлені, з осередками плазматичного просякання, діapedезом еритроцитів в стінку судин і позасудинні простори.

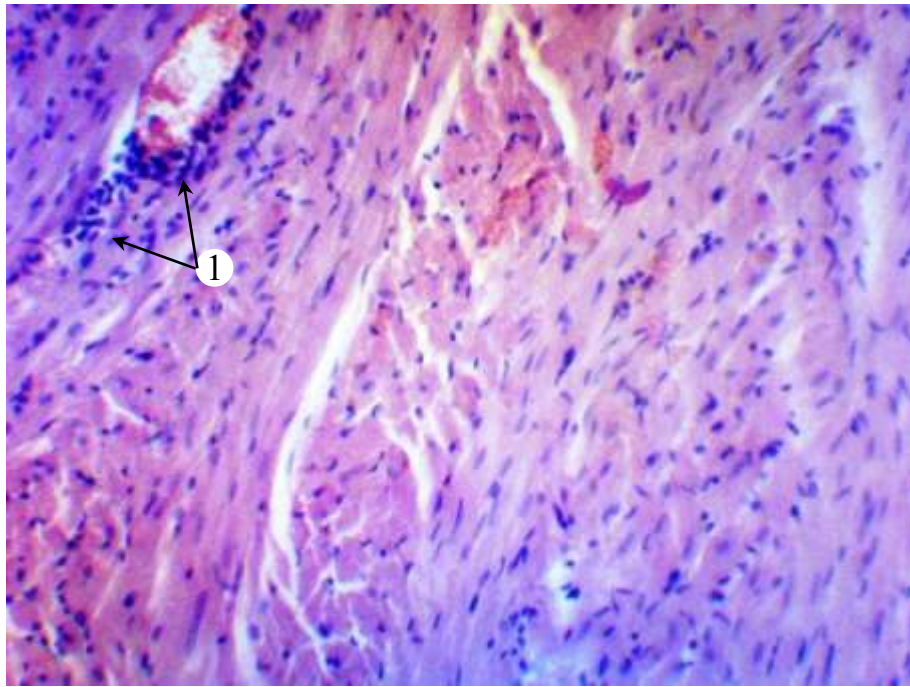
Також мали місце прояви васкуліту, представлені лімфоцитарними інфільтратами. В адвентиції виявлялася проліферація сполучнотканинних волокон та клітин (рис. 4.22; 4.23, 4.24).



Умовні позначки: 1 – проліферація колагенових волокон в стінці артеріоли; 2 – тотальна дилятація і повнокров'я усіх ланок мікроциркуляторного русла із діapedезом еритроцитів в стінку судин і позасудинний простір.

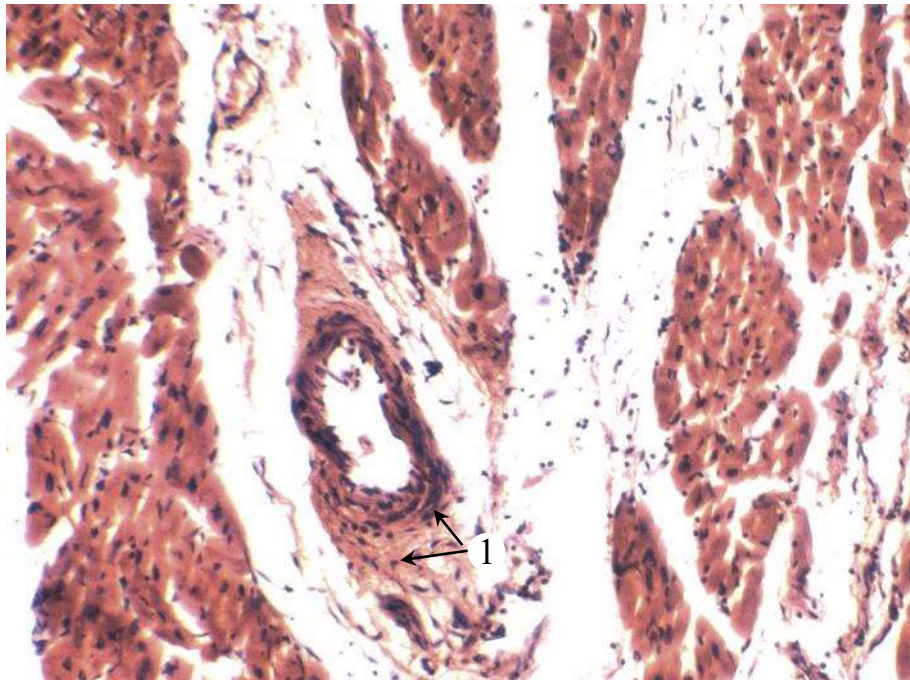
Рисунок 4.22 – Міокард щура через 7 днів посткомпресійного періоду СТС.

Забарвлення за Масоном. Збільшення $\times 200$



Умовні позначки: 1 – лімфоцитарний інфільтрат в стінці венули та в навколосудинному просторі.

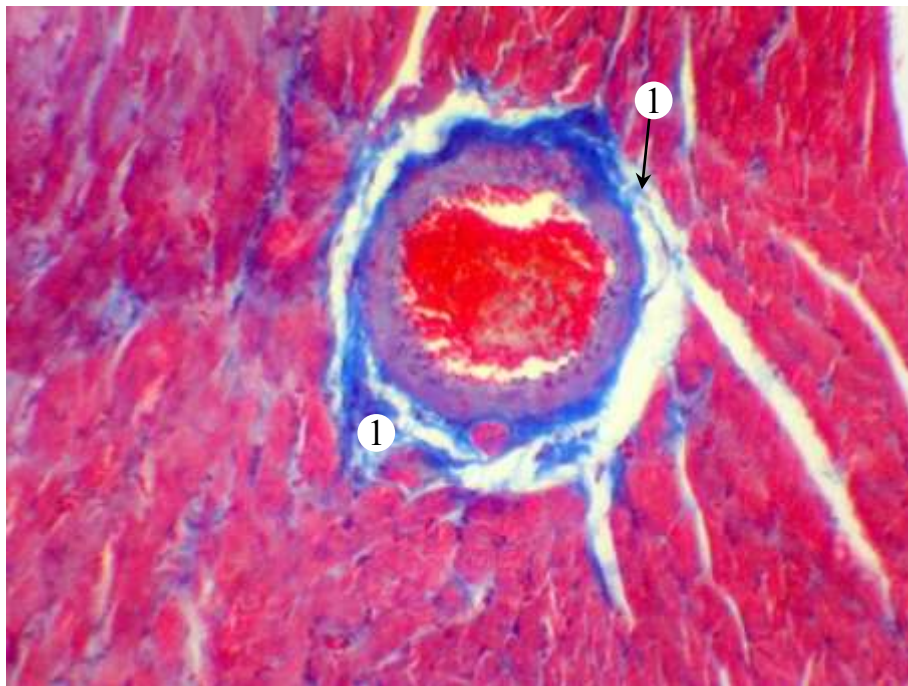
Рисунок 4.23 – Міокард щура через 7 діб посткомпресійного періоду СТС.
Забарвлення гематоксилином і еозином. Збільшення $\times 100$



Умовні позначки: 1 – лімфоцитарний інфільтрат в стінці венули та в навколосудинному просторі.

Рисунок 4.24 – Міокард щура через 7 діб посткомпресійного періоду СТС.
Забарвлення гематоксилином і еозином. Збільшення $\times 100$.

Через 14 діб у пізньому посткомпресійному періоді СТС у переважній більшості вінцевих артерій експериментальних тварин на зазначеному терміні досліду спостерігалися ідентичні зміни. Ендотеліоцити структурно не відрізнялися від уже описаних у попередніх термінах експерименту. Однак, на цьому тлі частіше зустрічалися осередки проліферації ендотеліоцитів. Колагеноутворення переважало в субендотеліальному просторі не зменшуючи суттєво їх просвіт. У адвентиції також наростала кількість сполучнотканинних волокон. Потовщена і ущільнена зовнішня оболонка зливалася із перивазальною стромою, в якій спостерігали такі ж зміни. Дифузне розростання колагенових волокон спостерігалось і між групами м'язових волокон КМЦ (рис. 4.25).



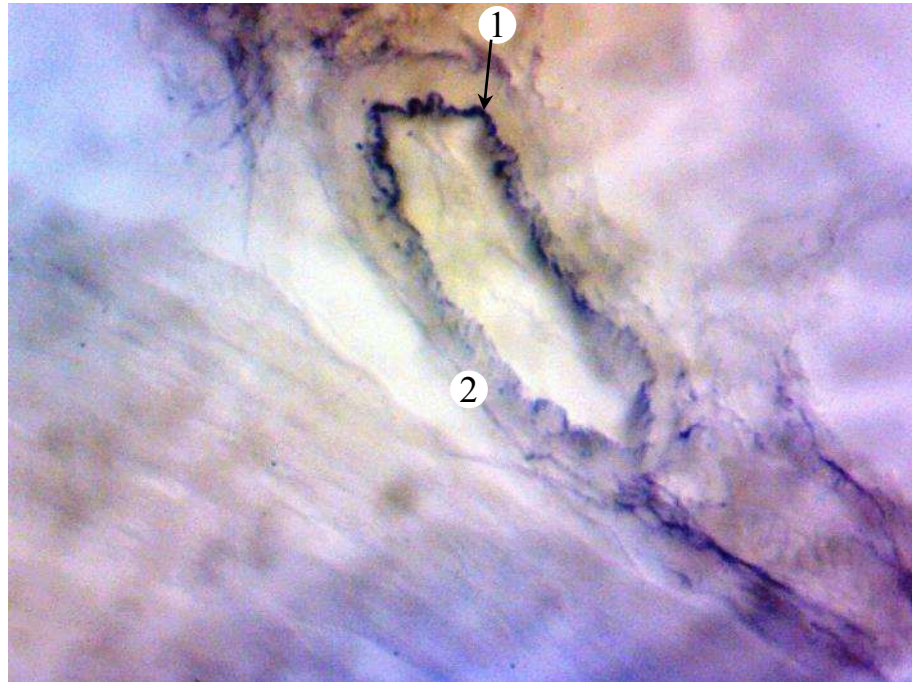
Умовні позначки: 1 – проліферація колагенових волокон в стінці артеріоли та периваскулярній стромі.

Рисунок 4.25 – Міокард щура через 14 діб посткомпресійного періоду СТС.

Забарвлення за Масоном. Збільшення $\times 200$

У медії артерії зазнавали гіпертрофії лейоміоцити та збільшувалася частка сполучнотканинного компоненту. Еластичні волокна внутрішньої

еластичної мембрани розпадалися і на значному протязі не верифікувалися (рис. 4.26).

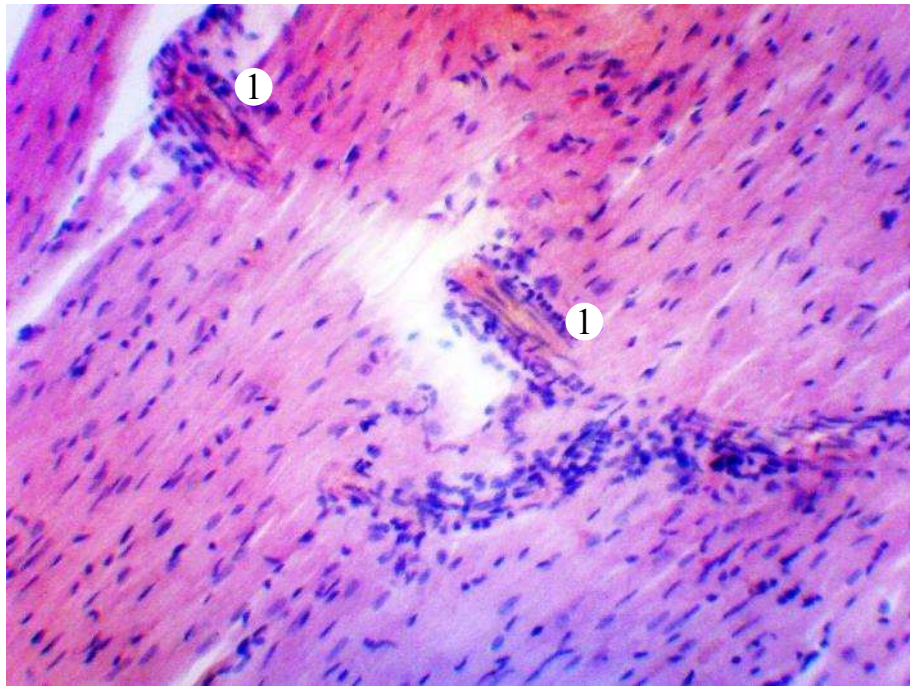


Умовні позначки: 1 – збережена еластична мембрана; 2 – ділянка судини із зруйнованою еластичною мембраною.

Рисунок 4.26 – Міокард щура через 14 днів посткомпресійного періоду СТС.

Забарвлення за Хартмом. Збільшення $\times 200$

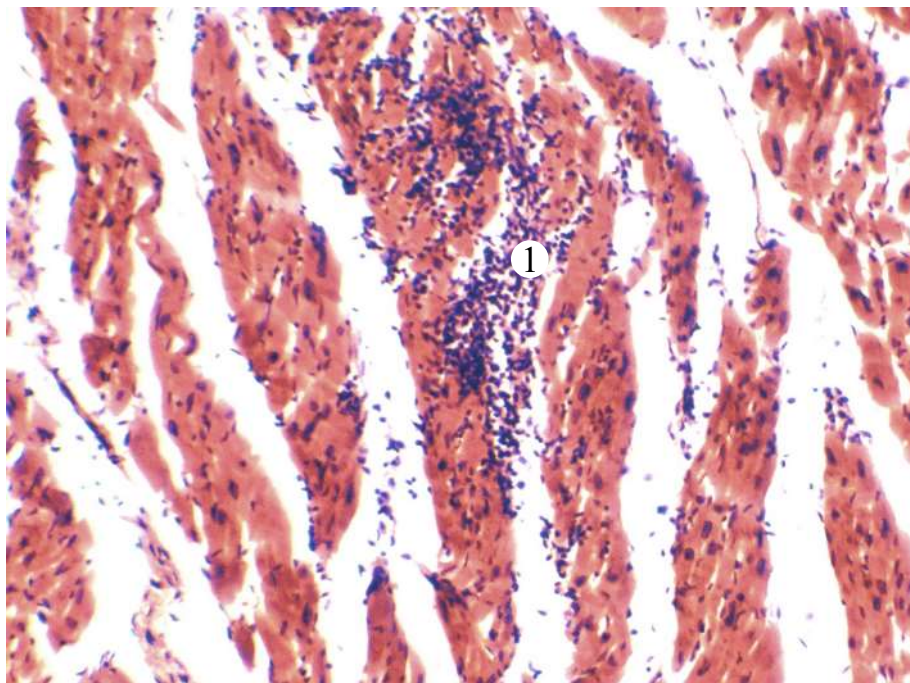
ГМЦР зазнавало виразних змін порівняно із попередніми термінами спостереження. Перш за все це стосувалося кровонаповнення його ланок, інтенсивність якого зменшувалася. Артеріоли та прекапілярні артеріоли із зияючими просвітами, безкровні. Капіляри, посткапілярні венули та венули кровонаповнені нерівномірно. Зберігаються осередки повнокров'я, які чергуються із ділянками малокров'я та помірно вираженого кровонаповнення, створюючи враження зменшення щільності ГМЦР. набряк стромы зменшувався за рахунок наростаючої кількості колагенових волокон, особливо навколо судин різного діаметра. Часто, як периваскулярно, так і на відстані, зустрічалися клітинні інфільтрати, у складі яких переважали фібробласти, плазмоцити та лімфоцити (рис. 4.27; 4.28).



Умовні позначки: 1 – поліморфноклітинні інфільтрати в судинних стінках та навколо них.

Рисунок 4.27 – Міокард щура через 14 діб посткомпресійного періоду СТС.

Забарвлення гематоксиліном і еозином. Збільшення $\times 100$



Умовні позначки: 1 – лімфоцитарний інфільтрат в стромі міокарда.

Рисунок 4.28 – Міокард щура через 14 діб посткомпресійного періоду СТС.

Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення $\times 200$

Виявлені нами морфологічні зміни дають підстави стверджувати, що в динаміці розвитку посткомпресійного періоду СТС виникають прогресивні морфологічні та функціональні зміни в судинах серця піддослідних тварин на всіх рівнях їх структурної організації, які характеризуються ознаками ендотеліальної дисфункції (вакуолізація, набухання та злущування ендотеліоцитів), потовщенням судинних стінок, дистрофічними та деструктивними змінами еластичних мембран і гладком'язових клітин, дилатацією і повнокрів'ям ГМЦР із зміною гемореології крові, а саме розвитком стазу крові та складж-феномену еритроцитів, посиленням колагеноутворення та нерівномірно вираженими проявами васкуліту.

Отже, суттєві зміни в судинах серця виявили у ранньому посткомпресійному періоді СТС, що відповідає першим трьом дням після декомпресії. В проміжному періоді, через 7 діб дослідження, зміни в судинах стабілізуються, а через 14 діб спостереження, у пізньому посткомпресійному періоді СТС, прояви гемоциркуляторних порушень зменшувалися, змінюючись процесами посиленого колагеноутворення в стінках артерій і артеріол, адвентиції та периваскулярній стромі.

Проведені нами світлооптичні та субмікроскопічні дослідження засвідчили ураження ендотеліальних клітин судинного русла серця. З початком компресії за умов СТС ендотелій судинного русла стає одним з організмів внаслідок свого анатомічного розташування на границі між кров'ю та тканинами. Можна припустити, що за умов СТС у експериментальних тварин розвивається ендотеліальна дисфункція. Оскільки остання проявляється появою у периферичній крові ДЕЦ, нами було проведено підрахунок їхньої кількості.

У посткомпресійному періоді експериментального СТС при проведенні підрахунку ДЕЦ у піддослідних тварин спостерігали значне зростання їх числа. Ці показники достовірно зростали у кожній експериментальній групі. Кількість ДЕЦ у інтактних щурів становила $(3,5 (3; 4,5)) \times 10^4 / \text{л}$. Через 24 години у ранньому посткомпресійному СТС кількість ДЕЦ зросла в 2 рази та становила $(7,0 (6,5; 7,5)) \times 10^4 / \text{л}$ при $p < 0,001$. Через 3 доби у ранньому посткомпресійному

періоді СТС кількість ДЕЦ становила $(8,0 (6,5; 8,5)) \times 10^4/\text{л}$, що було більше у 2,3 раза у порівнянні з інтактними тваринами ($p < 0,001$). Через сім діб дослідження у проміжному посткомпресійному періоді СТС кількість ДЕЦ у периферійній крові дещо зменшилася і становила $(6 (5; 7,5)) \times 10^4/\text{л}$, але статистично достовірно ($p < 0,01$) у 1,7 раза була вищою, ніж у інтактних щурів. Через 14 діб у пізньому посткомпресійному періоді СТС зберігалася тенденція до зменшення кількості ДЕЦ до $(5,5 (4,5; 6)) \times 10^4/\text{л}$, проте їхній вміст статистично достовірно ($p < 0,05$) залишався вищим у 1,6 раза порівняно з інтактними тваринами (рис. 4.29).

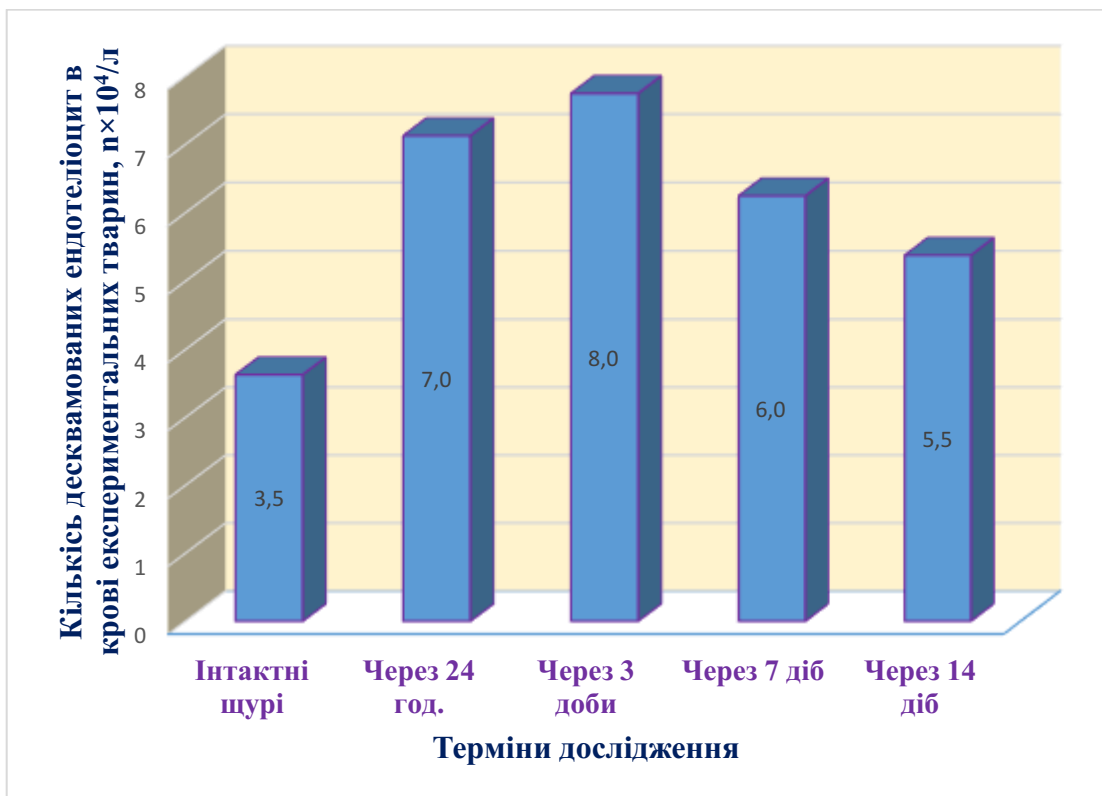
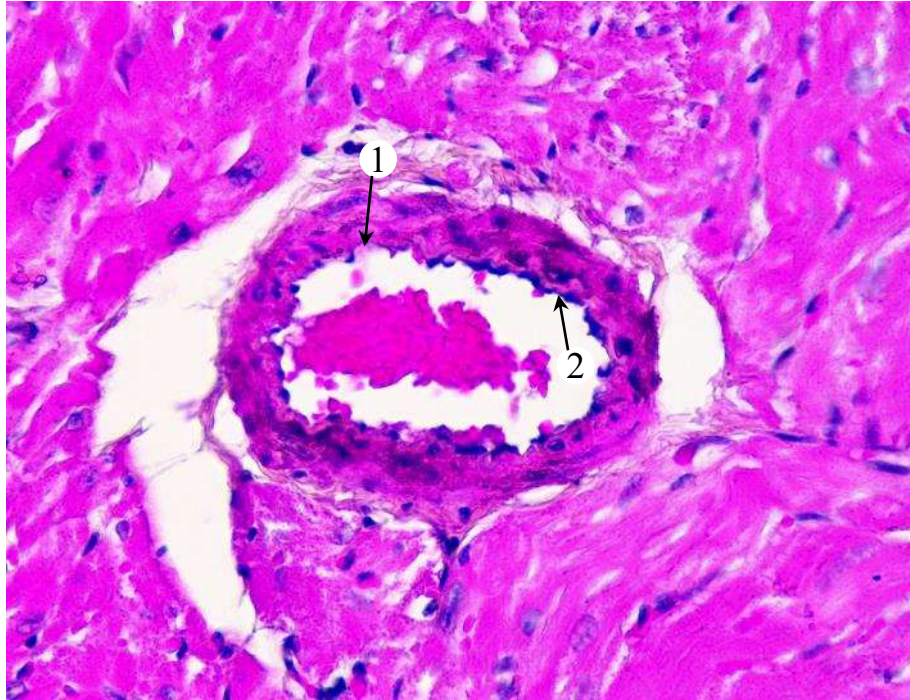


Рисунок 4.29 – Рівень десквамованих ендотеліоцитів у крові експериментальних тварин

При морфологічному дослідженні виявлено, що крім активації процесів злуцнення ендотеліоцитів за умов стресу, травматичного шоку, генералізованої токсемії, що мають місце за умов шестигодинного експериментального СТС, останні набували різних розмірів та змінювали форму, зустрічалися клітини з

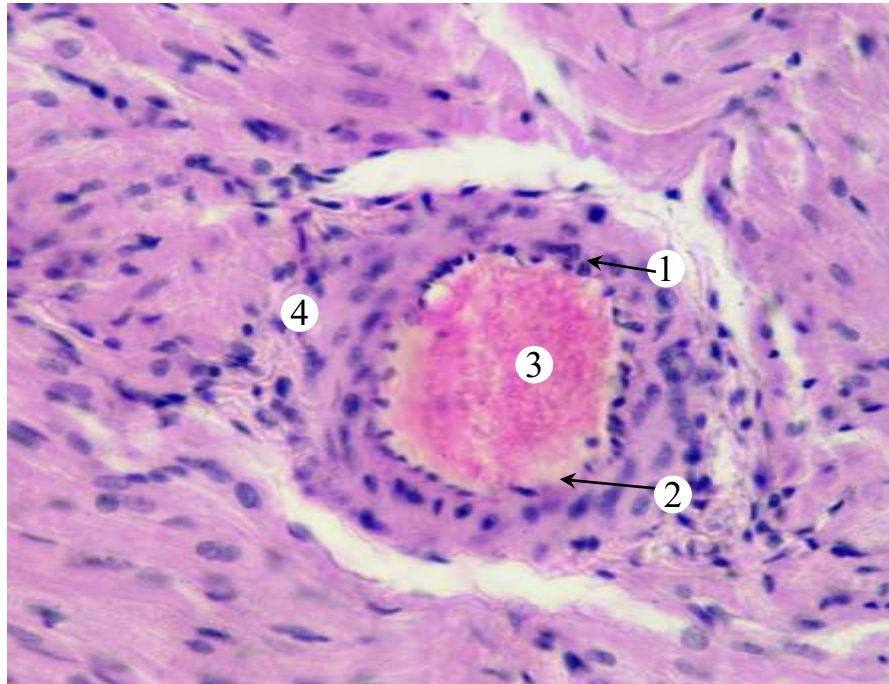
набряком цитоплазми, явищами каріопікнозу та каріолізису. В окремих ділянках спостерігали хвилеподібність ендотеліальної вистилки за рахунок значного набухання ендотеліоцитів (рис. 4.30).



Умовні позначки: 1 – оголена ділянка інтими, 2 – хвилеподібна ендотеліальна вистилка.

Рисунок 4.30 – Гістологічний зріз міокарда щура з вінцевою артерією
Забарвлення гематоксиліном і еозином. Збільшення: $\times 40$

Треба зазначити, що такі зміни спостерігалися вже через 24 години після моделювання СТС. Через три доби дослідження у ранньому посткомпресійному періоді СТС ураження ендотеліоцитів були максимальними. Спостерігалися значні ділянки оголення інтими, нерівномірне розташування ендотеліальних клітин на поверхні інтими, ділянки скупчення останніх поєднувалися з місцями оголення внутрішньої оболонки артерії, пролабування ендотеліоцитів в судинний простір та появу складів еритроцитів, що є передумовою виникнення тромбозів артеріального русла (рис. 4.31). Подібні морфологічні ознаки ендотеліального ураження відзначали і у венах.



Умовні позначки: 1 – набухання ендотеліоцитів, 2 – оголення інтими, 3 – складж еритроцитів у просвіті артерії, 4 – перивазальний набряк.

Рисунок 4.31 – Гістологічний зріз міокарда щура з вінцевою артерією
Забарвлення гематоксилином і еозином. Збільшення: $\times 40$

Підсумовуючи результати дослідження кількості ДЕЦ за умов шестигодинного моделювання експериментального СТС свідчать про розвиток у піддослідних щурів ендотеліальної дисфункції в посткомпресійному періоді СТС. Морфологічний симптом осередкового «оголення» інтими судин досягає свого максимуму через три доби після декомпресії експериментальних щурів і проявляється суттєвим збільшенням рівня циркулюючих десквамованих ендотеліоцитів у крові піддослідних тварин.

Репаративне ремоделювання судинного русла серця при СТС, як і будь-яке інше ушкодження серцевого м'яза при багатьох патологіях призводить до порушення стромально-кардіоміоцитарних відношень [170, 171].

При дослідженні відносних об'ємів структурних компонентів тканини міокарда в динаміці розвитку посткомпресійного періоду СТС встановлено, що через 24 години після звільнення правої тазової кінцівки відносний об'єм КМЦ

зменшився на 2,45 % ($p < 0,05$) проти тварин контрольної групи, водночас зросла відносна частка судин на 14 % ($p < 0,05$), а частка міжміокардіоміоцитарних прошарків збільшилася на 12,5 % ($p > 0,05$) (табл. 4.3).

Таблиця 4.3 – Відносні об'єми структурних компонентів міокарда лівого шлуночка у посткомпресійному періоді СТС (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній квантилі), %

Терміни дослідження	Структурні компоненти		
	ВОКМ, %	ВОС, %	ВОСТ, %
Інтактні тварини	81,5 (78,5; 84)	10,5 (8; 13,5)	8,0 (7; 10)
1 доба	79,5 (75,5; 81) *	12,0 (10; 14,5) *	9,0 (7,5; 12)
3 доба	73,0 (70; 75,5) ***	16,0 (15; 17) ***	11,0 (10; 13) ***
7 доба	72,5 (70; 75) ***	13,5 (12; 14) **	15,0 (12; 16,5) ***
14 доба	71,5 (70,5; 74) ***	11,5 (11; 13)	16,5 (15; 18) ***
Примітка. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ порівняно з показниками у тварин інтактної групи.			

Через 3 доби експерименту після припинення компресії кінцівки, що відповідає ранньому посткомпресійному періоді СТС ВОКМ продовжував зменшуватись і становив 73,0 %, що було на 10,43 % нижче від показника у тварин інтактної групи ($p < 0,001$), ВОС та стромальний компонент міокарда зросли статистично достовірно у 1,52 і 1,38 раза ($p < 0,001$).

Через 7 діб дослідження у проміжному посткомпресійному періоді СТС відносна частка КМЦ продовжувала зменшуватися і становила 0,89 порівняно з

аналогічним показником у інтактних щурів ($p < 0,001$). На цьому терміні дослідження почала зменшуватися частка відносного об'єму судин, яка залишалася статистично достовірно ($p < 0,01$) вищою порівняно з інтактними тваринами у 1,29 раза, але меншою від максимального значення через 3 доби експерименту у 1,18 раза. ВОСТ на цьому терміні експерименту продовжував зростати і був більшим у 1,88 раза ($p < 0,001$) порівняно з показником у інтактних щурів.

Через 14 діб експерименту у пізньому посткомпресійному періоді СТС ВОКМ становив 71,5 %, що складало 0,88 від показника норми, відносний об'єм строми зріс і перевищував аналогічний показник у інтактних тварин у 2,06 раза, а відносна частка судин зменшилася порівняно з показником на попередньому терміні дослідження, але залишалася вищою, ніж у інтактних щурів у 1,09 рази ($p > 0,05$).

Описані зміни відносних об'ємів структурних компонентів тканини серця в динаміці розвитку посткомпресійного періоду СТС обумовили зростання СКІ (табл. 4.4).

Таблиця 4.4 – Динаміка СКІ у посткомпресійному періоді СТС (Ме (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній квантилі), ум. од.

Показ- ник	Група тварин				
	Інтактні	1 доба	3 доба	7 доба	14 доба
СКІ, ум. од.	0,23 (0,19; 0,27)	0,25 * (0,23; 0,32)	0,37 *** (0,32; 0,42)	0,38 *** (0,33; 0,43)	0,40 *** (0,35; 0,42)
Примітка. * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ порівняно з показниками у тварин інтактної групи.					

Так, через 1 добу експерименту СКІ статистично достовірно збільшився у 1,09 раза ($p < 0,05$), через 3 доби експерименту – у 1,6 раза ($p < 0,001$). Тенденція до зростання СКІ у проміжному та пізньому посткомпресійних періодах СТС

зберігалася, про що свідчить його зростання відповідно у 1,65 та 1,74 раза при $p < 0,001$.

Таким чином, отримані дані свідчать про те, що репаративне ремоделювання міокарда лівого шлуночка серця відбувається переважно за рахунок збільшення об'єму судинного та стромального компоненту. Водночас слід зазначити, що у пізньому посткомпресійному періоді спостерігалось превалювання сполучнотканинного компоненту.

Підсумовуючи отримані результати досліджень у даному розділі можна зробити такі висновки:

1. Масометричним та планіметричним дослідженнями встановлено, що стресіндуковане альтеративне ремоделювання серця в ранньому посткомпресійному періоді СТС (через 3 доби) характеризується зростанням ЧМС на 3,48% ($p < 0,001$), ЧМЛШ – на 5,72% ($p < 0,001$), ЧМПШ – на 2,30% ($p < 0,05$), зниженням ШІ на 3,15% ($p < 0,01$) при незмінності площі стінок як лівого, так і правого шлуночків серця. У пізньому посткомпресійному періоді (через 14 діб) на тлі зниження ЧМС та ЧМЛШ, виявлено зростання ЕПЛШ на 6,44% ($p < 0,01$) та ШІ на 5,58% ($p < 0,05$). Результати стромально-кардіоміоцитарних відношень, а саме зменшення ВОКМ на 10,43% ($p < 0,001$), зростання ВОС та ВОСТ у 1,52 і 1,38 раза ($p < 0,001$), СКІ – у 1,6 раза ($p < 0,001$) через 3 доби дослідження та продовження збільшення об'єму строми до закінчення експерименту у 2,06 раза ($p < 0,001$), СКІ – у 1,74 раза ($p < 0,001$) свідчить про розвиток у ранньому посткомпресійному періоді СТС у серці експериментальних щурів хибного гіпертрофічного репаративного ремоделювання, а у пізньому посткомпресійному періоді синдрому тривалого стиснення – ексцентричного репаративного ремоделювання.

2. Морфологічні зміни міокарда після декомпресії в ранньому посткомпресійному періоді (1 – 3 доби) характеризувалися вираженими розладами кровообігу, що проявлялося набряком строми, стазами та крововиливами, що приводили до дистрофічно-некротичних змін КМЦ та розвитку контрактурних пошкоджень I-III стадій. У проміжному

посткомпресійному періоді (через 7 діб) помірною стабілізацією процесу, яка стверджується зменшенням дисциркуляторних розладів, дистрофічних змін кардіоміоцитів, периваскулярного набряку із розвитком лімфогістіоцитарної інфільтрації стромі. Пізній посткомпресійний період (через 14 діб) характеризувався переважанням процесу репаративної регенерації міокарда у поєднанні із розвитком інтерстиціального та периваскулярного фіброзу.

3. У ранньому посткомпресійному періоді в гемомікроциркуляторному руслі серця піддослідних тварин зареєстровано морфологічні та функціональні зміни, які характеризуються ознаками ендотеліальної недостатності (вакуолізація і набухання цитоплазми та десквамація ендотеліоцитів), набряк стінок гемокапілярів, деструктивними змінами еластичних мембран і гладком'язових клітин, дилатацією і повнокрів'ям просвіту судин гемомікроциркуляторного русла з розвитком стазу крові та складж-феномену еритроцитів, посиленням колагеноутворення та нерівномірно вираженими проявами васкуліту. В проміжному періоді, через 7 діб дослідження, зміни в судинах стабілізуються, а через 14 діб спостереження, у пізньому посткомпресійному періоді СТС, прояви гемоциркуляторних порушень зменшувалися, змінюючись процесами посиленого колагеноутворення в стінках артерій і артеріол, адвентиції та периваскулярній стромі.

Ендотеліальна дисфункція через 3 доби експерименту була суттєвою, коли кількість десквамованих ендотеліоцитів становила $(8,0 (6,5; 8,5)) \times 10^4/\text{л}$, що було більше у 2,3 раза у проти інтактних тварин ($p < 0,001$). В проміжному та пізньому періодах синдрому тривалого стиснення кількість десквамованих ендотеліоцитів знижувалася, проте до кінця експерименту залишалася вищою у 1,6 раза проти інтактних тварин ($p < 0,05$).

Матеріали цього розділу представлені в наукових публікаціях автора [172–177].

РОЗДІЛ 5

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

Вивчення патогенезу, клінічних проявів та наслідків СТС в різні терміни після декомпресії залишається актуальним у 21 столітті. Це пов'язано зі зміною воєнно-політичної ситуації у світі, яка характеризується як проявами тероризму, так і збільшенням кількості військових конфліктів. Особливого значення дана патологія набуває для нашої країни, яка перебуває у стані війни з 2014 року [2].

У структурі травматичних уражень частка СТС становить від 15 до 24 %, що зумовлено ростом травматизму, великою кількістю природних та техногенних катастроф, збільшенням кількості військових конфліктів [7, 19].

Аналіз даних літератури свідчить, що більшість наукових робіт, присвячених проблематиці СТС стосувалися вивчення основних ланок патогенезу та клінічних проявів. Проте, потребують уточнення та доповнення питання ролі стресу у патогенезі розвитку СТС та репаративних процесів в міокарді після декомпресії потерпілих.

Метою проведеного експериментального дослідження стало з'ясування структурно-функціональних особливостей репаративного ремоделювання серця у посткомпресійному періоді СТС.

Дисертаційне дослідження виконане на 74 білих безпородних щурах-самцях. СТС моделювали шляхом стискання м'яких тканин стегна правої тазової кінцівки за умов знеболенням шляхом внутрішньо-очеревинного введення кетаміну гідрохлориду (100 мг/кг маси тіла), сила компресії становила 7 кг/см², площа стискаючої поверхні 5 см² протягом 6 годин без ушкодження магістральних судин та кісток [137] у спеціально сконструйованому нами пристрої регульованої компресії для експериментального моделювання синдрому тривалого стиснення і травматичного шоку [138]. Виведення лабораторних щурів з експерименту здійснювали через 1, 3, 7 та 14 діб дослідження, що відповідало клінічному перебігу СТС, у якому виділяють три

періоди: 1) ранній, що охоплює з 1-го по 3-й день, 2) проміжний – з 3-го по 9–12-й день, 3) пізній — з 9–12-го дня до 1–2 місяців [16]. Рівень кортизолу сироватки крові визначали, окрім зазначених термінів, через 1 годину після декомпресії експериментальних тварин. Для контролю використали інтактних білих лабораторних щурів-самців.

На початку нашого дослідження з'ясували перебіг ендотоксикозу в експериментальних тварин за його показниками у сироватці крові та гомогенаті серця в динаміці посткомпресійного періоду СТС. Розвиток генералізованої токсемії, складовими ланками якої є генералізований ендотоксикоз та реперфузійна токсемія призводять до ураження всіх органів і систем, розвитку поліорганної недостатності та є причиною смерті у потерпілих [24]. Найчутливішим показником розвитку ендогенної інтоксикації є визначення МСМ. До складу МСМ входять похідні глюкуронової кислоти, продукти розпаду фібриногену, тромбіну, альбуміну, пептиди, речовини деградації колагену, гормони інсулін та глюкагон та інші складники. Маючи високу біологічну активність за умов ендотоксемії вони посилюють мембранну проникність, гемоліз еритроцитів, перешкоджають засвоєнню глюкози, знижують синтез ДНК та глобіну в еритроблестах, інгібують фагоцитарну активність лейкоцитів, пригнічують всі види обміну і завдяки цитотоксичній та імунодепресивній дії поглиблюють тяжкість стану потерпілих [178].

З'ясовано, що за умов експериментального СТС показники МСМ значно зростають. Треба зауважити, що найвищий рівень вмісту МСМ₂₅₄ ми спостерігали через 1 та 3 доби у ранньому посткомпресійному періоді СТС, який статистично достовірно ($p < 0,001$) перевищував відповідний показник у інтактних тварин у 2,1 та 2,2 рази. Через 7 та 14 діб після декомпресії концентрація МСМ₂₅₄ у крові зменшувалася, але перевищувала показники інтактних тварин на 46,6% ($p < 0,01$) та 26,6 % ($p > 0,05$) відповідно. Враховуючи склад МСМ₂₅₄ до яких входять пептиди, тригліцериди, продукти розпаду нуклеїнових кислот, речовини деградації колагену, таке підвищення рівня МСМ₂₅₄ сприяє руйнуванню структурних компонентів клітинних мембран.

Вміст МСМ₂₈₀ також зріс через 24 години після проведення експерименту у 2,7 рази ($p < 0,001$), а через три доби був більшим проти тварин інтактної групи у 3 рази ($p < 0,001$). Такі отримані дані можуть свідчити про зрив адаптаційно-компенсаторних та детоксикаційних процесів у піддослідних тварин. В проміжному та пізньому періодах після декомпресії вміст МСМ₂₈₀ знижувався, проте залишався вищим через 14 діб дослідження на 35,7 % ($p < 0,001$) проти інтактних тварин.

Важливим маркером ендотоксикозу експериментального СТС вважається ЕП, рівень якого зростав одночасно з підвищенням вмісту в крові МСМ. Найістотніше збільшення цього показника відмічали через одну та три доби після моделювання СТС. Так, через 24 години він достовірно перевищував рівень інтактних тварин на 170,5 % ($p < 0,001$), а через три доби на 170 % ($p < 0,001$), або у 2,7 рази. Через 7 діб експерименту ЕП залишався вищим на 130 % ($p < 0,001$). Через 14 діб показник ЕП знизився, проте він залишався статистично вірогідно вищим, ніж у інтактних щурів на 76,8 % ($p < 0,001$). Отримані дані дослідження свідчать про значне зростання показників ендогенної інтоксикації, які досягають максимальних значень у ранньому посткомпресійному періоді СТС. На значне зростання показників ендогенної інтоксикації у посткомпресійному періоді СТС, політравмі, краніоскелетній, скелетній травмі та при опіках стравоходу вказують і інші дослідники у своїх працях [179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186]. Надмірне утворення МСМ сприяє розвитку ендогенної інтоксикації, вважається її маркером та відображає ступінь порушення білкового метаболізму. У клінічній практиці своєчасна та правильна оцінка показників ендогенної інтоксикації має прогностичне значення і необхідна для своєчасного проведення екстракорпоральних методів детоксикації [187, 188].

За умов СТС розвивається компресійний стрес, який зумовлює активацію ПОЛ. Одним з маркерів ствердження зазначеної гіпотези є визначення концентрації МДА в сироватці крові та гомогенаті серця. Так, через три доби вміст МДА підвищився у крові у 3,90 рази, а гомогенаті серця у 3,75 рази, що

було найвищим у посткомпресійному періоді при $p < 0,001$. В подальшому рівень МДА повільно зменшувався, але залишався статистично достовірно вищим у крові через 7 діб у 3,3 рази ($p < 0,001$) і через 14 діб у 2,6 рази ($p < 0,001$), у тканині серця відповідно у 2,4 ($p < 0,001$) та 2,1 рази ($p < 0,001$), що було статистично достовірно по відношенню до тварин інтактної групи.

Декомпресія у піддослідних щурів сприяла відновленню кровотоку у тканинах, що піддавалися стисненню, посилювала утворення АФК, які зумовлюють деструктивні зміни в місці компресії та разом із відновленням кровотоку розносяться по організму, спричиняючи ураження серця. ДК є первинними продуктами ПОЛ. У нашому дослідженні у сироватці крові максимального значення ДК набували через 3 доб після декомпресії у ранньому пост компресійному періоді СТС, коли концентрація ДК була вищою у 4,17 рази ($p < 0,001$), а через 7 діб у проміжному посткомпресійному періоді концентрація ДК в сироватці крові знизилася, але порівняно з інтактними тваринами була вищою у 3,3 рази ($p < 0,001$), а через 14 діб експерименту цей показник залишався вищим проти інтактних щурів у 2,2 рази ($p_1 < 0,001$).

У гомогенаті серця динаміка змін вмісту ДК була дещо іншою. Найвищого значення показник ДК набував через 3 доби після декомпресії, коли він збільшувалася у 2,7 рази ($p < 0,001$). Через 7 діб вміст ДК в гомогенаті серця зменшувався, але залишався вищим порівняно з інтактними тваринами у 2,15 рази, а через 14 діб – 1,5 рази, в обох випадках показники були статистично достовірними ($p_1 < 0,001$). Подібні результати у своїх дослідження отримали науковці, які вивчали особливості вільнорадикального окиснення при експериментальному СТС, ішемічно-реперфузійному синдромі [39, 189, 190].

Важливе значення для прогнозу важкості стану потерпілих має стан антиоксидантної системи сироватки крові та серця. У нашому дослідженні вивчали динаміку змін показників антиоксидантного захисту у посткомпресійному періоді СТС. Порівнюючи активність каталази в сироватці крові та гомогенаті серця у інтактних та експериментальних тварин встановлено максимальне зростання останньої в сироватці крові через 3 доби

дослідження у 3,95 раза, а у тканині серця у 3,43 раза, що в обох випадках було суттєвим ($p < 0,001$). Починаючи з 7 доби експерименту активність каталази односпрямовано знижувалася, але статистично достовірно залишалася вищою відносно аналогічних показників у інтактних тварин до завершення експерименту. У гомогенаті серця визначали активність СОД. Це важливий фермент, здатний розщепити вільні радикали на перекис водню та молекулярний кисень [103, 191]. До третьої доби після декомпресії експериментальних тварин ми спостерігали зростання активності СОД у 1,58 раза порівняно з цим же показником у інтактних тварин ($p < 0,001$). В подальшому активність СОД почала активно знижуватися, проте через 14 діб залишалася вищою порівняно проти інтактних щурів у 1,27 раза ($p < 0,001$).

Важливим маркером антиоксидантного захисту є вміст у крові білка ЦП. Концентрація його в крові підвищується внаслідок посиленого його виходу з гепатоцитів, що є проявом деструктивного впливу ендогенної інтоксикації при рабдоміолізі на клітинні мембрани [192]. У нашому дослідженні вміст ЦП у крові зростав у ранньому посткомпресійному періоді і досягав максимального значення через 3 доби, яке було у 1,74 раза вищим проти інтактних щурів ($p < 0,001$). Починаючи з 7 доби експерименту вміст ЦП у сироватці крові неухильно знижувався.

Отже, компресійний стрес за умов СТС зумовлює активацію системи антиоксидантного захисту, яка проявляється максимальним зростанням активності каталази, СОД та концентрації ЦП у ранньому посткомпресійному періоді СТС. У проміжному та пізньому посткомпресійному періоді СТС має місце виснаження системи антиоксидантного захисту, що проявляється зниженням активності ферментної ланки антиоксидантного захисту та концентрації білка ЦП у піддослідних тварин. Подібні результати отримали інші автори при вивченні СТС, ішемічно-реперфузійного синдрому, краніоскелетної травми [37, 81, 103, 193, 194, 195, 196].

Про можливість ураження серця в умовах стресу у своїй праці «Стрес без дистреса» говорив Г. Сельє. Він пов'язував це виділенням великої кількості

катехоламінів, які виділяються у великій кількості наднирковими залозами. Безумовно, що СТС є стресом для організму і він супроводжується активацією гіпоталамо-гіпофізарної системи, яка безпосередньо впливає на надниркові залози, що супроводжується виділенням катехоламінів. Останні мають здатність розщеплювати мембрану кардіоміоцитів, що підвищує їх проникність для іонів натрію. Це призводить до внутрішньоклітинного набряку. Супутнє перевантаження серцевого м'язу продуктами ПОЛ, поява високих концентрацій АФК, ацидозу супроводжується порушенням гомеостазу Ca^{2+} в кардіоміоцитах та розвитком контрактур [113, 114, 115].

Для підтвердження важливої ролі стресу за умов розвитку СТС досліджували рівень кортизолу у крові лабораторних щурів. Отримані дані свідчать про значне підвищення рівня кортизолу сироватки крові, яке через 1 годину після декомпресії перевищувало аналогічний показник у інтактних тварин на 23,2 % і зростав з 93,25 (89,89; 97,43) до 114,9 (112,41; 117,86) нмоль / л, або у 1,23 раза, що було статистично достовірно ($p < 0,001$). Зростання рівня сироваткового кортизолу відмічали і інші дослідники у свої публікаціях [197] при вивченні показників адаптивного імунітету при СТС та патогенетичних реакцій імунних органів в умовах хронічного стресу. За умов СТС у піддослідних тварин розвивається стресова реакція внаслідок вираженого больового синдрому, яка шляхом передачі больових подразників в кору великих півкуль головного мозку стимулює надмірну секрецію глюкокортикоїдів і катехоламінів. Таким чином, вміст кортизолу у сироватці крові відображає реакцію піддослідних щурів на дію больового подразника [198]. Через 1 добу у ранньому посткомпресійному періоді концентрація кортизолу знизилася порівняно з показником через 1 годину на 29,89 %, а відносно аналогічного значення у інтактних тварин – на 13,61 %, що в обох випадках було статистично достовірно ($p < 0,001$).

Через 3 доби після звільнення піддослідних тварин від компресії у ранньому посткомпресійному періоді СТС концентрація кортизолу

продовжувала знижуватися і була меншою, ніж у тварин інтактної групи на 26,71 % ($p < 0,001$) і це значення було найнижчим у даному дослідженні.

Починаючи з 7 доби експерименту у проміжному посткомпресійному періоді СТС концентрація кортизолу у крові піддослідних щурів почала підвищуватися, однак залишалася нижчою, ніж у тварин інтактної групи на 10,03 % при $p < 0,01$.

Через 14 діб у пізньому посткомпресійному періоді СТС рівень кортизолу сироватки крові залишався нижчим порівняно з аналогічним показником у щурів інтактної групи, що не було статистично достовірним.

При проведенні міроскопічного дослідження надниркових залоз піддослідних щурів у посткомпресійному періоді СТС через 1 годину після декомпресії світлооптичних змін не виявили.

Через 1 добу дослідження виявляли різкоділятовані судини ГМЦР з повнокрів'ям та сладжами еритроцитів, периваскулярний набряк. В клубочковій зоні мали місце клітини з ознаками вакуольної дистрофії та некрозу. Міжзональні прошарки малодиференційованих клітин візуалізувалися чітко. У пучковій та сітчастій зонах дифузно виявлялися округлі клітини із світлою гомогенною оксифільною цитоплазмою та дрібновогнищеві деструктивні зміни клітин. Світлооптичні зміни у мозковій речовині характеризувалися вираженою вакуолізацією цитоплазми, зміною зональності ядер та їх базофілією, переважаючою оксифільністю цитоплазми, ознаками набухання хроматофіноцитів, переважанням кількості епінефроцитів над норепінефроцитами, що могло свідчити про інтенсивніше виділення адреналіну.

Через 3 доби після декомпресії кінцівки у ранньому посткомпресійному періоді СТС відмічали наростання деструктивних змін у надниркових залозах. Клітини клубочкової зони були гетероморфними – частина з них мали світлу вакуолізовану цитоплазму та просвітлені набубнявілі ядра, інші невеликого розміру із інтенсивно забарвленим ядром та гомогенною еозинофільною цитоплазмою. В місцях розривів клітинних оболонок спостерігалися

формуванням без'ядерних осередків та скупчення змінених ядер у екстрацелюлярному просторі, що нагадували псевдобагатоядерні структури. В межах пучкової зони також виявлялися деструктивні зміни клітин, оксифільність ядер гіпертрофованих кортикоцитів та базофілія ядер поодиноких ендокриноцитів. З'являлися «оптично порожні» поліморфні осередки на межі із мозковим шаром. Такі гістологічні зміни та візуальне зменшення площі пучкової зони обумовлювали зниження концентрації кортизолу у цей термін дослідження. Клітини сітчастої зони малі із поліморфними та переважно гіперхромними ядрами. У мозковій речовині спостерігалися виражені деструктивні зміни тлі розладів кровообігу, що морфологічно проявлялося у вигляді дилатованих та повнокровних судин з наявністю еритростазів та лейкостазів в просвітах. Перивазальний набряк переважав у мозковому шарі. Нерідко зустрічалися деструктивні зміни стінок гемокapілярів з периваскулярними скупченнями еритроцитів та лейкоцитарною інфільтрацією. Сполучнотканинна капсула надниркових залоз потовщена за рахунок вираженого набряку та її розшарування.

Через 7 діб після декомпресії у проміжному посткомпресійному періоді СТС сполучнотканинна капсула залишалася потовщеною з вогнищевими розшаруваннями. Судини капсули з потовщеними стінками, повнокровні з ознаками сладжу еритроцитів. Перивазально наявний набряк. В кірковій речовині виявлялися дифузні дегенеративно-деструктивні зміни ендокриноцитів клубочкової та пучкової зон – вакуолізація цитоплазми, дистопія ядер із проявами їх пікнозу, набухання сполучнотканинного компоненту. Альтерація та вогнищевий лізис клітин, більш виражені у пучковій зоні. Також мали місце дифузно-вогнищеві клітинні інфільтрації сполучної тканини та дифузні зони лізису та некрозу-оптично порожні зони. Порушення зональності кіркового шару та кірково-мозкового розмежування надниркових залоз у цей термін дослідження виникали за рахунок дифузної проліферації сполучнотканинних волокон.

У пізньому посткомпресійному періоді через 14 діб дослідження у надниркових залозах зменшувалася площа набухання, локалізуючись переважно навколо судин. Натомість зростала частка колагенових волокон. Капсула надниркових залоз видимо потовщувалася. Поділ кіркового шару на зони зберігався, однак спостерігалось незначне ущільнення та витончення перехідних зон кіркового шару за рахунок поліморфних ендокриноцитів, переважна більшість яких із початковою деструкцією – дрібновакуольна оксифільна цитоплазма, вогнищеві витончення клітинних оболонок, гіперхромність та ущільнення ядер. Також порушене формування сферичних структур клубочкового шару. В сітчастій та пучковій зонах візуалізуються дифузно округлі клітини із світлою оксифільною цитоплазмою, вогнищеві деструктивні зміни клітин. Слід відзначити, що у цей термін збільшувалася кількість гіпертрофованих двоядерних клітин. Мозкова речовина «бідна» клітинами, скупчення яких формують острівці навколо судин з переважанням сполучнотканинного компоненту та малодиференційованих ендокриноцитів. Мала місце вогнищева деструктуризація хроматофіноцитів – вакуолізація оксифільної цитоплазми. Судинне русло в усіх шарах дилатоване та повнокровне із стазом крові. Стінки судин потовщені, розрихлені. Описані морфологічні зміни у надниркових залозах зустрічаються при іммобілізаційному стресі та опіковій травмі [199, 200].

Підсумовуючи результати дослідження можна зробити висновок, що світлооптичні зміни надниркової залози у різні терміни після усунення компресії відображають стадійність реадптації організму в посткомпресійному періоді СТС. Свідченням цього є переважання у перші три доби розладів кровообігу на рівні мікроциркуляторного русла, появу еритростазів та лейкостазів, набряку строми у поєднанні з дистрофічними змінами ендокриноцитів. Через 7 діб експерименту структурні зміни відображають процеси стабілізації процесу адаптації: зменшуються дисциркуляторні порушення і розвивається мікроаденоматоз ендокриноцитів клубочкової та пучкової зон. Через 14 діб у загальноструктурній картині переважають процеси

виснаження адаптації, а саме на тлі зменшення дисциркуляторно – гіпертрофічних змін спостерігається активація процесу колагеноутворення.

З метою вивчення особливостей репаративного ремоделювання серця нами було проведено масометричних та планіметричних досліджень серця у посткомпресійному періоді СТС.

У ранньому посткомпресійному періоді СТС (1-3 доби) нами встановлено статистично достовірне зростання ЧМС на 3,48 % ($p < 0,001$), яке відбувалося за рахунок збільшення маси ЛШ на 5,72 % ($p < 0,001$) та маси ПШ – на 2,30 % ($p < 0,05$). Отримані результати свідчать про переважне зростання маси ЛШ у посткомпресійному періоді СТС. Це підтверджується показником ШІ, який через 3 доби експерименту знизився на 3,15 % ($p < 0,01$) та збільшенням відсотка маси ЛШ на 2,11 % ($p < 0,001$). Дослідження та порівняння планіметричних показників шлуночків інтактних і експериментальних щурів показали, що ЕПЛШ та ЕППШ у ранньому посткомпресійному періоді СТС статистично достовірно не змінювалися, відповідно – не змінювалося і значення ПІ. Це свідчить про те, що у розвиток у ранньому посткомпресійному періоді СТС у серці експериментальних щурів розвивається концентричне гіпертрофічне репаративне ремоделювання серця.

У проміжному та пізньому посткомпресійних періодах СТС (7 та 14 доби) ЧМС почала знижуватися, проте залишалася вищою ніж у інтактних щурів на 2,14 та 1,34 % ($p < 0,001$). Знижувалася і маса шлуночків серця. Однак, ЧМЛШ через 7 і 14 діб після декомпресії залишалася вищою відносно аналогічного показника у інтактних щурів відповідно на 4,68 та 3,98% ($p < 0,001$), а ЧМПШ статистично достовірно не відрізнялася від такої у інтактних тварин. Підтвердженням такого процесу було подальше зниження ШІ, який через 7 та 14 діб у проміжному та пізньому посткомпресійному періоді СТС був меншим порівняно з аналогічним показником у інтактних щурів на 3,29 та 3,33 % відповідно ($p < 0,01$). Проте, у проміжному та пізньому періодах СТС через 7 та 14 діб зростає ЕПЛШ відповідно на 3,0 та 6,44 % ($p < 0,01$), а ЕППШ зростає через 14 діб лише на 1,24 %, що не було статистично достовірно. Відповідно ПІ через

14 діб дослідження у пізньому посткомпресійному періоді зріс на 5,58 % ($p < 0,05$).

Зростання цих показників говорить про те, що через 14 діб дослідження у пізньому посткомпресійному періоді СТС у експериментальних щурів розвивається ексцентричне репаративне ремоделювання серця.

Отримані масо-планіметричні показники дають підставу стверджувати, що зростання ЧМС у ранньому посткомпресійному періоді СТС переважно відбувається за рахунок значного набряку стірки серця, вираженої дилатації судин ГМЦР, стазів та крововиливів, а також набряку самих кардіоміоцитів. Причиною таких змін вважаємо стрес, якого зазнають експериментальні щурі при моделюванні СТС, що призводить до значного викиду катехоламінів, які розщеплюють мембрану кардіоміоцитів та підвищує їх проникність для іонів натрію. Це призводить до внутрішньоклітинного набряку. Супутнє перевантаження серцевого м'язу продуктами пероксидного окиснення ліпідів, поява високих концентрацій АФК, ацидозу супроводжується порушенням гомеостазу Ca^{2+} в кардіоміоцитах та розвитком контрактур [115]. Другою потужною ланкою патогенезу ураження серця вважається ендотоксикоз, який запускає механізм розвитку токсичної кардіоміопатії [98, 101] за рахунок продуктів міолізу та активації ЛПС, які знаходяться в клітинних стінках грамнегативних бактерій кишечника. Травми, стрес, оксидативний стрес сприяють проникненню бактеріальних токсинів у кров, а потім вони зв'язуються з спеціальними рецепторами клітин, зокрема, КМЦ [98]. ЛПС викликають прозапальну імунну відповідь в КМЦ та субендотеліальному просторі [99] і характеризуються міокардіодепресивною, цитотоксичною та аритмогенною дією на міокард [100, 101].

У проміжному та пізньому посткомпресійних періодах СТС через 7 та 14 діб масо-планіметричні показники показали статистично значиме зростання ЕПЛШ на 3,0 та 6,44 % ($p < 0,01$) при статистично не суттєвому зростанні ЕППШ на 1,24 %. Відповідно відреагував і ПШ, який збільшився на 5,58 % ($p < 0,05$). Дані показники свідчать про розширення камери ЛШ, розвиток

ексцентричного репаративного ремоделювання серця та виснаження адаптаційно-приспосувальних можливостей міокарда. Розвиток ексцентричного ремоделювання міокарда у пізньому посткомпресійному періоді СТС був зумовлений дистрофією та некрозом окремих КМЦ, руйнуванням вставних дисків міофібрил, деструктивними змінами мітохондрій, пригніченням синтезу АТФ і стоншенням стінки переважно лівого шлуночка, що призводить до розширення камери ЛШ. На розвиток реперфузійних контрактур, загибель кардіоміоцитів та розвиток серцево-судинної недостатності у пізньому посткомпресійному періоді СТС вказують у своїх працях низка зарубіжних вчених [113, 114, 115]. Розширення камери ЛШ, зниження скоротливої здатності міокарда та розвиток серцевої недостатності має місце при інфаркті міокарда [201], а П.О. Ваврух (2014) [202] при вивченні ендотоксикозу у хворих на рак шлунково-кишкового тракту зробив висновок про диспропорційну гіпертрофію та розширення камер лівого та правого шлуночків. Описані масо-планіметричні характеристики серця при токсичному ураженні блідою поганкою, при якому спостерігали гіпертрофію ЛШ та переважаюче розширення площі ендокардіальної поверхні лівого шлуночка [203].

Результатами світлооптичного та поляризаційного дослідження міокарда в посткомпресійному періоді СТС встановлено, що у ранньому посткомпресійному періоді СТС через 1 добу експерименту в міокарді маніфестували розлади кровообігу. Вони проявлялися розширенням просвіту капілярів, явищами сладжування в багатьох із них. Стінки артеріол і дрібних артерій помірно потовщувалися і розрихлювалися за рахунок плазматичного просякання. Ендотеліоцити набували округлої форми і випиналися в просвіт судин, в окремих місцях відмічали явища десквамації, що створювало передумови до плазморагії. Перивазальна строма виглядала помірно розрихленою за рахунок набряку. КМЦ розташовувалися компактно, більшість із них були структурованими, проте зустрічалися клітини, у яких не візуалізувалася поперечна посмугованість, мали місце дрібноосередкові некрози та грудковий розпад цитоплазми клітин. У частині із них виявлено

посилення тинкторіальних властивостей саркоплазми і гіперхромію ядер та явища контрактурного пошкодження і фрагментації волокон. Останні добре візуалізувалися при поляризаційній мікроскопії. Зони нормальної поперечної посмугованості чергувалися з ділянками контрактурних пошкоджень I ступеня. Забарвлення за Гейденгайном виявляло дрібні осередки некрозів, які були дифузно розташовані в міокарді.

Через 3 доби дослідження у ранньому посткомпресійному періоді СТС розлади кровообігу наростали і проявлялися дилатацією судин переважно венозної ланки мікроциркуляторного русла. Просвіти судин були переповнені кров'ю з тенденцією до сладжу та гемолізу. Мали місце внутрішньостінкові плазморагії. Такий стан створював умови для активної трансудації плазми і за межі судин та розвитку набряку, який у цьому терміні дослідження набував поширеного характеру. КМЦ розміщувалися розрізнено, спостерігалися ділянки хаотичного та хвилеподібного розташування клітин, широкі поля фрагментації. В кардіоміоцитах зникала поперечна посмугованість, цитоплазма нерівномірно вбирала барвник, що створювало ефект мозаїчності препарату. Окрім цього виявлялися осередки грудкового розпаду саркоплазми та контрактурного ушкодження КМЦ. Ядра не завжди мали класичну локалізацію, а у окремих КМЦ не візуалізувалися. Осередки грудкового розпаду саркоплазми й некрози зливалися, набуваючи поширенішого характеру порівняно із попереднім терміном. В поляризованому світлі мікроскопа зони нормальної поперечної посмугованості чергувалися з ділянками посилення анізотропії А-дисків, їх зближення та стоншення І-дисків. Подекуди А-диски зливалися у суцільний анізотропний конгломерат. Такі зміни відповідали контрактурним пошкодженням I-III ступенів. Забарвлення за Гейденгайном виявило збільшення площі некротизованих кардіоміоцитів порівняно з попереднім терміном дослідження. Подібні морфологічні зміни в серцевому м'язі та кровоносному руслі мали місце в стадії опікового шоку при термічній травмі, за умов черепно-мозкової травми, при ендогенній інтоксикації у хворих

із пухлинами шлунково-кишкового тракту та експериментальній опіоїдній інтоксикації [204, 205, 206, 207].

Через 7 діб дослідження у проміжному посткомпресійному періоді СТС зберігалася загальна закономірність структурних змін, описаних вище. В міокарді виявлялося повнокрів'я дилатованого венозного сегмента мікроциркуляторного русла із стазом крові та сладжем еритроцитів. В просвітах артеріол візуалізувалися злуцені ендотеліоцити. Периваскулярна строма розрихлена набряком. Також мала місце слабо виражена проліферація колагенових волокон. Нерівномірно виражений набряк зберігався і в міжклітинній стромі. З'являлися клітинні інфільтрати, в яких переважали лімфоцити та фібробласти. Саркоплазма багатьох КМЦ нерівномірно просвітлювалася, по полюсах виявляли її грудковий розпад. У поляризованому світлі зазначені зміни проявлялися посиленням анізотропії дисків, хаотичним розташуванням анізотропних конгломератів у ділянках зернисто-грудкового розпаду кардіоміоцитів. В препаратах забарвлених за Гейденгайном виявляли помірне зменшення частки некротизованих кардіоміоцитів. Водночас реєстрували ділянки лімфогістіоцитарної інфільтрації, як ймовірної реакції міокарда на некроз КМЦ та розвиток репарації. Лімфогістіоцитарна інфільтрація міокарда зустрічається за умов експериментальної гіпотермії, черепно-мозковій травмі [204, 208].

Через 14 діб у пізньому посткомпресійному періоді СТС просвіти вінцевих судини міокарда помірно звужувались, повнокрів'я зменшувалось. В окремих випадках стан кровоносної системи наближався до такого як у контрольній групі тварин. Однак, стінки окремих судин виглядали потовщеними. Ендотелій нерівномірно вкривав базальну мембрану. Навколо судин та в міжклітинній стромі набряк виразно зменшувався. Характерною особливістю було розростання в периваскулярному просторі фіброзної тканини. За даними Сиволап В. Д. та Лашкул Д. А [209] утворення фіброзної тканини свідчить про некроз, або апоптоз КМЦ, а фібробласти синтезують надмірну кількість колагену I і III типів, який накопичується в адвентиції та

периваскулярно [210, 211]. За поляризаційної мікроскопії візуалізувалася поперечна посмугованість КМЦ, посилення анізотропії окремих ділянок міофібрил та невеликі рідко розташовані ділянки зближення А-дисків та стоншення І-дисків. При забарвленні за Гейденгайном виявляли суттєве зменшення частки некротизованих КМЦ, як правило, це були некрози поодиноких клітин або їх дрібних груп.

Зазначені зміни, виявлені при світлооптичній та поляризаційній мікроскопії дають підстави стверджувати, що морфологічні зміни міокарда в динаміці розвитку посткомпресійного періоду СТС є відображенням стадійності компенсаторно-приспосувальних механізмів та характеризуються найсуттєвішими розладами кровообігу у ранньому посткомпресійному періоді, що проявлялися набряком строми, стазами та крововиливами у поєднанні з дистрофічно-некротичними змінами КМЦ.

Через 7 діб у проміжному посткомпресійному періоді СТС структурні зміни міокарда відображали помірну стабілізацію процесу, яка проявлялася зниженням дисциркуляторних розладів, дистрофічних змін кардіоміоцитів та лімфогістіоцитарною інфільтрацією строми.

Через 14 діб у пізньому посткомпресійному періоді СТС переважають процеси репаративної регенерації міокарда із залишковими явищами інтерстиціального та периваскулярного фіброзу.

Описані морфологічні зміни в міокарді експериментальних щурів поєднувалися із ремоделюванням ГМЦР. За умов СТС розвивається ендотоксикоз, порушується тканинний обмін з самого початку стиснення, а після декомпресії патологічні процеси зумовлені ендогенними токсичними сполуками. Ендотеліальні клітини першими реагують на міоглобін, лізосомальні та мітохондральні ферменти, гістамін, серотонін, продукти анаеробного гліколізу, вільні радикали, які у великих концентраціях попадають в кров'яне русло. В організмі потерпілих за умов СТС активується ПОЛ, що зумовлює утворення у надмірній кількості АФК і розвиток оксидативного стресу [75, 77]. Розвиток ПОЛ призводить до ураження судинної стінки шляхом

пошкодження ендотеліоцитів, підвищення коагуляційної здатності плазми крові та тромбоцитів [30, 79].

В динаміці розвитку посткомпресійного періоду СТС у піддослідних тварин спостерігали значне зростання числа десквамованих ендотеліоцитів. Кількість ДЕЦ у інтактних щурів становила $(3,5 (3; 4,5)) \times 10^4/\text{л}$. Через 24 години у ранньому посткомпресійному СТС кількість ДЕЦ зросла в 2 рази, а через три доби кількість ДЕЦ становила $(8,0 (6,5; 8,5)) \times 10^4/\text{л}$, що було більше у 2,3 рази у порівнянні з інтактними тваринами ($p < 0,001$). Через сім діб дослідження у проміжному посткомпресійному періоді СТС кількість ДЕЦ у периферійній крові дещо зменшилася, але статистично достовірно ($p < 0,01$) у 1,7 рази була вищою, ніж у інтактних щурів. Через 14 діб експерименту у пізньому посткомпресійному періоді СТС зберігалася тенденція до зменшення кількості ДЕЦ, проте їхня кількість статистично достовірно ($p < 0,05$) залишалася вищою у 1,6 рази порівняно з інтактними тваринами.

При морфологічному дослідженні виявлено, що крім активації процесів десквамації ендотеліоцитів за умов стресу, травматичного шоку, генералізованої токсемії, що мають місце за умов шестигодинного експериментального СТС, останні набували різних розмірів та змінювали форму, зустрічалися клітини з набряком цитоплазми, явищами каріопікнозу та каріолізису. В окремих ділянках спостерігали хвилеподібність ендотеліальної вистилки за рахунок значного набухання ендотеліоцитів.

Треба зазначити, що через 3 доби після декомпресії експериментальних щурів у ранньому посткомпресійному періоді СТС пошкодження ендотеліоцитів були максимальними. Спостерігалися значні ділянки оголення інтими, нерівномірне розташування ендотеліальних клітин на поверхні інтими, ділянки скупчення останніх поєднувалися з місцями оголення внутрішньої оболонки артерії, пролабування ендотеліоцитів в судинний простір та появу складів еритроцитів, що є передумовою виникнення тромбозів артеріального русла, що свідчить про розвиток ендотеліальної дисфункції в посткомпресійному періоді СТС. За даними низки науковців [66, 67, 68, 69, 70,

71] ендотеліальна дисфункція розвивається при серцево-судинній патології, системних хронічних захворюваннях, синдромі ішемії-реперфузії, сепсисі, ускладненнях вагітності (гестози), гіперурикемії та подагри.

При світлооптичній мікроскопії в судинному руслі серця експериментальних щурів в динаміці розвитку посткомпресійного періоду СТС виникають прогредієнтні морфологічні та функціональні зміни в судинах серця піддослідних тварин на всіх рівнях їх структурної організації, які характеризуються ознаками ендотеліальної дисфункції (вакуолізація, набухання та злущування ендотеліоцитів), потовщенням судинних стінок, дистрофічними та деструктивними змінами еластичних мембран і гладком'язових клітин, дилатацією і повнокров'ям ГМЦР із зміною гемореології (стаз крові, складж еритроцитів), посиленням колагеноутворення та нерівномірно вираженими проявами васкуліту.

Найвиразнішими зміни в судинах серця були у ранньому посткомпресійному періоді СТС, що відповідає першим трьом добам після декомпресії. В проміжному періоді, через 7 діб дослідження, зміни в судинах стабілізуються, а через 14 діб спостереження, у пізньому посткомпресійному періоді СТС, прояви гемоциркуляторних порушень зменшувалися, змінюючись процесами посиленого колагеноутворення в стінках артерій і артеріол, адвентиції та периваскулярній стромі.

Ремоделювання серця та його судинного русла при різних патологічних станах залежить від структурного стану позаклітинного матриксу [170, 171, 212].

Порушення стромально-кардіоміоцитарних відношень, що обумовлює прояви репараційного ремоделювання міокарда в посткомпресійному періоді СТС залишається предметом підвищеної уваги і дискусії морфологів.

Нашими дослідженнями встановлено, що найістотніших змін через 1 та 3 доби після декомпресії експериментальних тварин, що відповідає ранньому посткомпресійному періоду СТС зазнають судини ГМЦР. Встановлено, що відносна частка судин через 1добу зростає статистично достовірно у 1,14 раза

($p < 0,05$), а через 3 доби – у 1,52 раза ($p < 0,001$) порівняно з аналогічним показником у щурів інтактної групи. Суттєве зростання відносної частки судин трактуємо як вплив ендотоксикозу та стресу, яких зазнають експериментальні щурі, про що зазначають у своїх працях інші дослідники [208, 213].

Зростання частки міжміокардіоміоцитарних структур на 12,5 % через 1 добу після декомпресії не було статистично достовірним, але через 3 доби дослідження відносний об'єм стромального компоненту міокарда зріс статистично достовірно у 1,38 раза ($p < 0,001$). На фоні зростання відносних об'ємів судин та строми, ВОКМ зменшувався через 1 добу після декомпресії на 2,45 %, а через 3 доби становив 0,90 від показника у тварин інтактної групи ($p < 0,001$). Відповідно почав зростати СКІ, який через 1 добу дослідження статистично достовірно збільшився у 1,09 раза ($p < 0,05$), через 3 доби експерименту – у 1,6 раза ($p < 0,001$). Зважаючи на те, що в цей термін експерименту спостерігали значне зростання площі некротизованих КМЦ, то це обумовило подальший розвиток фіброзної тканини [57, 58]. Через 7 і 14 діб експерименту у проміжному та пізньому посткомпресійних періодах СТС константували подальше зростання відносної частки строми відповідно у 1,88 ($p < 0,001$) і 2,06 раза ($p < 0,001$). На противагу цьому частка ВОС почала знижуватися, але переважала аналогічний показник у інтактних щурів у 1,29 ($p < 0,01$) та 1,09 ($p > 0,05$) раза. Відносна частка КМЦ у проміжному та пізньому періоді СТС продовжувала повільно знижуватися та становила 0,89 та 0,88 відповідно порівняно з аналогічним показником у інтактних щурів, що в обох випадках було суттєвим ($p < 0,001$). Подібні зміни мали місце у серці при експериментальній термічній травмі [214]. Тенденція до зростання СКІ у проміжному та пізньому посткомпресійних періодах СТС зберігалася, про що свідчить його статистично достовірне зростання відповідно у 1,65 та 1,74 раза. Такі зміни свідчать про інтенсивне ремоделювання як КМЦ, так і позаклітинного матриксу. Поява в проміжному та пізньому посткомпресійних періодах СТС періоді лімфоцитарних інфільтратів сприяє подальшій проліферації фібробластів та розвитку реактивного фіброзу [215]. Посилене

утворення колагену спричинює зростання жорсткості серцевого м'яза, та формує органічний субстрат для виникнення серцевих аритмій, а внутрішньоклітинний ацидоз деполаризує клітинні мембрани та посилює ектопічну активність серця [216, 217].

Деструктивні зміни в міокарді, описані нами в посткомпресійному періоді СТС, викликані значною механічною травмою, больовим шоком, реперфузійною токсемією, плазмо- та крововтратою спричиняють стресорний вплив на регуляцію АНС скоротливої функції серця. Методом варіаційної кардіоінтервалометрії встановлено, що у ранньому посткомпресійному періоді СТС переважає вплив симпатичної ланки АНС на варіабельність серцевого ритму. Це підтверджувалося зростанням показників АМо у 1,7 раза ($p < 0,001$), ІН у 4 рази ($p < 0,001$) та зниженням ΔX у 1,8 раза ($p < 0,01$) через 3 доби дослідження у ранньому посткомпресійному періоді СТС, що можна вважати компенсаторно-приспосувальною реакцією організму експериментальних щурів на підвищення метаболічних процесів у міокарді. За даними Єльського В.М. та співавт. [37], активація ПОЛ та протеолітичних ферментів, вивільнення ендотоксинів призводять до посиленого синтезу стрес-індукуючих гормонів та активації гіпофізарно-кортикоадреналової системи з піком своєї активності саме через 3 доби у тварин з тривалим роздавлюванням м'яких тканин. Активація симпатичної ланки АНС посилює ЧСС, що призводить до тахікардії. Враховуючи, що ЧСС суттєво відрізнялась від контрольної групи через 3 доби дослідження та була вищою на 23,2 % ($p < 0,001$), найвище зростання показника ПАПР у 2,1 раза ($p < 0,001$) в цей період свідчить, що саме через 3 доби у ранньому посткомпресійному періоді СТС спостерігалася максимальна невідповідність між функціонуванням синусового вузла та активністю симпатичної ланки АНС. Цей період по суті є найкритичнішим для тварин через надмірну централізацію регуляції про що свідчить зниження показника Мо на 18,9 % ($p < 0,001$) та найпоказовішим зростанням у 4 рази ІН ($p < 0,001$). Структурні зміни міокарда в цей період характеризувалися розрізненим розташуванням КМЦ, спостерігалися ділянки хаотичного та хвилеподібного

розташування клітин, широкі поля фрагментації, в багатьох із них зникала поперечна посмугованість та виявлялися осередки грудкового розпаду саркоплазми та контрактурного ушкодження.

Аналіз показників математичного аналізу ВСР методом варіаційної кардіоінтервалометрії у проміжному та пізньому посткомпресійних періодах СТС засвідчив зниження впливу симпатичної ланки АНС та поступове відновлення вегетативної рівноваги в модуляції серцевого ритму. ЧСС у експериментальних тварин стабілізувалася і через 7 та 14 діб у проміжному та пізньому посткомпресійних періодах СТС статистично достовірно не відрізнялася від аналогічного показника у інтактних щурів. ΔX через 7 діб експерименту почав зростати, але залишався нижчим проти інтактних щурів у 1,5 раза ($p < 0,05$). Лише через 14 діб дослідження у пізньому посткомпресійному періоді СТС цей показник статистично достовірно не відрізнявся від інтактних тварин. Це свідчило про досить повільне відновлення протекторного впливу на роботу серця парасимпатичної ланки АНС, що підтверджувалося і зниженням АМо, яка у проміжному та пізньому посткомпресійних періодах СТС зменшилася порівняно з максимальним значенням через 3 доби відповідно на 14,26 % та 25,05 %, але залишалася суттєво вищою проти інтактних щурів ($p < 0,001$). ІН, який є комплексним показником та вказує на ступінь централізації керування серцевим ритмом починаючи з 7 доби експерименту починав знижуватися і через 14 діб після декомпресії статистично достовірно не відрізнявся від такого у інтактних щурів. Послаблення впливу симпатичної та посилення парасимпатичної ланок АНС на міокард призводило до активації процесів компенсаторного репаративного ремоделювання, що проявлялося активацією колагеноутворення, розвитку інтерстиційного та периваскулярного фіброзу. Суттєва централізація керування серцевим ритмом описані у гострому періоді політравми та за умов ендотоксемії [218, 219].

Субмікроскопічне дослідження міокарда вушок серця у ранньому посткомпресійному періоді СТС через 1 добу дослідження підтвердило етапність

структурних змін, що були нами виявлені при проведенні світлооптичної та поляризаційної мікроскопії. Поряд з звуженими зустрічалися розширені гемокапіляри, просвіти яких були переповнені еритроцитами. В ендотеліоцитах розвивалися деструктивні зміни, які проявлялись у ядрах маргінацією хроматину, вираженою звивистістю каріолеми. Маргінальна зона ендотеліоцитів була набряклою та заповнена дрібними піноцитозними міхурцями. Це може свідчити про посилення метаболічних процесів у клітині та підвищення проникності капілярів [220]. Виражених деструктивних змін зазнавав енергетичний апарат клітини. Зміни структури мітохондрій навіть в межах однієї клітини були гетероморфні. Більшість із них були збільшені в розмірах з просвітленим матриксом та зруйнованими кристами, в окремих із них виявляли деструкцію зовнішньої мембрани, що є наслідком гіперпродукції вільних радикалів та гіпоксії [221, 222, 223]. Такі мітохондрії посилено синтезують АФК, що сприяє руйнації базальних мембран клітин [224]. В ядрах КМЦ наростала кількість гетерохроматину та розвивався каріопікноз. Міофібрили перебували в стані перескорочення, вставні диски в окремих місцях зазнавали руйнування. Як правило, мітохондрії розміщувались групами тісно прилягаючи одна до одної, що свідчить про наявність адаптивної морфологічної реакції на компресійний стрес. Поодинокі мітохондрії утворювали м'яліноподібні структури, що є морфологічним проявом зростання активності ПОЛ та підтверджується значним зростанням в сироватці крові концентрації ДК та МДА [39, 189].

Серед паралельно орієнтованих зустрічалися міофібрили з нерівномірними саркомерами та порушенням їх впорядкованого розташування за контрактурним типом, що проявлялось зближенням анізотропних дисків і вкороченням саркомерів. Канальці ендоплазматичного ретикулуму різко розширені, вакуолізовані, в окремих ділянках фрагментовані. Структурні компоненти пластинчастого комплексу значно гіперплазовані, а його вакуолі та цистерни виявлялись не тільки біля ядра, а між міофібрилами та під сарколемою.

Звертало на себе різке збільшення чисельності секреторних гранул переважно зрілих та дифундуючих, які великими групами локалізувалися в парануклеарній зоні, а також між мітохондріями, міофібрилами та біля ендотеліоцитів гемокапілярів, що вважаємо проявом гормональної реакції ендокринних кардіоміоцитів на стрес, що полягала у накопиченні та виділенні ПНУП. Подібні результати досліджень мали місце при іммобілізаційному стресі та артеріальній гіпертензії, серцевій недостатності, за умов постреперфузійного періоду, цукрового діабету та при стресі, викликаному опіковою травмою [10, 154, 225, 226, 227, 228, 229].

Ядра міоендокриноцитів зберігали округлу форму, каріолема яких утворювала чисельні інвагінації різної глибини. В каріоплазмі переважав еухроматин, гетерохроматин дрібними грудками лягав вздовж внутрішнього листка каріолеми, ядерце невелике щільної будови знаходилось в центрі каріоплазми. Чітко контурувались ядерні пори.

Через 3 доби дослідження у ранньому посткомпресійному періоді СТС наростали деструктивні зміни в ядрах, енергетичному, скоротливому та секреторному апаратах міоендокриноцитів, обумовлених порушеннями кровоплину та гематоцелюлярного бар'єру. У вушках серця спостерігали різке зменшення усіх типів секреторних гранул проти попереднього терміну дослідження. Необхідно зазначити, що серед гранул домінували молоді, які локалізувались між мітохондріями та міофібрилами міоендокриноцитів, рідко зустрічались зрілі секреторні гранули. Такої думки дотримувалися автори при вивченні постреперфузійного періоду та при стресі, викликаному опіковою травмою [228, 229]. На нашу думку, це може свідчити про пригнічення ендокринної функції серця. За даними Жураківської О.Я. зменшення кількості секреторних гранул мало місце через 3 доби після гіпотермічного періоду [230]. На цьому терміні дослідження поглиблювалися зміни в ядрах інкреторних КМЦ, які характеризувалися різким збільшенням вмісту гетерохроматину. Останній розміщувався біля внутрішнього листка каріолеми та по всій нуклеоплазмі, що створювало її плямистий рисунок і свідчило про розвиток

каріопікнозу. Більшість мітохондрій були великі з різко просвітленим матриксом внаслідок набряку із вкороченими, або повністю зруйнованими кристами, в окремих із них виявляли деструкцію зовнішньої мембрани. Такі зміни є причиною енергетичного дефіциту міокарда і описані іншими науковцями [231]. Більшість міофібрил перебували у стані перескорочення, що поєднувалось із розволокненням, гомогенізацією і частковим їх лізисом. Вставні диски в окремих ділянках були зруйновані, а в інших – дещо потовщеними електроннощільними міжклітинними контактами. Структурні компоненти комплексу Гольджі знаходились не тільки в парануклеарній зоні, а між міофібрилами та під сарколемою. В ГМЦР ми константували суттєві зміни, які характеризувалися утворенням еритроцитарних агрегатів по типу сладж-феномена, стаз крові у венулах. Базальна мембрана гемокапілярів була значно потовщена за рахунок набряку з ділянками розщеплення та інвагінації люменальної поверхні, біля якої виявляли багато мікропіноцитозних везикул. Ядра ендотеліоцитів з інвагінаціями різної глибини. В просвітленій цитоплазмі ендотеліоцитів виявляли деструктивно змінені та вакуолізовані мітохондрії. Канальці ендоплазматичного ретикулуму та комплексу Гольджі розширені, вакуолізовані та фрагментовані. Перикапілярний простір значно розширений.

Через 7 діб експерименту і проміжному посткомпресійному періоді СТС субмікроскопічні зміни деструктивного характеру виявляли в усіх структурних компонентах ендокринних КМЦ вушок серця експериментальних тварин. Як і в попередній термін спостереження, констатували зменшення вмісту секреторних гранул проти інтактних тварин. Серед гранул домінували молоді, зрілі – були поодинокі, які були дифузно розташовані між мітохондріями, міофібрилами та під сарколемою. В ядрах КМЦ явища каріопікнозу. Міофібрили з багаточисленими зонами перескорочення, розволокнення, гомогенізацією та лізисом міофіламентів. Вставні диски чітко не виявлялися за рахунок деструкції. Мітохондрії з різкопросвітленим матриксом, зруйнованими кристами, в окремих із них виявляли осміофільні, мієліноподібні структури, що свідчить про дефіцит енергетичного забезпечення КМЦ та активність ПОЛ

[232]. Канальці ендоплазматичного ретикулуму різко розширені з ознаками вакуолізації та фрагментації. Структурні компоненти комплексу Гольджі різко гіпертрофовані та вакуолізовані, виявляються не тільки біля ядра, а в різних ділянках цитоплазми клітини. Гемокапіляри мали звужені та розширені ділянки, виповнені форменими елементами крові. Зберігалися набряк та просвітлення цитоплазми ендотеліоцитів. Поодинокі мікропіноцитозні везикули локалізувались біля люмінальної поверхні, а чисельні – контурувались біля нерівномірно потовщеної базальної мембрани. Ядрам ендотеліоцитів притаманні нерівні контури за глибини рахунок різної інвагінацій каріолеми, але в нуклеоплазмі на цьому терміні експерименту на відміну від змін у ранньому посткомпресійному періоді СТС переважав еухроматин. Навколо гемокапілярів і в міжклітинному просторі виявляли пучки колагенових волокон.

Через 14 діб дослідження, у пізньому посткомпресійному періоді СТС в секреторному апараті КМЦ знаходили всі типи гранул, але з'являлося більше зрілих порівняно з попередніми термінами дослідження, які були розташовані дифузно. Це могло свідчити про певне відновлення ендокринної функції міоендокриноцитів. Ядра КМЦ набували округлоовидовженої форми з неглибокими інвагінаціями, нуклеоплазмі домінував еухроматин, що вказувало на високу активність ядра, а перинуклеарний простір ставав вузьким. В набряклій цитоплазмі міоендокриноцитів візуалізувались фрагментовані та лізовані міофібрили, пошкодження окремих вставних дисків, місцями порушення впорядкованого розташування саркомерів. В значній частині мітохондрій зберігались типові пристосувальні процеси, що проявлялись їх гіпертрофією. Дрібніші округлі мітохондрії зберігали типову субмікроскопічну будову. В цей термін дослідження мало місце дифузне розростання колагенових волокон у стромі КМЦ, що вказує на розвиток інтерстиційного фіброзу [217]. Судини ГМЦР були як розширеними, так і звуженими, але еритроцитарних конгломератів в них не було. Люмінальна та базальна ділянки цитоплазми ендотеліальних клітин містили невелику кількість піноцитозних

міхурців. Ядра більшості ендотеліоцитів зберігали овальновидовжену форму із домінуванням еухроматину в нуклеоплазмі та гладкою каріолемою. Навколо гемокапілярів і в міжклітинному просторі виявляли пучки колагенових волокон, що свідчило про розвиток периваскулярного фіброзу. За даними Genovese F. et Karsdal M. (2016) в умовах ендотеліальної дисфункції та гіпоксії відбувається деградація основних білків базальної мембрани судин, зокрема білка С4М, що є компонентом колагену і одночасно з процесами деградації колагену фібробласти починають утворювати нові матриксні білки, що сприяє розвитку периваскулярного фіброзу [128].

ВИСНОВКИ

У дисертаційному дослідженні теоретично узагальнено та викладено нове вирішення наукового завдання, що полягає у з'ясуванні структурно-функціональних особливостей репаративного ремоделювання серця у ранньому, проміжному та пізньому посткомпресійних періодах синдрому тривалого стиснення на органному, тканинному, клітинному та субклітинному рівнях його структурної організації.

1. Встановлено три стадії ремоделювання структурних компонентів серця в динаміці посткомпресійного періоду синдрому тривалого стиснення: 1) стресіндуковане, альтеративне – у ранньому посткомпресійному періоді (1 – 3 доби); 2) пристосувально-компенсаторне – у проміжному посткомпресійному періоді (7 доба); 3) репаративне, стромально-кардіоміоцитарне – у пізньому посткомпресійному періоді (14 доба).

2. Альтеративне стресіндуковане ремоделювання міокарда у ранньому посткомпресійному періоді викликає виражені дистрофічно-некротичні зміни кардіоміоцитів у поєднанні із гемомікроциркуляторними порушеннями, зумовленими ендокринними та реперфузійними процесами. Встановлено зростання кортизолу в крові через 1 годину після компресії на 23,2 % ($p < 0,001$) та його різке зниження через 1 добу експерименту на 29,89 % ($p < 0,001$). Розвиток реперфузійного ендотоксикозу підтверджено підвищенням рівня ендогенної інтоксикації, максимальне зростання якої має місце через 3 доби досліджу: молекул середньої маси₂₅₄ – у 2,2 рази ($p < 0,001$), молекул середньої маси₂₈₀ – у 3 рази ($p < 0,001$), еритроцитарного індекса інтоксикації – у 2,7 рази ($p < 0,001$) проти контрольних показників, з поступовим зниженням її рівня у проміжному та пізньому посткомпресійних періодах; зростанням інтенсивності пероксидного окиснення ліпідів, а саме: дієнові кон'югати (сироватка крові та гомогенат серця) збільшувалися у 4,17 та 2,7 рази відповідно ($p < 0,001$), малоновий діальдегід (сироватки крові та гомогенату серця) – у 3,92 та 3,75 рази ($p < 0,001$) проти інтактних тварин, поступовим зниженням активності

пероксидного окиснення ліпідів у проміжному та пізньому посткомпресійних періодах, що обумовлено активацією антиоксидантного захисту та стверджується максимальним зростанням активності каталази (сироватка крові та гомогенат серця) у 3,95 та 3,43 рази відповідно ($p < 0,001$), супероксиддисмутази (гомогенат серця) у 1,58 рази ($p < 0,001$) та концентрації церулоплазміну (сироватка крові) у 1,74 рази ($p < 0,001$) в ранньому посткомпресійному періоді. У проміжному та пізньому посткомпресійних періодах має місце зниження ферментної ланки антиоксидантного захисту та концентрації церулоплазміну у сироватці крові піддослідних тварин.

3. Встановлено, що у ранньому посткомпресійному періоді в регуляції скоротливої роботи серця переважає активація симпатичної ланки автономної нервової системи, а в проміжному та пізньому періодах відбувається поступове відновлення вегетативної рівноваги, про що свідчить суттєве зниження показників моди через 3 доби на 18,9 % ($p < 0,001$), варіаційного розмаху кардіоінтервалів у 1,8 рази ($p < 0,01$), зростанням амплітуди моди у 1,7 рази ($p < 0,001$), показника адекватності процесів регуляції у 2,1 рази ($p < 0,001$), індекса напруження у 4 рази ($p < 0,001$) з поступовим відновленням цих показників у проміжному та пізньому посткомпресійних періодах.

4. Масометричним та планіметричним дослідженнями встановлено, що стресіндуковане альтеративне ремоделювання серця в ранньому посткомпресійному періоді синдрому тривалого стиснення (через 3 доби) характеризується зростанням чистої маси серця на 3,48 % ($p < 0,001$), чистої маси лівого шлуночка – на 5,72 % ($p < 0,001$), чистої маси правого шлуночка – на 2,30 % ($p < 0,05$), зниженням шлуночкового індекса на 3,15 % ($p < 0,01$) при незмінності площі стінок як лівого, так і правого шлуночків серця. У пізньому посткомпресійному періоді (через 14 діб) на тлі зниження чистої маси серця та лівого шлуночка, виявлено зростання площі ендокардіальної поверхні лівого шлуночка на 6,44 % ($p < 0,01$) та планіметричного індекса на 5,58 % ($p < 0,05$). Результати стромально-кардіоміоцитарних відношень, а саме зменшення відносного об'єму кардіоміоцитів на 10,43 % ($p < 0,001$), зростання відносного

об'єму судин та строми у 1,52 і 1,38 рази ($p < 0,001$), стромально-кардіоміоцитарного індекса – у 1,6 рази ($p < 0,001$) через 3 доби дослідження та продовження збільшення об'єму строми до закінчення експерименту у 2,06 рази ($p < 0,001$), стромально-кардіоміоцитарного індекса – у 1,74 рази ($p < 0,001$) свідчить про розвиток у ранньому посткомпресійному періоді синдрому тривалого стиснення у серці експериментальних щурів хибного гіпертрофічного репаративного ремоделювання, а у пізньому посткомпресійному періоді синдрому тривалого стиснення – ексцентричного репаративного ремоделювання.

5. У ранньому посткомпресійному періоді в гемомікроциркуляторному руслі серця піддослідних тварин зареєстровано морфологічні та функціональні зміни, які характеризуються ознаками ендотеліальної недостатності (вакуолізація і набухання цитоплазми та десквамація ендотеліоцитів), набряк стінок гемокапілярів, деструктивними змінами еластичних мембран і гладком'язових клітин, дилатацією і повнокрів'ям просвіту судин гемомікроциркуляторного русла з розвитком стазу крові та складж-феномену еритроцитів, посиленням колагеноутворенням та нерівномірно вираженими проявами васкуліту. Ендотеліальна дисфункція через 3 доби експерименту була суттєвою, коли кількість десквамованих ендотеліоцитів становила $(8,0 (6,5; 8,5)) \times 10^4/\text{л}$, що було більше у 2,3 рази у проти інтактних тварин ($p < 0,001$). В проміжному та пізньому періодах синдрому тривалого стиснення кількість десквамованих ендотеліоцитів знижувалася, проте до кінця експерименту залишалася вищою у 1,6 рази проти інтактних тварин ($p < 0,05$).

6. Морфологічні зміни міокарда після декомпресії в ранньому посткомпресійному періоді (1–3 доби) характеризувалися вираженими розладами кровообігу, що проявлялося набряком строми, стазами та крововиливами, що приводили до дистрофічно-некротичних змін кардіоміоцитів та розвитку контрактурних пошкоджень I–III стадій. У проміжному посткомпресійному періоді (через 7 діб) помірною стабілізацією процесу, яка стверджується зменшенням дисциркуляторних розладів,

дистрофічних змін кардіоміоцитів, периваскулярного набряку із розвитком лімфогістіоцитарної інфільтрації строми. Пізній посткомпресійний період (через 14 діб) характеризувався переважанням внутрішноклітинної гіперплазії ультраструктур кардіоміоцитів у поєднанні із розвитком інтерстиціального та периваскулярного фіброзу.

7. У стадії альтеративного ремоделювання через 1 добу після декомпресії в міоендокриноцитах вушок серця експериментальних щурів має місце гіперплазія зрілих та дифундуючих секреторних гранул, що є морфологічним проявом накопичення та секреції передсердного натрійуретичного гормону та значне зменшення кількості секреторних гранул через 3 доби дослідження, що свідчить про пригнічення ендокринної функції серця. Проміжний (через 7 діб) посткомпресійний період характеризується відновленням функціональної активності міоендокринних клітин, про що свідчить наявність молодих секреторних гранул. У стадію відновного репаративного ремоделювання (через 14 діб) структура міоендокринних клітин відповідає такій у інтактних щурів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Ехалов В. В., Стусь В. П., Моисеенко Н. Н. Синдром Байуотерса. Острое повреждение почек: литературный обзор. *Урологія*. 2020. Т. 24, № 1. С. 68–93. doi: 10.26641/2307-5279.24.1.2020.199505
2. Рабдомиолиз при минно-взрывной травме: современные принципы и собственный опыт интенсивной терапии / Ю. Ю. Кобеляцкий и др. *Медицина неотложных состояний*. 2017. № 2(81). С. 128–134. doi: 10.22141/2224-0586.2.81.2017.99704
3. Sever M. S., Vanholder R., RDRTF of ISN Work Group on Recommendations for the Management of Crush Victims in Mass Disasters. Recommendation for the Management of Crush Victims in Mass Disasters. *Nephrology, Dialysis, Transplantation*. 2012. Vol. 27, Suppl 1. P. 1–67 p. doi: 10.1093/ndt/gfs156.
4. Early Therapeutic Intervention for Crush Syndrome: Characterization of Intramuscular Administration of Dexamethasone by Pharmacokinetic and Biochemical Parameters in Rats / I. Murata et al. *Biol Pharm Bull*. 2016. Vol. 39, № 9. P. 1424–1431. doi: 10.1248/bpb.b15-01034
5. Васильєв Г. О., Васильєва А. Г., Недашківський С. М. Синдром травматичного здавлювання/роздавлювання (краш-синдром). *Медицина невідкладних станів*. 2013. № 7. С. 15–21.
6. Chronology of mitochondrial and cellular events during skeletal muscle ischemia-reperfusion / S. Paradis et al. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2016. Vol. 310, № 11. P. 968–982. doi: 10.1152/ajpcell.00356.2015
7. Disaster nephrology: a new concept for an old problem / S. S. Mehmet, N. Lameire, W. V. Biesen, R. Vanholder. *Clin Kidney J*. 2015. Vol. 8, № 3. P. 300–309. doi: 10.1093/ckj/sfv024
8. Гостра ниркова недостатність при тяжких отруєннях метадоном / С. М. Недашківський, А. Б. Кучма, В. Ф. Струк, А. Г. Богомол. *Медицина неотложных состояний*. 2015. № 1. С. 106–110.

9. Guo X. L., Wang D., Lui Z. Elektrographic changes after injury in a rat model of combinet crush injury. *Am. J. Emerg. Med.* 2013. Vol. 31. № 12. P. 1661–1665. doi: 10.1016/j.ajem.2013.08.054
10. Volpe M., Carnovali M., Mastromarino V. The natriuretic peptides system in the pathophysiology of heart failure: from molecular basis to treatment. *Clin Sci (Lond)*. 2016. Vol. 130, № 2. P. 57–77. doi: 10.1042/CS20150469
11. Circulating C-type natriuretic peptide and its relationship to cardiovascular disease in the general population / S. Sangaralingham et al. *Hypertension*. 2015. Vol. 65, № 6. P. 1187–1194. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05366
12. Maisel A. S., Duran J. M., Wettersten N. Natriuretic Peptides in Heart Failure: Atrial and B-type Natriuretic Peptides. *Heart Fail Clin*. 2018. Vol. 14, № 1. P. 13–25. doi: 10.1016/j.hfc.2017.08.002
13. Zhao J., Pei L. Cardiac Endocrinology: Heart-Derived Hormones in Physiology and Disease. *JACC Basic Transl Sci*. 2020. Vol. 5, № 9. P. 949–960. doi: .1016/j.jacbts.2020.05.007
14. Wettersten N. Biomarkers in Acute Heart Failure: Diagnosis, Prognosis, and Treatment. *Int J Heart Fail*. 2021. Vol. 3, № 2. P. 81–105. doi: 10.36628/ijhf.2020.0036
15. Acute compartment syndrome / A. G. Via, F. Oliva, M. Spoliti, N. Maffulli *Muscles Ligaments Tendons J*. 2015. Vol. 5, № 1. P. 18–22. PMID: PMC4396671.
16. Повзун С. А. Патофизиологические механизмы краш-синдрома (сообщение первое). *Скорая медицинская помощь*. 2015. № 4. С. 46–52. doi: 10.24884/2072-6716-2015-16-4-46-52
17. Jagodzinski N. A., Weerasinghe C., Porter K. Crush injuries and crush syndrome: a review. Part 1: the systemic injury. *Trauma*. 2010. № 12. P. 69–88. doi: 10.1177/1460408610372440

18. Peak creatinine kinase level is a key adjunct in the evaluation of critically ill trauma patients / S. Byerly et al. *Am J Surg*. 2017. Vol. 214. № 2. P. 201–206. doi: 10.1016/j.amjsurg.2016.11.034
19. Crush Syndrome After the Marmara Earthquake / O. Demirkiran, Y. Dikmen, T. Utku, S. Urkmez. *Emerg Med J*. 2003. Vol. 20, № 3. P. 247–250. doi: 10.1136/emj.20.3.247
20. Crush syndrome: saving more lives in disaster: lessons learned from the early-response phase in Haiti / C. Barta et al. *Archives of internal medicine*. 2011. Vol. 171, № 7. P. 694–696. doi:10.1001/archinternmed.2011.122
21. Gibney R. T., Sever M. S., Vanholder R. C. Disaster nephrology: crush injury and beyond. *Kidney Int*. 2014. Vol. 85, № 5. P. 1049–1057. doi: 10.1038/ki.2013.392
22. Zimmerman J. L., Shen M. C. Rhabdomyolysis. *Chest*. 2013. Vol. 144, № 3. P. 1058–1065. doi: 10.1378/chest.12-2016
23. An Observational Epidemiological Study of Exercise-induced Rhabdomyolysis Causing Acute Kidney Injury: A Single-center Experience / W. L. Jabur et al. *Indian J. Nephrol*. 2018. Vol. 28, № 2. P. 101–104. doi: 10.4103/ijn.IJN_350_16
24. Manson J., Thiemermann C., Brohi K. Trauma alarmins as activators of damage-induced inflammation. *Br. J. Surg*. 2012. Vol. 99, Suppl. 1. P. 12–20. doi: 10.1002/bjs.7717
25. Экстремальные состояния / В. Н. Ельский и др. *Міжнародний вісник медицини*. 2013. Т. 6, № 1. С. 94–98.
26. Butcher N. E. Balogh Z. J. Update on the definition of polytrauma. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2014. Vol. 40, № 2. P. 107–111. doi: 10.1007/s00068-014-0391-x
27. Хоменко І. П., Король С. О., Матвійчук Б. В. Клінічно-організаційні особливості надання травматологічної допомоги пораненим із дефектами м'яких тканин при вогнепальних та мінно-вибухових ушкодженнях

КІНЦІВОК. *Травма*. 2018. Т. 19, № 5. С. 125–129. doi: 10.22141/1608-1706.5.19.2018.146655

28. Calcium flux balance in the heart / D. Eisner, E. Bode, L. Venetucci, A. Trafford. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2013. Vol. 58. P. 110–117. doi: 10.1016/j.yjmcc.2012.11.017

29. Shapiro M. L., Baldea A., Luchette F. A. Rhabdomyolysis in the intensive care unit. *J Intensive Care Med.* 2012. Vol. 27, № 6. P. 335–342. doi: 10.1177/0885066611402150.

30. Beyond muscle destruction: a systematic review of rhabdomyolysis for clinical practice / L. O. Chavez, M. Leon, S. Einav, J. Varon. *Crit Care.* 2016. Vol. 20, № 1. P. 135. doi: 10.1186/s13054-016-1314-5

31. Multimodality imaging findings in rhabdomyolysis and a brief review of differential diagnoses / S. Long et al. *Emerg. Radiol.* 2017. Vol. 24, № 4. P. 387–392. doi: 10.1007/s10140-017-1512-8

32. Rhabdomyolysis: pathogenesis, diagnosis, and treatment / P. A. Torres, J. A. Helmesetter, A. M. Kaye, A. D. Kaye. *Ochsner J.* 2015. Vol. 15, № 1. P. 58–69. PMID: PMC4365849

33. Rhabdomyolysis: review of the literature / R. Zutt et al. *Neuromuscul Disord.* 2014. Vol. 24, № 8. P. 651–659. doi: 10.1016/j.nmd.2014.05.005

34. Relationship of creatine kinase elevation and acute kidney injury in pediatric trauma patients / P. Talving et al. *J Trauma Acute Care Surg.* 2013. Vol. 74, № 3. P. 912–916. doi: 10.1097/TA.0b013e318278954e

35. High risk of rhabdomyolysis and acute kidney injury after traumatic limb compartment syndrome / W. H. Tsai et al. *Ann Plast Surg.* 2015. Vol. 74, Suppl 2. P.158–161. doi: 10.1097/SAP.0000000000000460

36. Direct relationship between levels of TNF α expression and endothelial dysfunction in reperfusion injury / N. Zhang et al. *Basic Res Cardiol.* 2010. Vol. 105, № 4. P. 453–464. doi: 10.1007/s00395-010-0083-6

37. Патолофізіологія травми (обзор експериментального колективного дослідження проблеми за 40 лет) / В. Н. Ельський і др. *Вісник морфології*. 2015. Т. 21, № 1. С. 242–250.
38. Rhabdomyolysis / M. Stanley et al. *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022. PMID: 28846335.
39. Пилипчук Т. П., Криницька І. Я, Марущак М. І. Особливості вільнорадикального окиснення при експериментальному синдромі тривалого стиснення. *Медична та клінічна хімія*. 2018. Т. 20, № 4. С. 79–85. doi: 10.11603/mcch.2410-681X.2018.v0.i4.9807
40. Kaul S. The “no reflow” phenomenon following acute myocardial infarction: Mechanisms and treatment options. *J. Cardiology*. 2014. Vol. 64, № 2. P. 77–85. doi: 10.1016/j.jjcc.2014.03.008
41. Rhabdomyolysis: an American Association for the Surgery of Trauma Critical Care Committee Clinical Consensus Document / L. Kodadek et al. *Trauma Surg Acute Care Open*. 2022. Vol. 7, № 1. P. e000836. doi: 10.1136/tsaco-2021-000836
42. Rhabdomyolysis / B. M. I. Cabral, S. N. Edding, J. P. Portocarrero, E. V. Lerma. *Dis Mon*. 2020. Vol. 66, № 8. P. 101015. doi: 10.1016/j.disamonth.2020.101015
43. Watson J. D., Gifford S. M., Clouse W. D. Biochemical markers of acute limb ischemia, rhabdomyolysis, and impact on limb salvage. *Semin Vasc Surg*. 2014. Vol. 27, № 3-4. P. 176–181. doi: 10.1053/j.semvascsurg.2015.01.007
44. Acute limb ischemia / C. Gilliland, J. Shah, J. G. Martin, M. J. Miller. *Jr. Tech Vasc Interv Radiol*. 2017. Vol. 20, № 4. P. 274–280. doi: 10.1053/j.tvir.2017.10.008.
45. Rhabdomyolysis and acute kidney injury in patients with traumatic spinal cord injury / R. Galeiras et al. *Indian J Crit Care Med*. 2016. Vol. 20, № 9. P. 504–512. doi: 10.4103/0972-5229.190370
46. Rhabdomyolysis: A Rare Adverse Effect of Levetiracetam / V. Rastogi et al. *Cureus*. 2018. Vol. 10, № 5. P. e2705. doi: 10.7759/cureus.2705

47. Drug-Induced Rhabdomyolysis Atlas (DIRA) for idiosyncratic adverse drug reaction management / Z. Wen et al. *Drug Discov Today*. 2019. Vol. 24, № 1. P. 9–15. doi: 10.1016/j.drudis.2018.06.006

48. Видиборець С. В., Андріяка А. О. Синдром дисемінованого внутрішньосудинного зсідання крові. *Семейная медицина*. 2016. № 5. С. 45–51.

49. Levi M. Pathogenesis and diagnosis of disseminated intravascular coagulation. *Int J Lab Hematol*. 2018. Vol. 40, Suppl 1. P. 15–20. doi: 10.1111/ijlh.12830.

50. Wada H., Hasegawa K., Watanabe M. DIC: an update on diagnosis and treatment. *Rinsho Ketsueki*. 2017. Vol. 58, № 5. P. 523–529. doi: 10.11406/rinketsu.58.523

51. Comparing clinical predictors of deep venous thrombosis versus pulmonary embolus after severe injury: a new paradigm for posttraumatic venous thromboembolism? / S. C. Brakenridge et al. *J Trauma Acute Care Surg*. 2013. Vol. 74, № 5. P. 1231–1237. doi: 10.1097/TA.0b013e31828cc9a0

52. Потапчук Ю. О., Буднюк О. О., Володичев Д. С. Скелетна політравма: прогнозування та профілактика емболічних ускладнень. *Клінічна хірургія*. 2021. Т. 88, № 11-12. С. 53–58. doi: 10.26779/2522-1396.2021.11-12.53

53. Rothberg D. L., Makarewich C. A. Fat Embolism and Fat Embolism Syndrome. *J Am Acad Orthop Surg*. 2019. Vol. 27, № 8. P. e346–e355. doi: 10.5435/JAAOS-D-17-00571

54. Fat embolism syndrome: State-of-the-art review focused on pulmonary imaging findings / K. Newbigin et al. *Respir Med*. 2016. Vol. 113. P. 93–100. doi: 10.1016/j.rmed.2016.01.018

55. Use of venovenous extracorporeal membrane oxygenation for perioperative management of acute respiratory distress syndrome caused by fat embolism syndrome: A case report and literature review / K. Momii et al. *Medicine (Baltimore)*. 2021. Vol. 100, № 8. P. e24929. doi: 10.1097/MD.00000000000024929.

56. Cohn J. N., Ferrari R., Sharpe N. Cardiac remodeling – concepts and clinical implications: a consensus paper from an International Forum on Cardiac Remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000. Vol. 35, № 3. P. 569–582. doi: 10.1016/s0735-1097(99)00630-0

57. Ехокардіографічне дослідження структури та функції придатків передсердь при неклапанній фібриляції передсердь / Я. М. Логвінов, О. Й. Жарінов, К. О. Міхалєв, О. А. Єпанчінцева. *Український кардіологічний журнал.* 2014. № 1. С. 82–94.

58. A review of the molecular mechanisms underlying the development and progression of cardiac remodeling / L. Schirone et al. *Oxid Med Cell Longev.* 2017. Vol. 2017. P. 3920195. doi: 10.1155/2017/3920195

59. Роль ендотелію в регуляції агрегатного стану крові в нормі, при атеросклерозі та артеріальній гіпертензії / Р. Ю. Маруніч та ін. *Фізіологічний журнал.* 2021. Т. 67, № 3. С. 87–99.

60. Возна Х. І., Москалюк В. Д., Сорохан В. Д. Ендотелій: функціональні властивості та його дисфункція (огляд літератури з матеріалами власних досліджень). *Клінічна та експериментальна патологія.* 2015. Т. 14, № 1. С. 210–214.

61. Endothelial progenitor cells, atheroma burden and clinical outcome in patients with coronary artery disease / G. J. Padfield et al. *Heart.* 2013. Vol. 99, № 11. P. 791–798. doi: 10.1136/heartjnl-2012-302949

62. Zhang Y. Y., Dong E. D. New insight into vascular homeostasis and injuryreconstruction. *Sci China Life Sci.* 2014. Vol. 57. P. 739–741. doi: 10.1007/s11427-014-4719-x

63. Rubanyi G. M. The role of endothelium in cardiovascular homeostasis and diseases. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2013. Vol. 22, Suppl. 4. P. 1–14. doi: 10.1097/00005344-199322004-00002.

64. Coronary Artery Disease and Endothelial Dysfunction: Novel Diagnostic and Therapeutic Approaches / E. Oikonomou et al. *Curr Med Chem.* 2020. Vol. 27, № 7. P. 1052–1080. doi: 10.2174/0929867326666190830103219

65. Role of endothelial dysfunction in heart failure / C. Zuchi et al. *Heart Fail Rev.* 2020. Vol. 25, № 1. P. 21–30. doi: 10.1007/s10741-019-09881-3
66. Cellular Mechanisms of Coronary Artery Spasm / B. Franczyk et al. *Biomedicines.* 2022. Vol. 10, № 10. P. 2349. doi: 10.3390/biomedicines10102349.
67. Steyers C. M. 3rd, Miller F. J. Jr. Endothelial Dysfunction in Chronic Inflammatory Diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2014. Vol. 15, № 7. P. 11324–11349. doi: 10.3390/ijms150711324
68. Preeclampsia: Linking Placental Ischemia with Maternal Endothelial and Vascular Dysfunction / B. A. Bakrania et al. *Compr Physiol.* 2020. Vol. 11, № 1. P. 1315–1349. doi: 10.1002/cphy.c200008.
69. Гладій О. І., Боднар Я. Я. Світлооптичний аналіз ендотеліоцитів при експериментальній гіперурикемії. *Актуальні проблеми сучасної медицини.* 2015. Т. 15, Вип. 4(52). С. 212–216.
70. Colbert J. F, Schmidt E. P. Endothelial and Microcirculatory Function and Dysfunction in Sepsis. *Clin Chest Med.* 2016. Vol. 37, № 2. P. 263–275. doi: 10.1016/j.ccm.2016.01.009.
71. Yu H., Kalogeris T., Korthuis R. J. Reactive species-induced microvascular dysfunction in ischemia/reperfusion. *Free Radic Biol Med.* 2019. Vol. 135. P. 182–197. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.02.031.
72. Bockus L., Kim F. Coronary endothelial dysfunction: from pathogenesis to clinical implications. *Open Heart.* 2022. Vol. 9, № 2. P. e002200. doi: 10.1136/openhrt-2022-002200.
73. Десквамовані ендотеліоцити та етапи їх деградації в крові у хворих ішемічною хворобою серця / А. Е. Павлега та ін. *Актуальные проблемы транспортной медицины.* 2020. № 1 (59). С. 87–93. doi: 10.5281/zenodo.3744386
74. Пузик С. Г. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе артериальной гипертензии и прогрессировании атеросклероза. *Семейная медицина.* 2018. № 2. С. 69–74.

75. Gudkova O. O., Latyshko N. V., Shandrenko S. G. Amine oxidases as important agents of pathological processes of rhabdomyolysis in rats. *Ukr. Biochem. J.* 2016. Vol. 88, № 1. P. 79–87. doi: 10.15407/ubj88.01.079
76. Noctor G., Lelarge-Trouverie C., Mhamdi A. The metabolomics of oxidative stress. *Phytochemistry.* 2015. Vol. 112. P. 33–53. doi: 10.1016/j.phytochem.2014.09.002.
77. Лысенко В. И. Оксидативный стресс как неспецифический фактор патогенеза органных повреждений (обзор литературы и собственных исследований). *Медицина невідкладних станів.* 2020. Т. 16, № 1. С. 24–35. doi: 10.22141/2224-0586.16.1.2020.196926
78. Barzegar Amiri Olia M., Schiesser C. H., Taylor M. K. New reagents for detecting free radicals and oxidative stress. *Org Biomol Chem.* 2014. Vol. 12, № 35. P. 6757–6766. doi: 10.1039/c4ob01172d
79. Korrapati M. C., Shaner B. E., Schnellmann R. G. Recovery from glycerolinduced acute kidney injury is accelerated by suramin. *J Pharmacol Exp Ther.* 2012. Vol. 341, № 1. P. 126–136. doi: 10.1124/jpet.111.190249
80. Kerkweg U., Schmitz D., de Groot H. Screening for the formation of reactive oxygen species and of NO in muscle tissue and remote organs upon mechanical trauma to the mouse hind limb. *Eur. Surg. Res.* 2006. Vol. 38, № 2. P. 83–89. doi: 10.1159/000092609
81. Волотовська Н. В., Зарічна О. Й., Кузьмак І. П. Активність каталази та супероксиддисмутази на тлі експериментальної ішемії-реперфузії кінцівки. *Шпитальна хірургія.* 2019. № 2(86). С. 53–58. doi: 10.11603/2414-4533.2019.2.10418
82. Генік С. М., Симчич А. В. Реперфузійний синдром після реваскуляризації ішемії нижніх кінцівок. *Серце і судини.* 2016. № 3. С. 104–108.
83. Zuidema M. Y., Zhang C. Ischemia/reperfusion injury: The role of immune cells. *World J Cardiol.* 2010. Vol. 2, № 10. P. 325–332. doi: 10.4330/wjc.v2.i10.325

84. Effects of a new compound containing Palmitoylethanolamide and Baicalein in myocardial ischaemia/reperfusion injury in vivo / R. D'amico et al. *Phytomedicine*. 2019. Vol. 54. P. 27–42. doi: 10.1016/j.phymed.2018.09.191
85. Annexin A5 reduces infarct size and improves cardiac function after myocardial ischemia-reperfusion injury by suppression of the cardiac inflammatory response / R. C. M. de Jong et al. *Scientific Reports*. 2018. Vol. 8, № 1. P. 6753. doi: 10.1038/s41598-018-25143-y
86. Leukocyte infiltration in lung, muscle and liver after limb compression in rats / M. W. Sgarby et al. *Pathophysiology*. 2013. Vol. 20. № 2. P. 111–116. doi: 10.1016/j.pathophys.2012.12.001
87. Sever M. S., Vanholder R. Management of crush victims in mass disasters: highlights from recently published recommendations. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013. Vol. 8, № 2. P. 328–335. doi: 10.2215/CJN.07340712
88. Which pathways trigger the role of complement in ischaemia/reperfusion injury? / C. A. Farrar, E. Asgari, W. J. Schwaeble, S. H. Sacks. *Front Immunol*. 2012. Vol. 3. P. 341. doi: 10.3389/fimmu.2012.00341
89. Anti-apoptotic and anti-inflammatory effects of naringin on cisplatin-induced renal injury in the rat / Y. Chtourou et al. *Chem Biol Interact*. 2016. Vol. 243. P. 1–9. doi: 10.1016/j.cbi.2015.11.019
90. State of the Art: No-Reflow Phenomenon / G. Caiazzo et al. *Cardiol Clin*. 2020. Vol. 38, № 4. P. 563–573. doi: 10.1016/j.ccl.2020.07.001
91. Яковлева Л. Н. Особые состояния миокарда при ишемии. Ліки України. *Medicine of Ukraine*. 2018. № 2(218). С. 43–50. URL: https://www.health-medix.com/articles/liki_ukr/2018-04-05/8.pdf
92. The MOGE (S) Classification for a Phenotype-Genotype Nomenclature of Cardiomyopathy: Endorsed by the World Heart Federation / E. Arbustini et al. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2013. Vol. 62, № 22. P. 2046–2072. doi: 10.1016/j.jacc.2013.08.1644
93. Амосова К. М. Кардіоміопатії: сучасний погляд на питання класифікації, етіології, діагностики та диференційної діагностики. Частина I. *Серце і судини*. 2016. № 2. С. 7–18. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/sis_2016_2_3

94. Brieler J., Breeden M. A., Tucker J. Cardiomyopathy: An Overview. *Am Fam Physician*. 2017. Vol. 96, № 10. P. 640–646. doi: 10.3892/etm.2018.7116
95. Некомпактний міокард / Л. П. Паращенко та ін. *Серцева недостатність*. 2013. № 2. С. 93–102.
96. Що відомо про ізольований некомпактний міокард? / І. Ю. Авраменко та ін. *Современная педиатрия*. 2013. № 5 (53). С. 133–139.
97. Cardiac macrophages regulate isoproterenol-induced Takotsubo-like cardiomyopathy / X. Liao et al. *JCI Insight*. 2022. Vol. 7, № 3. P. e156236. doi: 10.1172/jci.insight.156236
98. Epidermal growth factor, through alleviating oxidative stress, protect IPEC-J2 cells from lipopolysaccharides-induced apoptosis / X. I. D. Tang et al. *Int J Mol Sci*. 2018. Vol. 19, № 3. P. 848. doi:10.3390/ijms19030848
99. Localization of lipopolysaccharide from Escherichia Coli in to human atherosclerotic plaque / R. Carnevale et al. *Sci. Rep*. 2018. Vol. 8, № 1. P. 3598. doi: 10.1038/s41598-018-22076-4
100. Інфекційно-токсичний шок: традиції та сучасні підходи / О. А. Галушко та ін. *Гострі та невідкладні стани в практиці лікаря*. 2014. № 6(42). С. 26–34.
101. Endotoxin Effects on Cardiac and Renal Functions and Cardiorenal Syndromes / G. M. Virzi, A. Clementi, A. Brocca, C. Ronco. *Blood Purif*. 2017. Vol. 44, № 4. P. 314–326. doi: 10.1159/000480424
102. Endotoxin modulates the electrophysiological characteristics of human embryonic stem cell-differentiated cardiomyocytes / Sh. Wang et al. *J Cell Physiol*. 2019. Vol. 234, № 3. P. 2021–2030. doi: 10.1002/jcp.27251
103. Оксидативний стресс при синдроме длительного раздавливания и его патогенетическая коррекция нанопрепаратом липосом / В. Н. Ельский и др. *Таврический медико-биологический вестник*. 2012. Т. 15, № 3, ч. 1(59). С. 110–114.
104. Микаелян А. М. Нарушения сродства мембранных белков саркоплазматического ретикулула с ионами кальция при синдроме длительного

раздавливания у белых крыс. *Медицинская наука Армении НАН РА*. 2017. Т. 57, № 1. С. 80–88.

105. Развитие инфаркта миокарда при остром панкреатите на фоне синдрома длительного раздавливания / А. Г. Геворкян и др. *Медицинская наука Армении НАН РА*. 2015. Т. 55, № 1. С. 36–45.

106. The influence of hypothalamic cytokine PRP on protein synthesis in brain subcellular compartments in crush syndrome / A. G. Guevorkyan et al. *Cent. Nerv. Syst. Agents Med. Chem.* 2011. Vol. 11, № 3. P. 184–188. doi: 10.2174/187152411798047753

107. Characterization of Cardiac Dysfunction by Echocardiography in Early Severe Acute Pancreatitis / R. B. Thandassery, N. Choudhary, A. Bahl, R. Kochhar. *Pancreas*. 2017. Vol. 46, № 5. P. 626–630. doi: 10.1097/MPA.0000000000000820

108. Геворкян А. Г. Экспериментальные модели повреждения миокарда: молекулярные механизмы и возможности их коррекции природными биоактивными соединениями. *Биологический журнал Армении*. 2017. № 2(69). С. 24–33.

109. Death due to crush injuries in a compactor truck: vitality assessment by immunohistochemistry / R. Cecchi et al. *Int J Legal Med.* 2012. Vol. 126, № 6. P. 957–960. doi: 10.1007/s00414-012-0761-z

110. Повзун С. А. Патофизиологические механизмы краш-синдрома (сообщение второе). *Скорая медицинская помощь*. 2016. № 1. С. 32–40. doi: 10.24884/2072-6716-2016-17-1-32-40

111. Краш-синдром. *Екстерна медична допомога: догоспітальний етап. Новий клінічний протокол* : наказ Міністерства охорони здоров'я України від 05.06.2019 р. № 1269. С. 174–176. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v1269282-19#Text>

112. Шраменко Е. К., Черний В. И., Прокопенко Б. Б. Профилактика и лечение острого повреждения почек, вызванном рабдомиолизом различного генеза. *Медицина невідкладних станів*. 2014. № 3(58). С. 76–79.

113. No-reflow: again prevention is better than treatment / G. Niccoli, R. Kharbanda, F. Crea, A. Banning. *Eur. Heart J.* 2013. Vol. 31, № 20. P. 2449–2455. doi: 10.1093/eurheartj/ehq299

114. Goldenthal M. J. Mitochondrial involvement in myocyte death and heart failure. *Heart Fail Rev.* 2016. Vol. 21, № 2. P. 137–155. doi: 10.1007/s10741-016-9531-1.

115. Kloner R. A. Stunned and Hibernating Myocardium: Where Are We Nearly 4 Decades Later?. *J Am Heart Assoc.* 2020. Vol. 9, № 3. P. 67–74. doi: 10.1161/jaha.119.015502.

116. Dong J., Zhao Y., He X.-K. Down-regulation of miR-192 protects against rat ischemia-reperfusion injury after myocardial infarction. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2018. Vol. 22, № 18. P. 6109–6118. doi: 10.26355/eurrev_201809_15950

117. Pharmacological signatures of the exenatide nanoparticles complex against myocardial ischemia reperfusion injury / Y. Zhang et al. *Kidney Blood Press Res.* 2018. Vol. 43, № 4. P. 1273–1284. doi: 10.1159/000492409

118. Yang C. F. Clinical manifestations and basic mechanisms of myocardial ischemia/reperfusion injury. *Ci Ji Yi Xue Za Zhi.* 2018. Vol. 30, № 4. P. 209–215. doi: 10.4103/tcmj.tcmj_33_18

119. Cao F., Zervou S., Lygate C. A. The creatine kinase system as a therapeutic target for myocardial ischaemia-reperfusion injury. *Biochem Soc Trans.* 2018. Vol. 46, № 5. P. 1119–1127. DOI: 10.1042/BST20170504

120. Neuhof C., Neuhof H. Calpain system and its involvement in myocardial ischemia and reperfusion injury. *World J Cardiol.* 2014. Vol. 6, № 7. P. 638–652. doi: 10.4330/wjc.v6.i7.638

121. A new calpain inhibitor protects left ventricular dysfunction induced by mild ischemia-reperfusion in in situ rat hearts / D. Takeshita et al. *J. Physiol. Sci.* 2013. Vol. 63, № 2. P. 113–123. doi: 10.1007/s12576-012-0243-6

122. Pozzi A., Yurchenco P. D., Iozzo R. V. The nature and biology of basement membranes. *Matrix Biol.* 2017. Vol. 57–58. P. 1–11. doi: 10.1016/j.matbio.2016.12.009
123. Boulet L. P. Airway remodeling in asthma: update on mechanisms and therapeutic approaches. *Curr Opin Pulm Med.* 2018. Vol. 24, № 1. P. 56–62. doi: 10.1097/MCP.0000000000000441
124. Extracellular Matrix and Heart Development / M. Lockhart, E. Wirrig, A. Phelps, A. Wessels. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2011. Vol. 91, № 6. P. 535–550. doi: 10.1002/bdra.20810
125. Myocardial Extracellular Matrix: An Ever-Changing and Diverse Entity / M. Rienks, A. P. Papageorgiou, N. G. Frangogiannis, S. Heymans. *Circ Res.* 2014. Vol. 114, № 5. P. 872–888. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.114.302533
126. Dworatzek E., Baczko I., Kararigas G. Effects of Aging on Cardiac Extracellular Matrix in Men and Women. *Proteomics Clin Appl.* 2016. Vol. 10, № 1. P. 84–91. doi: 10.1002/prca.201500031
127. Bonnans C., Chou J., Werb Z. Remodelling the extracellular matrix in development and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2014. Vol. 15, № 12. P. 786–801. doi: 10.1038/nrm3904
128. Genovese F., Karsdal M. A. Protein degradation fragments as diagnostic and prognostic biomarkers of connective tissue diseases: understanding the extracellular matrix message and implication for current and future serological biomarkers. *Expert Rev Proteomics.* 2016. Vol. 13, № 2. P. 213–225. doi: 10.1586/14789450.2016.1134327
129. Quantification of Left Ventricular Myocardial Collagen System in Children, Young Adults, and the Elderly / A. B. Mendes et al. *Medicina (B. Aires).* 2012. Vol. 72, № 3. P. 216–220. PMID: 22763158
130. Biernacka A., Frangogiannis N. G. Aging and Cardiac Fibrosis. *Aging Dis.* 2011. Vol. 2, № 2. P. 158–173. PMCID: PMC3153299
131. Age-Related Changes in Rat Myocardium Involve Altered Capacities of Glycosaminoglycans to Potentiate Growth Factor Functions and Heparan Sulfate-

Altered Sulfation / M. B. Huynh et al. *J. Biol. Chem.* 2012. Vol. 287, № 14. P. 11363–11373. doi: 10.1074/jbc.M111.335901

132. McKleroy W., Lee T. H., Atabai K. Always cleave up your mess: targeting collagen degradation to treat tissue fibrosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2013. Vol. 304, № 11. P. L709–L721. doi: 10.1152/ajplung.00418.2012.

133. Chalikias G. K., Tziakas D. N. Biomarkers of the extracellular matrix and of collagen fragments. *Clin Chim Acta.* 2015. Vol. 443. P. 39–47. doi: 10.1016/j.cca.2014.06.028.

134. Запорожан В. М., Аряєв М. Л. Біоетика і біобезпека : національний підручник для студентів ВМНЗ 4 рівня акредитації. Київ : Здоров'я, 2013. 456 с.

135. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes. *Official Journal of the European Union.* 2010. P. 276/33–276/79. URL: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=celex%3A32010L0063>

136. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose. Strasbourg, 18.03.1986. Council of Europe. European Treaty Series. 1986. № 123. 52 p. URL: <https://rm.coe.int/168007a67b>

137. Involvement of Nitric Oxide System in Experimental Muscle Crush Injury / I. Rubinstein et al. *J. Clin. Invest.* 1998. Vol. 101, № 6. P. 1325–1333. doi: 10.1172/JCI810.

138. Юрик Я. І., Кривий П. Д., Боднар Я. Я., Юрик І. І., Петречко І. Р., Шарик М. В. Пристрій регульованої компресії для експериментального моделювання синдрому тривалого стиснення і травматичного шоку : патент № 146513 UA, МПК (2021.01) А61 В 17/00. № u 202006295 ; заявл. 29.09.2020 ; опубл. 24.02.2021, Бюл. № 8. 4 с.

139. Лабораторні методи досліджень у біології, тваринництві та ветеринарній медицині : довідник / за ред. В. В. Влізла. Львів : Сполом, 2012. 764 с.

140. Кузьмак І. П., Кліщ І. М., Яремчук О. З. Динаміка показників ендогенної інтоксикації у щурів різного віку за умов гострого отруєння токсинами блідої поганки. *Науковий вісник Ужгородського університету. Серія: Біологія.* 2012. Вип. 33. С. 154–157.
URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Nvuu_2012_33_24.
141. Гнатюк М. С., Франчук В. В. Кількісна морфологія пораненого серця : лекція. Тернопіль : Укроблстат, 1996. 25 с.
142. Гнатюк М. С., Ковальчук М. Ф., Пришляк А. М. Особливості просторової перебудови камер серця при дії на організм токсинів блідої поганки. *Вісник наукових досліджень.* 2006. № 1. С. 114–117.
143. Автандилов Г. Г. Основы количественной патологической анатомии. Москва : Медицина, 2002. 240 с.
144. Методики морфологічних досліджень / М. М. Багрій, В. А. Діброва, О. Г. Попадинець, М. І. Грищук / за ред. М. М. Багрія, В. А. Діброви. Вінниця : Нова Книга, 2016. 328 с.
145. Резник А. Г., Иванов И. Н. Морфология миокарда в случаях смерти от острых форм ишемической болезни сердца. *Архив патологии.* 2007. Т. 69, № 4. С. 32–35.
146. Анализ variability сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации) / Баевский Р. М. и др. *Вестник аритмологии.* 2001. № 24. С. 65–87.
147. Денефіль О. В., Міц І. Р. Вплив хронічного постнатального стресу на стан про- і антиоксидантної системи та зміни автономного балансу серцевого ритму у щурів. *Фізіологічний журнал.* 2017. Т. 63, № 6. С. 84–90.
148. Хара М. Р., Гевик З. С. Статеві особливості реакції вегетативної нервової системи старих щурів на розвиток некротичного процесу в серці на тлі мелатоніну. *Патологія.* 2016. № 1. С. 15–18. doi: 10.14739/2310-1237.2016.1.71185
149. Сівак В. В., Тимофієва Н. В., Динник О. Б., Мишанич О. М., Мостовий С. Спосіб визначення вільноциркулюючих ендотеліальних клітин у

крові : патент 25012 U Україна, МПК G 01N 33/50. № 200702080 ; заявл. 27.02.07; опубл. 25.07.07., Бюл 11.

150. Филатова А. Е. Основные принципы обработки медицинских и медико-биологических данных в научных исследованиях. *Науковий журнал МОЗ України*. 2013. № 2. С. 130–135. URL: <http://repository.kpi.kharkov.ua/handle/KhPI-Press/58458>

151. Біостатистика : підручник для студентів вищих медичних навчальних закладів III-IV рівнів акредитації / за ред. В. Ф. Москаленко. Київ : Книга плюс, 2009. 184 с.

152. Біостатистика : підручник з навчальної дисципліни “Соціальна медицина, громадське здоров’я” для підготовки фахівців другого (магістерського) рівня вищої освіти / за ред. Т. С. Грузевої. Вінниця : ПП «Нова книга», 2020. 384 с.

153. Корда М. М., Кашуба О. М. Основи медичної статистики та проведення комп’ютерного статистичного аналізу даних статистичними програмами : у 4-х ч. : навчально-методичний посібник. Тернопіль : ТНМУ «Укрмедкнига», 2021. Ч. 1. Порівняння середніх, дисперсійний аналіз. 120 с.

154. Structural Changes of Endocrine System of Myocardium during the Streptozotocin Diabetes Mellitus / O. Y. Zhurakivska et al. *Світ медицини та біології*. 2018. № 1. P. 126–130. doi: 10.26.724/2079-8334-2018-1-63-126-130

155. Татарчук Л. В., Головацький А. С. Особливості секреторної активності міоендокринних клітин передсердь у серцях з різними типами вегетативної регуляції при артеріальній гіпертензії у малому колі кровообігу. *Науковий вісник Ужгородського університету. Серія Медицина*. 2017. Вип. 1(55). С. 33–36.

156. Лісун Ю. Б., Углев Є. І. Варіабельність серцевого ритму, використання та методи аналізу. *Pain, anaesthesia & intensive care*. 2020. № 4. С. 83–89. doi: 10.25284/2519-2078.4(93).2020.220693

157. Basic notions of heart rate variability and its clinical applicability / L. C. Vanderlei et al. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2009. Vol. 24, № 2. P. 205–217. doi:10.1590/s0102-76382009000200018

158. Степанов Ю. М., Зигало Е. В. Показники варіабельності серцевого ритму в оцінюванні адаптаційних процесів і стресостійкості в гастроентерологічних хворих (використання новітніх технологій PRECISE-діагностики). *Гастроентерологія.* 2020. Т. 54, № 2. Р. 113–123. doi: 10.22141/2308-2097.54.1.2020.206230

159. Юрик Я. Динаміка розвитку інтенсивності ендотоксикозу в посткомпресійному періоді експериментального синдрому тривалого стиснення. *Матеріали XXV Міжнар. медичного конгресу студентів і молодих вчених*, 12-14 квіт. 2021 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2021. С. 310–311.

160. Юрик Я. І., Боднар Я. Я., Юрик І. І. Характеристика показників активності каталази у крові та серці лабораторних щурів у посткомпресійному періоді експериментального синдрому тривалого стиснення. *Український науково-медичний молодіжний журнал.* 2021. № 2 (123). С. 9.

161. Динаміка показників ендогенної інтоксикації за умов експериментального синдрому тривалого стиснення / Я. І. Юрик, Я. Я. Боднар, А. С. Сверстюк, І. І. Юрик. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини.* 2021. № 2. С. 184–188. doi: 10.11603/1811-2471.2021.v.i2.12223

162. Юрик Я. І. Особливості антиоксидантного захисту в тканині серця та крові щурів у посткомпресійному періоді синдрому тривалого стиснення. *Вісник проблем біології і медицини.* 2021. № 4(162). С. 214–217. doi: 10.29254/2077-4214-2021-4-162-214-217

163. Юрик Я. І., Юрик І. І. Морфологічні зміни в надниркових залозах лабораторних щурів при посттравматичному стресі. *Український науково-медичний молодіжний журнал.* 2021. № 3 (126). С. 25.

164. Юрик Я., Юрик І. Морфологічні зміни надниркової залози в динаміці розвитку експериментального синдрому тривалого стиснення.

Матеріали XXVI Міжнар. медичного конгресу студентів і молодих вчених, 13-15 квіт. 2022 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2022. С. 222.

165. Юрик Я. І. Ультраструктурні зміни міоендокринних кардіоміоцитів при стресі зумовленому експериментальним синдромом тривалого стиснення. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : зб. матеріалів LXV підсумкової наук.-практ. конф., 9 черв. 2022 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2022. С. 113–115.

166. Юрик Я. І., Боднар Я. Я., Юрик І. І. Особливості субмікроскопічного ремоделювання міоендокриноцитів вушок серця у посткомпресійному періоді синдрому тривалого стиснення в експерименті. *Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм* : зб. матеріалів XIII наук.-практ. конф., 26-28 жовт. 2022р. Тернопіль, 2022. С. 76–77.

167. Юрик Я. І., Юрик І. І. Аналіз варіабельності серцевого ритму в ранньому посткомпресійному періоді за умов синдрому тривалого стиснення. *Медичні та біологічні науки: міждисциплінарний аспект* : матеріали міжнар. студентської міждисциплінарної наук.-практ. internet-конф. до Всесвітнього дня анатомії, 14 жовт. 2022 р. Харків, 2022. С. 71–73.

168. Spaich S., Katus H. A., Baks J. Ongoing controversies surrounding cardiac remodeling: is it black and white - or rather fifty shades of gray? *Front. Physiol.* 2015. № 6. P. 202. doi: 10.3389/fphys.2015.00202

169. Cardiac remodeling: concepts, clinical impact, pathophysiological mechanisms and pharmacologic treatment / P. S. Azevedo et al. *Arq Bras Cardiol.* 2016. Vol. 106, № 1. P. 62–69. doi: 10.5935/abc.20160005

170. Long non-coding RNAs in cardiac remodeling. / S. Shen et al. *Cell Physiol Biochem.* 2017. Vol. 41, № 5. P. 1830–1837. doi: 10.1159/000471913

171. Mechanisms contributing to cardiac remodelling / Q. Q. Wu et al. *Clin Sci (Lond).* 2017. Vol. 131, № 18. P. 2319–2345. doi: 10.1042/CS20171167

172. Юрик Я., Юрик І. Фізико-оптичні особливості ремоделювання міокарда щурів за умов експериментального синдрому тривалого стиснення.

Матеріали XXIV Міжнар. медичного конгресу студентів і молодих вчених, 13-15 квіт. 2020 р. Тернопіль: Укрмедкнига, 2020. С. 244.

173. Юрик Я. І., Боднар Я. Я., Юрик І. І. Ендотеліальна дисфункція у щурів за умов експериментального синдрому тривалого стиснення. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : матеріали підсумкової LXIII наук.-практ. конф., 12 черв. 2020 р.. Тернопіль : Укрмедкнига, 2020. С. 73–74.

174. Юрик Я. І. Морфологічні особливості ремоделювання серця у посткомпресійному періоді синдрому тривалого стиснення. *Вісник медичних і біологічних досліджень*. 2022. № 1. С. 114–117. doi: <https://doi.org/10.11603/bmbr.2706-6290.2022.1.12979>

175. Дослідження структурних змін міокарда щурів у посткомпресійному періоді синдрому тривалого стиснення методом поляризаційної мікроскопії / Я. І. Юрик, Т. К. Головата, Л. П. Боднар, І. І. Юрик. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : зб. матеріалів LXV підсумкової наук.-практ. конф., 9 черв. 2022 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2022. С. 115–116.

176. Юрик Я. І. Особливості стромально-кардіоміоцитарних відношень в ранньому посткомпресійному періоді синдрому тривалого стиснення в експерименті. *Особливості науково-педагогічного процесу в період пандемії COVID-19*: зб. матеріалів Пленуму Українського наукового товариства патофізіологів, 15-17 верес. 2022 р. Тернопіль, 2022. С. 95–96.

177. Юрик Я. І. Ендотеліальна дисфункція у щурів за умов експериментального синдрому тривалого стиснення. *Вісник проблем біології і медицини*. 2021. № 3(161). С. 287–290. doi: [10.29254/2077-4214-2021-3-161-287-290](https://doi.org/10.29254/2077-4214-2021-3-161-287-290)

178. Pyndus V. B., Pyndus T. O. Content of middle mass molecules and erythrocyte intoxication index in blood while experimental allergic alveolitis under adrenalin myocardial injury and correction of the injury by thiotriazoline. *J Educ Health Sport*. 2015. Vol. 5, № 2. P. 319–325. URL: <https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/2701>. doi: [10.5281/zenodo.17886](https://doi.org/10.5281/zenodo.17886)

179. Пилипчук Т. П., Криницька І. Я. Дослідження показників ендогенної інтоксикації у щурів в динаміці розвитку синдрому тривалого стиснення. *Вісник проблем біології і медицини*. 2019. Вип. 1, Т. 2(149). С. 171–175. doi: 10.29254/2077-4214-2019-1-2-149-171-175

180. Смаглий З. В. Вплив механічного пошкодження шкіри на прояви ендотоксикозу та імунних реакцій за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою, та ефективність prp-терапії. *Вісник медичних і біологічних досліджень*. 2022. № 1. С. 95–102. doi: <https://doi.org/10.11603/bmbr.2706-6290.2022.1.12977>

181. Гудима А. А., Ярема В. В. Відхилення показників цитолізу та ендогенної інтоксикації в динаміці періоду ранніх проявів політравми в щурів із різною метаболізувальною здатністю печінки. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2012. № 3(41). С. 196–201.

182. Ковальов В. В. Патогенетичні особливості синдрому ендогенної інтоксикації в умовах скелетної травми різної тяжкості. *XXII Міжнародний конгрес студентів і молодих вчених* : матеріали конгресу, м. Тернопіль, 23-25 квіт. 2018 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2018. С. 236.

183. Крилюк В. О., Цимбалюк Г. Ю. Розвиток синдрому ендогенної інтоксикації за умов поєднаної травми органів черевної порожнини на фоні гіповолемічного шоку та реперфузійного синдрому кінцівки. *Вісник наукових досліджень*. 2018. № 2. С. 145–149. doi: 10.11603/2415-8798.2018.2.9205

184. Патогенетичні аспекти формування синдрому ендогенної інтоксикації при різних моделях травматичної хвороби / В. М. Єльський та ін. *Питання експериментальної та клінічної медицини* : збірник статей / Донец. нац. мед. ун-т ім. М. Горького. Дрнецьк, 2010. Вип. 14, Т. 2. С. 182–184.

185. Серватович А. М., Гудима А. А. Динаміка показників ендогенної інтоксикації в період пізніх проявів травматичної хвороби після краніоскелетної травми та ефективність їх корекції фітозбором. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини*. 2016. № 1. С. 58–63.

186. Вміст молекул середньої маси та олігопептидів у крові та тканинах щурів за умов розвитку кислотного опіку стравоходу / Т. В. Коваль та ін. *Біологічні системи*. 2015. Т. 7, Вип. 2. С. 143–148. URL: <https://biosystems-journal.chnu.edu.ua/index.php/BioSystems/article/view/229/141>

187. Костюк О. А., Денефіль О. В. Значення молекул середньої маси в прогностичній оцінці етанолового ушкодження печінки в щурів із різною емоційністю. *Вісник медичних і біологічних досліджень*. 2021. № 4. С. 42–48. doi: 10.11603/bmbr.2706-6290.2020.4.11671

188. Волотовська Н. В. Особливості динаміки молекул середньої маси на тлі модифікацій експериментального ішемічно-реперфузійного синдрому кінцівки. *Медична хімія*. 2020. № 4. С. 63–70. doi: 10.11603/mcch.2410-681X.2020.i4.11740

189. Телев'як А. Т. Динаміка показників перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту в м'язовій тканині задніх кінцівок щурів при розвитку ішемічно-реперфузійного синдрому (експериментальне дослідження). *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2018. № 3. С. 132–139. doi: 10.11603/1811-2471.2018.v0.i3.9318

190. Токарчук К. О., Капустяненко Л. Г., Шандренко С. Г. Роль альдегідів у розвитку оксидативного стресу при рабдоміолізі у щурів. *Фізіологічний журнал*. 2013. Т. 59, № 1. С. 25–31. URL: <http://docplayer.net/154597019-Rol-aldegidiv-u-rozvitku-oksidativnogo-stresu-pri-rabdomiolizi-u-shchuriv.html>

191. Interplay between Erythrocyte Peroxidases and Membrane / D. Melo, S. Rocha, S. Coimbra, A. Santos Silva. *Erythrocyte* / ed. by. A. Tombak. London : IntechOpen, UK, 2019. P. 65–84. doi: 10.5772/intechopen.83590

192. Заморский И. И., Унгуриян Т. Н., Мельничук С. П. Антиоксидантная активность церулоплазмينا в условиях рабдомиолиз-индуцированного острого повреждения почек. *Биофизика*. 2019. Т. 64, № 6. С. 1221–1224.

193. Вересюк Т. О., Сельський П. Р. Зміни біохімічних показників сироватки крові та м'язового гомогенату задніх кінцівок щурів при гострій

ішемії-реперфузії та за умов корекції карбацетамом. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2020. Т. 24, № 3. С. 373–380. doi: 10.31393/reports-vnmedical-2020-24(3)-01

194. Роль нейроиммуноэндокринных механизмов в формировании синдрома эндогенной интоксикации при травматической болезни / В. Н. Ельский и др. *Таврический медико-биологический вестник*. 2012. Т. 15, № 3, ч. 1(59). С. 115–117. URL: <http://dspace.nbuiv.gov.ua/handle/123456789/44582>

195. Гаріян С. В. Стан системи антиоксидантного захисту в піддослідних тварин внаслідок модельованої поєднаної абдоміно-скелетної травми та ішемії-реперфузії нижніх кінцівок. *Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука*. 2019. № 4. С. 42–49.

196. Луців І. І., Гудима А. А., Попович Д. В. Вплив краніоскелетної травми на динаміку ензимної ланки антиоксидантного захисту в кірковому і мозковому шарах нирки за умов двобічного видалення гонад у період пізніх проявів травматичної хвороби. *Вісник медичних і біологічних досліджень*. 2021. № 2. С. 45–50. doi: 10.11603/bmbr.2706-6290.2021.2.12338

197. Zajats L. M., Polovynko I. S., Zukow W. Features neuro-endocrine support diversity of immune responses to chronic stress in male rats. *Journal of Education, Health and Sport*. 2017. Vol. 7, № 3. P. 97–105. URL: <https://zenodo.org/badge/DOI/10.5281/zenodo.266439.svg>

198. Кортико-вегетативні взаємини в регуляції фізіологічних функцій організму свиней / П. В. Карповський та ін. *Біологія тварин*. 2015. Т. 17. № 2. С. 65–73. URL: <https://aminbiol.com.ua/20152pdf/7.pdf>

199. Ординський Ю. М. Морфологічні зміни у міокарді та надниркових залозах щурів з різною реактивністю за стресових умов. *Актуальні питання морфогенезу та ремоделювання тканин і органів у нормі та патології* : збірник матеріалів наук.-прак. конф. з міжнар. участю, м. Тернопіль, 20–21 верес. 2018 р. Тернопіль, 2018. С. 99–100.

200. Кульбіцька В. В., Небесна З. М. Субмікроскопічні зміни ендокриноцитів кіркової речовини надниркових залоз через 14 діб після

змодельованої опікової травми. *Вісник медичних і біологічних досліджень*. 2022. № 2. С. 30–34. doi: <https://doi.org/10.11603/bmbr.2706-6290.2022.2.13064>

201. Бабий Л. Н., Строганова Н. П., Хоменко Ю. О. Ремоделирование левого желудочка сердца у больных с острым инфарктом миокарда при консервативном и интервенционном лечении. *Кардіохірургія та інтервенційна кардіологія*. 2014. № 3. С. 18–26. URL: <http://csic.com.ua/images/pdf/3-2014/left-ventricular-remodeling-patients-with-acute-myocardial-infarction.pdf>

202. Ваврух П. О. Структурно-функціональні особливості ремоделювання серця при індукованій кардіоміопатії за умов онкологічної патології : автореф. дис. канд. мед. наук : 14.03.02. Львів, 2014. 20 с.

203. Коврига М. Ф. Особливості змін у серці на органному рівні при токсичному ураженні. *Вісник проблем біології і медицини*. 2013. Вип. 4, Т. 1(104). С. 269–273.

204. Холодкова О. Л., Прус Р. В. Морфологічні зміни печінки, міокарда і нирок щурів у динаміці перебігу експериментальної черепно-мозкової травми залежно від віку. *Досягнення біології та медицини*. 2018. № 1. С. 13–17.

205. Вітер В. С. Гістологічні зміни серця при експериментальній термічній травмі та застосуванні ліофілізованої ксеношкіри / В. С. Вітер, К. С. Волков. *Biomedical and biosocial anthropology*. 2012. № 19. С. 76–79.

206. Боднар Я. Я., Ваврух П. О. Морфофункціональні зміни міокарда при непластичній інтоксикації. *Актуальні проблеми онкоморфології* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю та III конф. Укр. дивізіону інтернац. акад., 12-13 трав. 2011 р. / Харк. нац. мед. ун-т, Інтернац. акад. патології, Асоц. патологів України ; редкол.: В. Д. Марковський (голова) та ін. Харків, 2011. С. 3–4.

207. Покотило В. Ю., Галюк У. М., Матешук-Вацеба Л. Р. Морфологічні особливості міокарда та його гемомікроциркуляторного русла на світлооптичному рівні за умов перебігу експериментальної опіювальної інтоксикації. *Вісник проблем біології і медицини*. 2017. Вип. 4, Т. 2(140). С. 123–128. URL: <http://repository.pdmu.edu.ua/handle/123456789/14671>

208. Кардіопротекторна дія препаратів Кардіофіл та Фітохол за умов експериментальної гіпотермії у щурів / П. П. Антоненко, Н. І. Суслова, О. В. Семьонов, О. І. Лисенко. *Науковий вісник ветеринарної медицини*. 2019. № 2. С. 71–80. doi: 10.33245/2310-4902-2019-152-2-71-80

209. Сиволап В. Д., Лашкул Д. А. Маркери фіброзу міокарда та функція нирок у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу з фібриляцією передсердь. *Український медичний часопис*. 2015. № 3(107). V/VI. С. 77–79.

210. Bengel F. M., Ross T. L. Emerging imaging targets for infiltrative cardiomyopathy: Inflammation and fibrosis. *J Nucl Cardiol*. 2018. Vol. 26, № 1. P. 208–216. doi: 10.1007/s12350-018-1356-y

211. MiR-590-3p regulates proliferation, migration and collagen synthesis of cardiac fibroblast by targeting ZEB1 / X. Yuan et al. *J Cell Mol Med*. 2020. Vol. 24, № 1. P. 227–237. doi: 10.1111/jcmm.14704

212. Ваврух П. О., Боднар Я. Я. Гістостереометрична характеристика міокардіопатії, індукованої цитостатичними препаратами. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2012. № 1. С. 19–22.

213. Вітер В. С., Волков К. С., Гетманюк І. Б. Реорганізація мікроциркуляторного русла міокарда серця при експериментальній термічній травмі за умов застосування ліофілізованої ксеношкіри. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : матеріали підсумкової наук.-практ. конф., м. Тернопіль, 18 черв. 2013 р. Тернопіль, 2013. С. 146–147.

214. Вітер В. С. Морфометричні зміни компонентів міокарда лівого шлуночка серця при експериментальній термічній травмі. *Морфологічні аспекти ангіології* : зб. матеріалів Всеукр. наук.-практ. конф., м. Тернопіль, 24–25 жовт. 2013 р. Тернопіль, 2013. С. 19–21.

215. Kirk J. A., Kass D. A. Cellular and Molecular Aspects of Dyssynchrony and Resynchronization. *Card Electrophysiol Clin*. 2015. Vol. 7, № 4. P. 585–597. doi: 10.1016/j.ccep.2015.08.011.

216. Апикальная гипертрофическая кардиомиопатия. Клинический случай и обзор литературы / Е. Г. Несукай, В. В. Адаричев, Е. Ю. Титов, И. И. Гиреш. *Артеріальна гіпертензія*. 2017. № 1(51). С. 60–71. doi: 10.22141/2224-1485.1.51.2017.96251

217. Місце біомаркерів фіброзу міокарда в прогнозуванні аритмій у пацієнтів з гіпертонічною хворобою в поєднанні з ішемічною хворобою серця (огляд літератури) / В. П. Іванов, Ю. Ю. Шушковська, О. І. Афанасюк, Л. О. Пентюк. *Медичні перспективи*. 2020. Т. 25, № 4. С. 22–31. doi: 10.26641/2307-0404.2020.4.221225

218. Козак Д. В. Вегетативна регуляція серцевого ритму та стан центральної гемодинаміки в динаміці політравми. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2015. № 1. С. 56–59. doi: <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2014.v20.i1.4268>

219. On heart rate variability and autonomic activity in homeostasis and in systemic inflammation / J. D. Scheff et al. *Math Biosci*. 2014. № 252. P. 36–44. doi: 10.1016/j.mbs.2014.03.010

220. Чухрай С. М. Особливості змін мікропіноцитозу в кровоносних капілярах міокарда щурів із спонтанною артеріальною гіпертензією в постнатальному періоді онтогенезу. *Вісник морфології*. 2010. № 3. С. 499–503.

221. Effect of lead acetate toxicity on experimental male albino rat / N. M. Ibrahim, E. A. Eweis, H. S. El-Beltagi, Y. E. Abdel-Mobdy. *Asian Pac J Trop Biomed*. 2012. Vol. 2, № 1. P. 41–46. doi: 10.1016/S2221-1691(11)60187-1

222. Микулець Т. І., Жураківська О. Я., Клипич О. О. Морфологічні зміни секреторних передсердних кардіоміоцитів при корекції експериментального цукрового діабету. *Перспективи розвитку медичної науки і освіти* : збірник тез доповідей Всеукр. наук.-метод. конф., м. Суми, 16-17 лист. 2017 р. Суми, 2017. С. 29. URL: <https://core.ac.uk/download/pdf/324214287.pdf>

223. The histone H3K9 methyltransferase SUV39H links SIRT1 repression to myocardial infarction / G. Yang et al. *Nat Commun.* 2017. № 8. P. 14941. doi: 10.1038/ncomms14941

224. Сікора В. З., Ярмоленко О. С. Вікові особливості морфофункціональних перетворень міокарда в нормі та в умовах впливу ушкоджувальних чинників (огляд літератури). *Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень.* 2013. Т. 1, № 3. С. 22–24.

225. Cardiac natriuretic peptides / J. P. Goetze et al. *Nat Rev Cardiol.* 2020. Vol. 17, № 11. P. 698–717. doi: 10.1038/s41569-020-0381-0

226. Effects of immobilizations stress with or without water immersion on the expression of atrial natriuretic peptide in the hearts of two rat strains / J. Slavikova et al. *Am J Transl Res.* 2016. Vol. 8, № 7. P. 3148–3158. PMID: PMC4969452.

227. Identification of a regulatory domain controlling the Nppa-Nppb gene cluster during heart development and stress / I. A. Sergeeva et al. *Development.* 2016. Vol. 143, № 12. P. 2135–2146. doi: 10.1242/dev.132019

228. Ультроструктурні зміни міоендокринних клітин серця при стресі, викликаному опіковою травмою / І. Б. Гетманюк, І. Горохівська, П. Ваврух, Ю. Крутиголова. *IX міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених*, м. Тернопіль, 21-22 квіт. 2005 р. : матеріали конгресу. Тернопіль, 2005. С. 159.

229. PPAR Alpha Activation by Clofibrate Alleviates Ischemia/Reperfusion Injury in Metabolic Syndrome Rats by Decreasing Cardiac Inflammation and Remodeling and by Regulating the Atrial Natriuretic Peptide Compensatory Response / M. Sánchez-Aguilar et al. *Int J Mol Sci.* 2023. Vol. 24, № 6. P. 5321. doi: 10.3390/ijms24065321.

230. Жураківська О. Я. Морфофункціональний стан кардіоміоцитів та міоендокринних клітин серця на висоті дії загальної глибокої гіпотермії. *Вісник морфології.* 2003. Т. 9, № 1. С. 85–87.

231. Довгаль Г. В., Шевченко І. В. Ультроструктурні основи кардіотоксичної дії ацетату свинцю на морфогенез серця. *Вісник проблем*

біології і медицини. 2018. Вип. 2(144). С. 306–310. doi: 10.29254/2077-4214-2018-2-144-306-310

232. Ультраструктурні зміни міокарда при дії загальної гіпотермії / М. С. Беліменко, В. В. Кошарний, Л. В. Абдул-Огли, К. А. Кушнарьова. *Вісник проблем біології і медицини*. 2021. Вип. 1 (159) С. 197–201. doi: 10.29254/2077-4214-2021-1-159-197-201

ДОДАТОК А

Список публікацій здобувача:

1. Динаміка показників ендогенної інтоксикації за умов експериментального синдрому тривалого стиснення / Я. І. Юрик, Я. Я. Боднар, А. С. Сверстюк, І. І. Юрик. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2021. № 2. С. 184–188. doi: <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2021.v.i2.12223>
2. Юрик Я. І. Ендотеліальна дисфункція у щурів за умов експериментального синдрому тривалого стиснення. *Вісник проблем біології і медицини*. 2021. № 3 (161). С. 287–290. doi: 10.29254/2077-4214-2021-3-161-287-290
3. Юрик Я. І. Особливості антиоксидантного захисту в тканині серця та крові щурів у посткомпресійному періоді синдрому тривалого стиснення. *Вісник проблем біології і медицини*. 2021. № 4 (162). С. 214–217. doi: 10.29254/2077-4214-2021-4-162-214-217
4. Юрик Я. І. Морфологічні особливості ремоделювання серця у посткомпресійному періоді синдрому тривалого стиснення. *Вісник медичних і біологічних досліджень*. 2022. № 1. С. 114–117. doi: <https://doi.org/10.11603/bmbr.2706-6290.2022.1.12979>
5. Юрик Я. І., Кривий П. Д., Боднар Я. Я., Юрик І. І., Петречко І. Р., Шарик М. В. Пристрій регульованої компресії для експериментального моделювання синдрому тривалого стиснення і травматичного шоку : патент № 146513 UA, МПК (2021.01) А61 В 17/00. № u 202006295 ; заявл. 29.09.2020 ; опубл. 24.02.2021, Бюл. № 8. 4 с.
6. Юрик Я., Юрик І. Фізико-оптичні особливості ремоделювання міокарда щурів за умов експериментального синдрому тривалого стиснення. *Матеріали XXIV Міжнар. медичного конгресу студентів і молодих вчених*, 13-15 квіт. 2020 р. Тернопіль: Укрмедкнига, 2020. С. 244.
7. Юрик Я. І., Боднар Я. Я., Юрик І. І. Ендотеліальна дисфункція у щурів за умов експериментального синдрому тривалого стиснення. *Здобутки*

клінічної та експериментальної медицини : матеріали підсумкової LXIII наук.-практ. конф., 12 черв. 2020 р.. Тернопіль : Укрмедкнига, 2020. С. 73–74.

8. Юрик Я. Динаміка розвитку інтенсивності ендотоксикозу в посткомпресійному періоді експериментального синдрому тривалого стиснення. *Матеріали XXV Міжнар. медичного конгресу студентів і молодих вчених*, 12-14 квіт. 2021 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2021. С. 310–311.

9. Юрик Я. І., Боднар Я. Я., Юрик І. І. Характеристика показників активності каталази у крові та серці лабораторних щурів у посткомпресійному періоді експериментального синдрому тривалого стиснення. *Український науково-медичний молодіжний журнал*. 2021. № 2 (123). С. 9.

10. Юрик Я. І., Юрик І. І. Морфологічні зміни в надниркових залозах лабораторних щурів при посттравматичному стресі. *Український науково-медичний молодіжний журнал*. 2021. № 3 (126). С. 25.

11. Юрик Я., Юрик І. Морфологічні зміни надниркової залози в динаміці розвитку експериментального синдрому тривалого стиснення. *Матеріали XXVI Міжнар. медичного конгресу студентів і молодих вчених*, 13-15 квіт. 2022 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2022. С. 222.

12. Юрик Я. І. Ультраструктурні зміни Міоендокринних кардіоміоцитів при стресі зумовленому експериментальним синдромом тривалого стиснення. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : зб. матеріалів LXV підсумкової наук.-практ. конф., 9 черв. 2022 р. Тернопіль ; Укрмедкнига, 2022. С. 113–115.

13. Дослідження структурних змін міокарда щурів у посткомпресійному періоді синдрому тривалого стиснення методом поляризаційної мікроскопії / Я. І. Юрик, Т. К. Головата, Л. П. Боднар, І. І. Юрик. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : зб. матеріалів LXV підсумкової наук.-практ. конф., 9 черв. 2022 р. Тернопіль ; Укрмедкнига, 2022. С. 115–116.

14. Юрик Я. І. Особливості стромально-кардіоміоцитарних відношень в ранньому посткомпресійному періоді синдрому тривалого стиснення в

експерименті. *Особливості науково-педагогічного процесу в період пандемії COVID-19* : зб. матеріалів Пленуму Українського наукового товариства патофізіологів, 15-17 верес. 2022 р. Тернопіль, 2022. С. 95–96.

15. Юрик Я. І., Юрик І. І. Аналіз варіабельності серцевого ритму в ранньому посткомпресійному періоді за умов синдрому тривалого стиснення. *Медичні та біологічні науки: міждисциплінарний аспект* : матеріали міжнар. студентської міждисциплінарної наук.-практ. internet-конф. до Всесвітнього дня анатомії, 14 жовт. 2022 р. Харків, 2022. С. 71–73.

16. Юрик Я. І., Боднар Я. Я., Юрик І. І. Особливості субмікроскопічного ремоделювання міоендокриноцитів вушок серця у посткомпресійному періоді синдрому тривалого стиснення в експерименті. *Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм* : зб. матеріалів XIII наук.-практ. конф., 26–28 жовт. 2022 р. Тернопіль, 2022. С. 76–77.

ДОДАТОК Б

Відомості про апробацію результатів дисертації:

- XXIV Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених (м. Тернопіль, 13-15 квітня 2020 р.) – *публікація*;
- підсумкова LXIII науково-практична конференція «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль, 12 червня 2020 р.) – *усна доповідь та публікація*;
- XXV Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених (м. Тернопіль 12-14 квітня 2021 р.) – *публікація*;
- міжнародна науково-практична конференція «Наукові дослідження патологоанатомів країни: досягнення та перспективи розвитку» (м. Київ, 22-23 квітня 2021 р.) – *публікація*;
- Всеукраїнська наукова конференція студентів і молодих вчених «Патологічна анатомія – основа всіх клінічних дисциплін: вимоги сьогодення» (м. Київ, 18-19 листопада 2021 р.) – *публікація*;
- XXVI Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених (м. Тернопіль, 13-15 квітня 2022 р.) – *публікація*;
- підсумкова LXV науково-практична конференція «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль, 9 червня 2022 р.) – *2 усних доповіді та публікації*;
- Пленум Українського наукового товариства патофізіологів «Особливості науково- педагогічного процесу в період пандемії COVID-19» (м. Тернопіль, 15-17 вересня 2022 р.) – *усна доповідь та публікація*;
- міжнародна студентська міждисциплінарна науково-практична internet-конференція до Всесвітнього дня анатомії «Медичні та біологічні науки: міждисциплінарний аспект» (м. Харків, 14 жовтня 2022 р.) – *публікація*;

– XIII науково-практична конференція «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм» (м. Тернопіль, 26-28 жовтня 2022р.) – *усна доповідь та публікація.*

ДОДАТОК В.1

"ЗАТВЕРДЖУЮ"

Проректор з науково-педагогічної роботи
Тернопільського національного
медичного університету



ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України
професор А.Г. Шульгай
18 січня 2022 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Вивчення особливостей антиоксидантного захисту в тканині серця та крові лабораторних щурів у посткомпресійному періоді експериментального синдрому тривалого стиснення.
2. **Установа-розробник:** Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, 46001, м. Тернопіль, вул. Руська 12, кафедра патологічної анатомії з секційним курсом та судової медицини, аспірант Юрик Я.І.
3. **Джерело інформації:** Юрик Я. І. Особливості антиоксидантного захисту в тканині серця та крові щурів у посткомпресійному періоді синдрому тривалого стиснення. *Вісник проблем біології і медицини*. 2021. № 4 (162). С. 214–217.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра патологічної фізіології Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського.
5. **Термін впровадження:** лютий – березень 2022 року.
6. **Форма впровадження:** у навчальний процес: матеріали лекцій та практичних занять з патологічної фізіології, а також для наукової роботи кафедри.
7. **Зауваження та пропозиції:** немає.
8. **Протокол засідання кафедри:** № 1 від *12 січня* 2022 р.

Відповідальний за впровадження:
завідувач кафедри патологічної фізіології
Тернопільського національного медичного
університету ім. І.Я. Горбачевського,
доктор медичних наук, професор

О.В. Денефіль

ДОДАТОК В.2

ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор Навчально-Наукового
Медичного інституту СумДУ

Лобода А.М.

« 04 » лютого 2022р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** «Вивчення особливостей морфофункціонального ремоделювання ендотеліоцитів у посткомпресійному періоді експериментального синдрому тривалого стиснення.».
2. **Установа-розробник:** Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, 46001, м. Тернопіль, вул. Руська 12, кафедра патологічної анатомії з секційним курсом та судової медицини, аспірант Юрик Я.І.
3. **Джерело інформації:** Юрик Я.І. Ендотеліальна дисфункція у щурів за умов експериментального синдрому тривалого стиснення. *Вісник проблем біології і медицини*. 2021. №3(161). С.287-290.
4. **Форма впровадження:** у навчальний процес та наукову роботу кафедри, а також матеріали лекцій та практичні заняття.
5. **Термін впровадження:** лютий-березень 2022 року.
6. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра патологічної анатомії медичного інституту Сумського державного університету.
7. **Зауваження і пропозиції:** не вносилися.

Пропозиція обговорена і затверджена на методичному засіданні кафедри патологічної анатомії (протокол № 6 від 01.02.2022 року).

Відповідальний за впровадження:
завідувач кафедри патологічної анатомії
медичного інституту СумДУ
д.м.наук, професор

А.М.Романюк

ДОДАТОК В.3

"ЗАТВЕРДЖУЮ"

Проректор з науково-педагогічної роботи
Тернопільського національного
медичного університету
імені І.Я. Горбачевського МОЗ України
професор А.Г. Шульгай
7.02 2022 року



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Вивчення особливостей морфофункціонального ремоделювання ендотеліоцитів у посткомпресійному періоді експериментального синдрому тривалого стиснення.
2. **Установа-розробник:** Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, 46001, м. Тернопіль, вул. Руська 12, кафедра патологічної анатомії з секційним курсом та судової медицини, аспірант Юрик Я.І.
3. **Джерело інформації:** Юрик Я. І. Ендотеліальна дисфункція у щурів за умов експериментального синдрому тривалого стиснення. *Вісник проблем біології і медицини*. 2021. № 3 (161). С. 287–290.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра гістології та ембріології людини Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського.
5. **Термін впровадження:** лютий – березень 2022 року.
6. **Форма впровадження:** у навчальний процес: матеріали лекцій та практичних занять з гістології та ембріології, а також для наукової роботи кафедри.
7. **Зауваження та пропозиції:** немає.
8. **Протокол засідання кафедри:** № 2 від 04.02. 2022 р.

Відповідальний за впровадження:
завідувач кафедри гістології та ембріології
Тернопільського національного медичного
університету ім. І.Я. Горбачевського,
доктор біологічних наук, професор

З.М. Небесна

ДОДАТОК В.4

"ЗАТВЕРДЖУЮ"

Проректор з науково-педагогічної роботи
Тернопільського національного
медичного університету
імені І.Я. Горбачевського МОЗ України
професор А.Г. Шульгай
16 лютого 2022 року



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Вивчення особливостей морфофункціонального ремоделювання ендотеліоцитів у посткомпресійному періоді експериментального синдрому тривалого стиснення.
2. **Установа-розробник:** Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, 46001, м. Тернопіль, вул. Руська 12, кафедра патологічної анатомії з секційним курсом та судової медицини, аспірант Юрик Я.І.
3. **Джерело інформації:** Юрик Я. І. Ендотеліальна дисфункція у щурів за умов експериментального синдрому тривалого стиснення. *Вісник проблем біології і медицини*. 2021. № 3 (161). С. 287–290.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра анатомії людини Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського.
5. **Термін впровадження:** лютий – березень 2022 року.
6. **Форма впровадження:** у навчальний процес: матеріали лекцій та практичних занять з анатомії людини, а також для наукової роботи кафедри.
7. **Зауваження та пропозиції:** немає.
8. **Протокол засідання кафедри:** № 2 від 14 лютого 2022 р.

Відповідальний за впровадження:
завідувач кафедри анатомії людини
Тернопільського національного медичного
університету ім. І.Я. Горбачевського,
доктор медичних наук, професор

І.Є. Герасимюк

ДОДАТОК В.5

"ЗАТВЕРДЖУЮ"

Перший проректор
Івано-Франківського національного
медичного університету
професор Г.М. Ерстенюк
_____ 2022 року



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Вивчення особливостей морфофункціонального ремоделювання ендотеліоцитів у посткомпресійному періоді експериментального синдрому тривалого стиснення.
2. **Установа-розробник:** Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, 46001, м. Тернопіль, вул. Руська 12, кафедра патологічної анатомії з секційним курсом та судової медицини, аспірант Юрик Я.І.
3. **Джерело інформації:** Юрик Я. І. Ендотеліальна дисфункція у щурів за умов експериментального синдрому тривалого стиснення. *Вісник проблем біології і медицини*. 2021. № 3 (161). С. 287–290.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра анатомії людини Івано-Франківського національного медичного університету.
5. **Термін впровадження:** лютий – березень 2022 року.
6. **Форма впровадження:** у навчальний процес: матеріали лекцій та практичних занять з анатомії, а також для наукової роботи кафедри.
7. **Зауваження та пропозиції:** немає.
8. **Протокол засідання кафедри:** № 9 від 15.02. 2022 р.

Відповідальний за впровадження:
завідувач кафедри анатомії людини
Івано-Франківського національного медичного
університету
доктор медичних наук, професор

 О.Г. Попадинець

ДОДАТОК В.6

«Затверджую»

Перший проректор

з науково-педагогічної роботи Львівського
національного медичного університету імені

Данила Галицького

член-кореспондент НАМН України

професор  Гжегоцький М. Р.

2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: Вивчення особливостей морфофункціонального ремоделювання ендотеліоцитів у посткомпресійному періоді експериментального синдрому тривалого стиснення.

2. Установа-розробник: Тернопільський національний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського, 46001, м. Тернопіль, вул. Руська 12, кафедра патологічної анатомії з секційним курсом та судової медицини, аспірант Юрик Я. І.

3. Джерела інформації: Юрик Я. І. Ендотеліальна дисфункція у щурів за умов експериментального синдрому тривалого стиснення. *Вісник проблем біології і медицини*. 2021, №3 (161). С. 287-290.

4. Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра нормальної анатомії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

5. Термін впровадження: лютий – березень 2022 року.

6. Форма впровадження: у навчальний процес: матеріали лекцій та практичних занять з нормальної анатомії, а також для наукової роботи кафедри.

7. Зауваження та пропозиції: немає.

8. Протокол засідання кафедри: № 5 від 10 березня 2022 року.

Відповідальний за впровадження:
завідувач кафедри нормальної анатомії
Львівського національного медичного
університету імені Данила Галицького,
доктор медичних наук, професор



Л.Р. Матешук-Вацеба

ДОДАТОК В.7

"ЗАТВЕРДЖУЮ"



Проректор закладу вищої освіти
науково-педагогічної роботи
Тернопільського національного
медичного університету
імені І.Я. Горбачевського МОЗ України
професор А.Г. Шульгай
21 жовтня 2022 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Вивчення морфологічних змін в міокарді лабораторних щурів в динаміці розвитку посткомпресійного періоду експериментального синдрому тривалого стиснення.
2. **Установа-розробник:** Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, 46001, м. Тернопіль, вул. Руська 12, кафедра патологічної анатомії з секційним курсом та судової медицини, аспірант Юрик Я.І.
3. **Джерело інформації:** Юрик Я.І. Морфологічні особливості ремоделювання серця у посткомпресійному періоді синдрому тривалого стиснення. *Вісник медичних і біологічних досліджень*. 2022. № 1. С. 114–117.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра патологічної фізіології Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського.
5. **Термін впровадження:** жовтень – листопад 2022 року.
6. **Форма впровадження:** у навчальний процес: матеріали лекцій та практичних занять з медицини катастроф та військової медицини, а також для наукової роботи кафедри.
7. **Зауваження та пропозиції:** немає.
8. **Протокол засідання кафедри:** № 5 від 17 жовтня 2022 р.

Відповідальний за впровадження:
завідувач кафедри медицини катастроф
та військової медицини
Тернопільського національного медичного
університету ім. І.Я. Горбачевського,
доктор медичних наук, професор

А.А. Гудима