

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

ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

ТРАЧ НЕСТОР ІВАНОВИЧ

УДК 616.360--8-092:616.61-008-092:616-005.1]-085

ДИСЕРТАЦІЯ

**ОСОБЛИВОСТІ РОЗВИТКУ УРАЖЕННЯ ЛЕГЕНЬ ЗА УМОВ ГОСТРОЇ
КРОВОВТРАТИ ТА ЙОГО КОРЕКЦІЇ ЗАСОБАМИ ІНФУЗІЙНОЇ
ТЕРАПІЇ**

222 «Медицина»

22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії.

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

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

Тернопіль – 2023

АНОТАЦІЯ

Трач Н. І. Особливості розвитку ураження легень за умов гострої крововтрати та його корекції засобами інфузійної терапії. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття 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, 2024.

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення актуального наукового завдання, яке полягає у з'ясуванні особливостей розвитку ураження легень за умов гострої крововтрати в кількості 1 і 2 % від маси щура та доведенні ефективності розчину Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом у корекції виявлених порушень.

В експериментах використано 144 статевозрілих щурів-самців лінії Вістар масою 160-180 г. Усіх щурів розподілили на п'ять груп: контрольну та чотири дослідних. Контрольну групу склали 6 інтактних щурів, яких тільки вводили в тіопентало-натрієвий наркоз ($40 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$). У дослідній групі 1 (30 щурів) в умовах наркозу моделювали гостру крововтрату в кількості 1 % від маси щура шляхом пересікання стегнової вени. У дослідній групі 2 (36 щурів) моделювали гостру крововтрату в кількості 2 % від маси щура за аналогічним методом. У дослідній групі 3 (36 щурів) моделювали гостру крововтрату в кількості 2 % від маси щура і з метою корекції через 1 год в суміжну вену вводили розчин Рінгера лактату в об'ємі 1:1 стосовно об'єму крововтрати. У дослідній групі 4 (36 щурів) також моделювали гостру крововтрату в кількості 2 % від маси щура і з метою корекції в суміжну вену вводили розчин Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом в дозі $100 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ в сумарному об'ємі 1:1 стосовно об'єму крововтрати.

З експериментів щурів дослідних груп виводили через 1, 3 і 7 діб експерименту за умов наркозу методом тотального кровопускання з серця. Для досліджень брали кров, бронхоальвеолярний змив і легені.

В екстракті гомогенату легень визначали показники процесів ліпідної пероксидації: дієнові і трієнові кон'югати, реагенти до тіобарбітурової кислоти; показники антиоксидантного захисту: супероксиддисмутазну та каталазну активність, глутатіонпероксидазну та глутатіонредуктазну активність, вміст відновленого глутатіону. У бронхоальвеолярному змиві визначали показники ліпідної пероксидації: дієнові кон'югати, реагенти до тіобарбітурової кислоти; показники ендогенної інтоксикації: вміст фракцій молекул середньої маси 254 і 280 нм. У сироватці крові визначали вміст церулоплазміну та фракцій молекул середньої маси 254 і 280 нм. Гравіметричним методом визначали показники набряку легень. Гістологічно визначали морфологічні зміни легень після гострої крововтрати різного ступеня та її корекції методами інфузійної терапії.

Встановлено, що за умов гострої крововтрати в кількості 1 % від маси щура в легенях порівняно з контролем відмічали збільшення вмісту дієнових кон'югатів та реагентів до тіобарбітурової кислоти через 3 і 7 діб експерименту. З 1 до 7 діб зростала супероксиддисмутазна активність легень, відмічали коливальні порушення каталазної активності та ферментів глутатіонової антиоксидантної системи зі зниженням через 1 добу та наступним підвищенням понад контроль через 7 діб. З 1 до 7 діб знижувався вміст відновленого глутатіону. До 3 доби експерименту зростав вміст церулоплазміну.

Моделювання гострої крововтрати в кількості 2 % від маси щура викликала більші порушення. Через 7 діб у легенях більшим виявився вміст дієнових кон'югатів, у всі терміни експерименту – вміст реагентів до тіобарбітурової кислоти. Відмічали збільшення продуктів ліпопероксидації у бронхоальвеолярному змиві. Супероксиддисмутазна, каталазна, а також глутатіонпероксидазна та глутатіонредуктазна активність легень змінювалися хвилеподібно зі зниженням через 1 добу експерименту та зростанням через 3 і 7 діб. Водночас вміст відновленого глутатіону в легенях був меншим. У сироватці

крові більшим виявився вміст церулоплазміну.

Після гострої крововтрати в кількості 1 % від маси щура через 1 добу експерименту порівняно з контролем у сироватці крові збільшувався вміст циркулюючих імунних комплексів, через 3-7 діб – вміст фракцій молекул середньої маси 254 і 280 нм. Одночасно відмічали накопичення фракцій молекул середньої маси у бронхоальвеолярному змиві. За цих умов через 3 доби експерименту відмічали збільшення маси сухих легень та рівня легеневого ексудату, через 1 і 3 доби – індексу набряку легень, через 1 добу – співвідношення маси вологої легені до маси сухої легені. В подальшому показники знижувалися, досягаючи рівня контролю. Моделювання гострої крововтрати в кількості 2 % від маси щура через 3-7 діб експерименту супроводжувалося більшими показниками імунних реакцій, ендогенної інтоксикації та набряку легень порівняно з 1 % крововтратою.

За умов гострої крововтрати в кількості 1 % від маси щура з 1 до 7 діб експерименту відмічали наростання структурних змін легень у вигляді емфізематозного розширення паренхіми, формування дистелектазів та дрібновогнищезового набряку з наявністю дистрофічних змін епітеліоцитів. При гострій крововтраті і кількості 2 % від маси щура додатково виникала емфізема, дистелектази, набряк строми, який поширювався на альвеоли та дистрофічні зміни колагенової строми, стінок судин та епітеліоцитів.

Застосування з метою корекції лише розчину Рінгера лактату порівняно з дослідною групою без корекції через 3 і 7 діб експерименту сприяло зниженню у легенях вмісту показників ліпопероксидації, проте не вплинуло на їх рівень у бронхоальвеолярному змиві. Через 1 добу експерименту збільшувалася супероксиддисмутазна, глутатіонпероксидазна та глутатіонредуктазна активність легень та вміст відновленого глутатіону. Через 1 і 3 доби експерименту відмічали зменшення вмісту в сироватці крові циркулюючих імунних комплексів, через 3 і 7 діб експерименту – вмісту молекул середньої маси у сироватці крові та бронхоальвеолярному змиві. В ці терміни нижчими були маса вологих і сухих легень, індекс набряку легень, рівень легеневого

ексудату, вміст води у легенях, а також співвідношення маси вологих легень до маси сухих легень. Зменшувався розвиток емфіземи, набряк легень. Меншою була лімфо-гістіоцитарна інфільтрація строми.

Ще більший позитивний вплив відмічали при одночасному введенні розчину Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом. Порівняно зі щурами, яким вводили лише розчин Рінгера лактату, відмічали зниження в легенях і бронхоальвеолярному змиві вмісту продуктів ліпопероксидації. В легенях більшими виявилися показники ензимної та глутатіонової ланок антиоксидантного захисту, знижувався вміст церулоплазміну в сироватці крові. У сироватці крові меншим був вміст циркулюючих імунних комплексів, у сироватці крові і бронхоальвеолярному змиві – вміст фракцій молекул середньої маси. Ефект переважав через 7 діб експерименту.

В усі терміни експерименту відмічали зниження маси вологих легень, індексу набряку та співвідношення маси вологих до маси сухих легень, через 3 і 7 діб – зниження маси сухих легень, рівня легеневого ексудату та вмісту води в легенях. Зменшувалися гістологічні зміни легень.

Наукова новизна одержаних результатів. У дисертації вперше досліджено вплив гострої крововтрати в кількості 1 і 2 % від маси щура на розвиток ураження легень в постгеморагічний період (1-7 доба). Вперше показано особливості порушень показників пероксидного окиснення ліпідів в легенях і бронхоальвеолярному змиві, ензимної та глутатіонової ланок антиоксидантного захисту в легенях, маркерів ендогенної інтоксикації в бронхоальвеолярному змиві та сироватці крові, а також показників набряку легень та морфологічні зміни в легенях через 1, 3, та 7 діб після моделювання гострої крововтрати в кількості 1 і 2 % від маси щура щура. Вперше доведено ефективність розчину Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом в корекції виявлених порушень.

Вперше доведено, що гостра крововтрата активізує процеси ліпідної пероксидації в легенях та бронхоальвеолярному змиві, яке порівняно з

контролем наростає з 1 до 7 діб експерименту і супроводжується статистично вірогідним підвищенням концентрації первинних і вторинних продуктів. Порушення були більшими за умов гострої крововтрати в кількості 2 % від маси щура.

Вперше встановлено, що за умов модельованої патології до 7 доби поступово зростає супероксиддисмутазна активність легень, до 3 доби – каталазна активність легень та вміст церулоплазміну в сироватці, через 1 добу експерименту суттєво знижується глутатіонпероксидазна та глутатіонредуктазна активність легень з наступним статистично значущим зростанням до 7 доби, поступово знижується вміст відновленого глутатіону. Більша за об'ємом крововтрата зумовлює вищий рівень супероксиддисмутазної, глутатіонпероксидазної та глутатіонредуктазної активності легень через 7 діб експерименту, каталазної активності – через 3 доби, вміст церулоплазміну в сироватці крові через 3 і 7 діб експерименту та меншу концентрацію відновленого глутатіону через 3 і 7 діб.

Вперше показано, що моделювання гострої крововтрати порівняно з контролем протягом 1-7 діб експерименту викликає суттєве накопичення продуктів ендогенної інтоксикації в сироватці крові та бронхоальвеолярному змиві. Гостра крововтрата в кількості 2 % від маси щура порівняно з 1 % крововтратою зумовлює статистично вірогідно більший вміст у сироватці крові циркулюючих імунних комплексів через 3 доби експерименту, вміст досліджуваних фракцій молекул середньої маси у сироватці крові та бронхоальвеолярному змиві через 3 і 7 діб експерименту.

Вперше встановлено, що моделювання щурам гострої крововтрати в кількості 2 % від маси щура супроводжується суттєвим порушенням показників легеневого набряку та морфологічними змінами легень. Відмічено статистично вірогідно більшу масу вологих і сухих легень, індекс набряку легень, рівень легеневого ексудату, вміст води в легенях та співвідношення маси вологої легені до маси сухої легені. Гістологічно збільшується набряк стромы та лімфогістіоцитарна інфільтрація міжальвеолярних перетинок.

Застосування з метою корекції шурам з гострою крововтратою в кількості 2 % від маси шура розчину Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом через 3 і 7 діб експерименту викликає зниження проявів процесів ліпідної пероксидації, збільшення більшості показників ензимної та глутатіонової ланок антиоксидантного захисту, зниження вмісту в сироватці крові та бронхоальвеолярному змиві продуктів ендогенної інтоксикації, зменшення показників легеневого набряку, гістологічно зниження набряку та лімфогістіоцитарної інфільтрації стромы міжальвеолярних перетинок.

Практичне значення одержаних результатів. Отримані результати розширюють існуючі уявлення про механізми ураження легень за умов гострої крововтрати різного ступеня протягом 1-7 діб постгеморагічного періоду. Виявлене зростання вмісту в бронхоальвеолярному змиві дієнових кон'югатів, реагентів до тіобарбітурової кислоти, а також фракцій молекул середньої маси, встановлених при довжині хвилі 254 та 280 нм, яке пропорційне до тяжкості крововтрати, може стати додатковим критерієм моніторингу ураження легень та оцінки комплексної інтенсивної терапії.

Встановлена ефективність комбінованого застосування розчину Рінгера лактату з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом є теоретичною основою для включення цього засобу до комплексної інтенсивної терапії гострої крововтрати, що доцільно враховувати у клініці.

Матеріали дисертаційної роботи впроваджено в наукову роботу і навчальний процес у центральній науково-дослідній лабораторії, на кафедрах патологічної фізіології та фармакології з клінічною фармакологією Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, на кафедрах патологічної фізіології Івано-Франківського національного медичного університету та Буковинського державного медичного університету, в Державному закладі «Український науково-практичний центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф МОЗ України».

Ключові слова гостра крововтрата, легені, бронхоальвеолярний змив, оксидативний стрес, каталаза, супероксиддисмутаза, глутатіонова антиоксидантна система, імунні реакції, молекули середньої маси, набряк легень, структура легень, розчин Рінгера лактату, 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат.

ABSTRACT

Trach N. I. Peculiarities of the development of lung damage under conditions of acute blood loss and its correction by means of infusion therapy. – Qualifying scientific work on manuscript rights.

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

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

The dissertation provides a theoretical generalization and a new solution to an actual scientific task, which consists in clarifying the features of the development of lung damage under conditions of acute blood loss in the amount of 1 and 2% of body mass and proving the effectiveness of Ringer's lactate solution in combination with 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate in the correction of detected violations.

144 sexually mature male Wistar line rats weighing 160-180 g were used in the experiments. All rats were divided into five groups: a control group and four experimental groups. The control group consisted of 6 intact rats, which were only injected thiopental-sodium anesthesia (40 mg·kg⁻¹). In experimental group 1 (30 rats) under anesthesia, acute blood loss in the amount of 1% of body mass was simulated by transection of the femoral vein. In experimental group 2 (36 rats), acute blood loss in the amount of 2% of body mass was simulated using a similar method. In experimental group 3 (36 rats), acute blood loss in the amount of 2% of body mass was simulated

and, for the purpose of correction, Ringer's lactate solution was injected into the adjacent vein in a volume of 1:1 in relation to the volume of blood loss. In experimental group 4 (36 rats), acute blood loss in the amount of 2% of body mass was also simulated, and for the purpose of correction, Ringer's lactate solution was injected into the adjacent vein in combination with 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate in a dose of 100 mg. kg⁻¹ in the total volume of 1:1 in relation to the volume of blood loss.

From the experiments, the rats of the research groups were removed after 1, 3 and 7 days of the experiment under anesthesia by the method of total heart bleeding. Blood, bronchoalveolar lavage and lungs were taken for research.

In the lung homogenate extract, indicators of lipid peroxidation processes were determined: diene and triene conjugates, reagents for thiobarbituric acid; indicators of antioxidant protection: superoxide dismutase and catalase activity, glutathione peroxidase and glutathione reductase activity, content of reduced glutathione. In the bronchoalveolar lavage, indicators of lipid peroxidation were determined: diene conjugates, reagents for thiobarbituric acid; indicators of endogenous intoxication: the content of medium-mass molecules fractions: 254 and 280 nm. The content of ceruloplasmin and fractions of medium-mass molecules 254 and 280 nm were determined in blood serum. Lung edema parameters were determined by the gravimetric method. Histologically determined the nature and depth of morphological changes in the lungs after acute blood loss of various degrees and its correction by methods of infusion therapy.

Studies have shown that under the influence of acute blood loss in the amount of 1% of body mass in the lungs compared to the control, an increase in the content of diene conjugates and reagents to thiobarbituric acid was noted after 3 and 7 days of the experiment. From 1 to 7 days, superoxide dismutase activity of the lungs increased, fluctuating disturbances of catalase activity and enzymes of the glutathione antioxidant system were noted, with a decrease after 1 day and a subsequent increase above control after 7 days. From 1 to 7 days, the content of reduced glutathione decreased. By the 3rd day of the experiment, the content of ceruloplasmin increased.

Acute blood loss in the amount of 2% of body mass caused greater disturbances. After 7 days, the content of diene conjugates was higher in the lungs, and the content of reagents to thiobarbituric acid was higher at all times of the experiment. An increase of lipoperoxidation products was noted in the bronchoalveolar lavage. Superoxide dismutase, catalase, as well as glutathione peroxidase and glutathione reductase activity of the lungs changed in a wave-like manner with a decrease after 1 day of the experiment and an increase after 3 and 7 days. At the same time, the content of reduced glutathione in the lungs was lower. The content of ceruloplasmin in blood serum was higher.

Acute blood loss in the amount of 1% of body mass compared to the control after 1 day of the experiment caused an increase in the content of circulating immune complexes in blood serum, after 3-7 days - in the content of the studied fractions of medium-mass molecules. At the same time, the accumulation of fractions of medium-mass molecules in the bronchoalveolar lavage was noted. Under these conditions, after 3 days of the experiment, an increase of dry lung mass and the level of lung exudate was noted, after 1 and 3 days - the index of lung edema, after 1 day - the ratio of the mass of the wet lung to the mass of the dry lung. Subsequently, the indicators decreased, reaching the level of control. Simulation of acute blood loss in the amount of 2% of body mass after 3-7 days of the experiment was accompanied by higher indicators of immune reactions, endogenous intoxication and pulmonary edema compared to 1% blood loss.

Under the conditions of acute blood loss in the amount of 1% of body mass, from 1 to 7 days of the experiment, an increase in structural changes of the lungs was noted in the form of emphysematous expansion of the parenchyma, the formation of distelectases and small focal edema with the presence of dystrophic changes in epitheliocytes. With acute blood loss in the amount of 2% of the body mass, emphysema, dystelectases, stroma edema, which spread to the alveoli, and dystrophic changes in the collagen stroma, vessel walls, and epitheliocytes additionally occurred.

The injection of only Ringer's lactate solution for the purpose of correction compared to rats without correction after 3 and 7 days of the experiment contributed to

a decrease in the content of lipoperoxidation indicators in the lungs, however, did not affect their level in the bronchoalveolar lavage. After 1 day of the experiment, the superoxide dismutase, glutathione peroxidase and glutathione reductase activity of the lungs and the content of reduced glutathione increased. After 1 and 3 days of the experiment, a decrease in the content of circulating immune complexes in blood serum was noted, and after 3 and 7 days of the experiment, the content of medium-mass molecules in blood serum and bronchoalveolar lavage was noted.

In these terms, the mass of wet and dry lungs, the index of pulmonary edema, the level of pulmonary exudate, the content of water in the lungs, as well as the ratio of the mass of wet lungs to the mass of dry lungs were lower. The development of emphysema and pulmonary edema decreased. Lympho-histiocytic infiltration of the stroma was smaller.

An even greater positive effect was noted when simultaneously injected Ringer's lactate solution in combination with 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate. Compared with rats that were injected only with Ringer's lactate solution, a decrease in the content of lipoperoxidation products was noted in the lungs and bronchoalveolar lavage. In the lungs, the indicators of the enzyme and glutathione links of antioxidant protection turned out to be higher, the content of ceruloplasmin in the blood serum decreased. The content of circulating immune complexes was lower in blood serum, the content of medium-mass molecules fractions was also lower in blood serum and bronchoalveolar lavage. The effect was greatest after 7 days of the experiment.

At all times of the experiment, a decrease of wet lung mass, edema index and the ratio of wet to dry lung mass was noted, after 3 and 7 days - a decrease of dry lung mass, the level of lung exudate and the content of water in the lungs. Histological changes in the lungs decreased.

Scientific novelty of the obtained results. The dissertation first investigated the effect of acute blood loss in the amount of 1 and 2% of body mass on the development of lung damage in the posthemorrhagic period (1-7 days). For the first time, the dynamics of disturbances in indicators of lipid peroxidation in the lungs and bronchoalveolar lavage, enzyme and glutathione links of antioxidant protection in the

lungs, markers of endogenous intoxication in bronchoalveolar lavage and blood serum, as well as indicators of lung edema and morphological changes in the lungs after 1, 3, and 7 days are shown after simulating acute blood loss in the amount of 1 and 2% of the rat's body mass. For the first time, the effectiveness of Ringer's lactate solution in combination with 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate in correcting the detected disorders was proven.

For the first time, it was proved that acute blood loss leads to an increase in the processes of lipid peroxidation in the lungs and bronchoalveolar lavage, which, compared to the control, increases from 1 to 7 days of the experiment and is accompanied by a statistically significant increase in the concentration of primary and secondary products. Violations were greater under conditions of acute blood loss in the amount of 2% of body mass.

It was established for the first time that under conditions of simulated pathology, lung superoxide dismutase activity gradually increases up to 7 days, lung catalase activity and ceruloplasmin content in serum up to 3 days, glutathione peroxidase and glutathione reductase activity in lungs significantly decreases after 1 day of the experiment, followed by a statistically significant increase up to 7 days. the content of reduced glutathione gradually decreases. Greater blood loss causes a higher level of superoxide dismutase, glutathione peroxidase, and glutathione reductase activity in the lungs after 7 days of the experiment, catalase activity - after 3 days, ceruloplasmin content in blood serum after 3 and 7 days of the experiment and a lower concentration of reduced glutathione after 3 and 7 days.

For the first time, it was shown that simulation of acute blood loss compared to control within 1-7 days of the experiment causes significant accumulation of endogenous intoxication products in blood serum and bronchoalveolar lavage. Acute blood loss in the amount of 2% of body mass compared to 1% blood loss results in a statistically significantly higher content of circulating immune complexes in the blood serum after 3 days of the experiment, the content of the studied fractions of medium-mass molecules in the blood serum and bronchoalveolar lavage after 3 and 7 days of the experiment.

It was established for the first time that simulation of acute blood loss in rats in the amount of 2% of the mass is accompanied by a significant violation of pulmonary edema indicators and morphological changes of the lungs. Statistically significantly greater mass of wet and dry lungs, index of pulmonary edema, level of pulmonary exudate, water content in the lungs, and the ratio of the mass of the wet lung to the mass of the dry lung are noted. Histologically, stroma swelling and lymphohistiocytic infiltration of interalveolar membranes increase.

The injection, for the purpose of correction, to rats with acute blood loss in the amount of 2% of the body mass of Ringer's lactate solution in combination with 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate after 3 and 7 days of the experiment causes a decrease in the manifestations of lipid peroxidation processes, an increase in most indicators of enzyme and the glutathione link of antioxidant protection, reducing the content of endogenous intoxication products in the blood serum and bronchoalveolar lavage, reducing the indicators of pulmonary edema, histologically reducing edema and lymphohistiocytic infiltration of the interalveolar membranes stroma.

Practical significance of the obtained results. The obtained results expand the existing understanding of the mechanisms of lung damage under conditions of acute blood loss of varying degrees within 1-7 days of the posthemorrhagic period. The detected increase of the content in the bronchoalveolar lavage of diene conjugates, reagents for thiobarbituric acid, as well as fractions of medium-mass molecules determined at wavelengths of 254 and 280 nm, which is proportional to the severity of blood loss, can become an additional criterion for monitoring lung damage and evaluating complex intensive therapy.

The established effectiveness of the combined application of Ringer's lactate solution with 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate is a theoretical basis for the inclusion of this agent in the complex intensive therapy of acute blood loss, which should be taken into account in the clinic.

The materials of the dissertation were incorporated into the scientific work and educational process in the central research laboratory, at the departments of

pathological physiology and pharmacology with clinical pharmacology of the I. Horbachevsky Ternopil National Medical University Ministry of Health of Ukraine, at the Departments of Pathological Physiology of Ivano-Frankivsk National Medical University and of Bukovinian State Medical University, at the State institution «Ukrainian Scientific and Practical Center of Emergency Medical Care and disaster medicine of the Ministry of Health of Ukraine».

Key words: acute blood loss, lungs, bronchoalveolar lavage, oxidative stress, catalase, superoxide dismutase, glutathione antioxidant system, immune reactions, medium-mass molecules, pulmonary edema, lung structure, Ringer's lactate solution, 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковано основні результати дисертації:

1. Трач Н. І., Прохоренко О. О. Динаміка показників ензимної ланки антиоксидантного захисту в легенях під впливом гострої експериментальної крововтрати залежно від виду кровозаміщення. *Медична та клінічна хімія*. 2023. Т. 25, № 3. С. 151–157. DOI: 10.11603/mcch.2410-681X.2023.i3.14162

2. Трач Н. І., Прохоренко О. О. Динаміка процесів ліпідної пероксидації та розвиток набряку легень під впливом гострої крововтрати різної тяжкості та їх корекція. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2023. Т. 23, вип. 3. С. 143–150. DOI: 10.31718/2077–1096.23.3.143.

3. Трач Н. І., Гудима А. А. Динаміка вмісту молекул середньої маси у бронхоальвеолярному змиві під впливом гострої крововтрати та ефективність інфузійної терапії з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом. *Вісник морської медицини*. 2023. № 3. С. 229–236. DOI: 10.5281/zenodo.10053162.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

4. Особливості антиоксидантно-прооксидантного балансу внутрішніх органів за умов гострої крововтрати / Д. О. Кошак, А. М. Черватюк, Ю. А. Денисюк, Н. І. Трач. *Актуальні питання патології за умов дії*

надзвичайних факторів на організм : матеріали XII Всеукраїнської наук.-практ. конф., присвяченої ювілейним датам засновників кафедри патофізіології ТДМУ 110-річчю проф. Бергера Е.Н. і 90-річчю проф. Маркової О.О., 29–30 жовт. 2020 р. Тернопіль, 2020. С. 60–61.

5. Активність процесів ліпідної пероксидації у внутрішніх органах в динаміці моделювання гострої крововтрати в об'ємі 1 % від маси щура / Д. О. Кошак, Ю. А. Денисюк, А. М. Черватюк, Н. І. Трач. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : матеріали LXIV підсумкової наук.-практ. конф., 11 черв. 2021 р. Тернопіль, 2021. С. 155–156.

6. Динаміка антиоксидантно-прооксидантного балансу у внутрішніх органах за умов моделювання гострої крововтрати різної тяжкості / Ю. А. Денисюк, Д. О. Кошак, Н. І. Трач, А. М. Черватюк. *Матеріали XXV Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених*, 12–14 квіт. 2021 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2021. С. 278–279.

7. Динаміка показників глутатінової антипероксидазної системи у внутрішніх органах за умов моделювання гострої крововтрати різної тяжкості / Ю. А. Денисюк, Д. О. Кошак, Н. І. Трач, А. М. Черватюк. *Матеріали XXVI Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених*, 13–15 квіт. 2022 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2022. С. 158–159.

8. Динаміка показників цитолізу та ендогенної інтоксикації за умов моделювання гострої крововтрати різної тяжкості / Ю. А. Денисюк, Д. О. Кошак, Н. І. Трач, А. М. Черватюк. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : матеріали підсумкової LXV наук.-практ. конф., 9 червня 2022 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2022. С. 92–93.

9. Динаміка ензимної ланки антиоксидантного захисту внутрішніх органів після моделювання гострої крововтрати в об'ємі 1 % від маси щура / Ю. А. Денисюк, Д. О. Кошак, Н. І. Трач, А. М. Черватюк. *Особливості науково-педагогічного процесу в період пандемії COVID-19* : матеріали пленуму Українського наукового товариства патофізіологів, 15–17 верес. 2020 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2022. С. 31–32.

10. Трач Н. І. Динаміка показників ендогенної інтоксикації за умов гострої крововтрати різної тяжкості та їх корекція. *Бюлетень XXII читань ім. В. В. Підвисоцького* : матеріали наук. конф., 18–19 трав. 2023 р. Одеса : УкрНДІ медицини транспорту, 2023. С. 153–155.

11. Гудима А. А., Трач Н. І. Динаміка вмісту церулоплазміну та циркулюючих імунних комплексів за умов гострої крововтрати різної тяжкості та їх корекція. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : матеріали підсумкової LXVI наук.-практ. конф., 16–17 черв. 2023 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2023. С. 119–120

12. Трач Н. Вплив гострої крововтрати різної тяжкості на динаміку метаболічних порушень і структурних змін у легенях та їх корекція. *Майбутнє за наукою* : матеріали XXVII Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених, 10–12 квіт. 2023 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2023. С. 208.

ЗМІСТ

	Стор.
Перелік умовних скорочень	19
Вступ	20
Розділ 1 Механізми впливу гострої крововтрати на легені та сучасні стратегії інфузійної терапії (огляд літератури)	28
1.1 Загальні механізми впливу гострої крововтрати на організм	28
1.2 Механізми ураження легень за умов гострої крововтрати	33
1.3 Сучасні стратегії інфузійної терапії при гострій крововтраті та геморагічному шоці	44
Розділ 2 Матеріали і методи дослідження	52
2.1 Формування експериментальних груп	52
2.2 Методики експериментальних досліджень	54
Розділ 3 Метаболічні порушення та морфологічні зміни в легенях у динаміці гострої крововтрати різної тяжкості	58
3.1 Динаміка показників ліпідної пероксидації в легенях та бронхоальвеолярному змиві	58
3.2 Динаміка показників антиоксидантного захисту легень	67
3.3 Динаміка показників імунних реакцій та ендогенної інтоксикації в сироватці крові та бронхоальвеолярному змиві	79
3.4 Динаміка показників легеневого набряку	87
3.5 Морфологічні зміни в легенях	97
Розділ 4 Метаболічні порушення та морфологічні зміни в легенях у динаміці гострої крововтрати та їх корекція розчином Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом	107
4.1 Динаміка показників ліпідної пероксидації в легенях та бронхоальвеолярному змиві	107
4.2 Динаміка показників антиоксидантного захисту легень	118
4.3 Динаміка показників імунних реакцій та ендогенної	

інтоксикації	134
4.4 Динаміка показників легеневого набряку	146
4.5 Динаміка морфологічних змін легень	158
Розділ 5 Аналіз і узагальнення результатів досліджень	164
Висновки	183
Список використаних джерел	186
Додатки	213

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АПІ	– антиоксидантно-прооксидантний індекс
АФО	– активні форми кисигену
БАЗ	– бронхоальвеолярний змив
ГП	– глутатіонпероксидаза
ГР	– глутатіонредуктаза
ГРДС	– гострий респіраторний дистерес синдром
ГУЛ	– гостре ураження легень
ДК	– дієнові кон'югати
МСМ	– молекули середньої маси
ОЦК	– об'єм циркулюючої крові
ПОЛ	– пероксидне окиснення ліпідів
СОД	– супероксиддисмутаза
ТБК	– тіобарбітурова кислота
ТК	– трієнові кон'югати
ЦК	– циркулюючі імунні комплекси
ЦП	– церулоплазмін

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Гостра крововтрата належить до актуальних проблем сьогодення. Збільшення частоти надзвичайних ситуацій мирного й, особливо, воєнного часу неминуче призводить до зростання загального травматизму, у структурі якого переважають поранені з множинними та поєднаними ушкодженнями [1]. Такі травми часто супроводжуються гемодинамічною нестабільністю внаслідок гострої крововтрати, яка в гострий період травматичної хвороби може стати основною причиною смертності. Все це вимагає заходів хірургічного контролю травми та інтенсивної терапії, спрямованої на боротьбу з геморагічним шоком [2].

Характерною рисою геморагічного шоку є невідповідність доставки кисню потребам клітин для забезпечення аеробного метаболізму [3]. Недостатнє забезпечення клітин киснем активує механізми анаеробного метаболізму, внаслідок чого в клітинах починає накопичуватися молочна кислота, неорганічні фосфати та радикали кисню. Зменшення об'єму циркулюючої крові (ОЦК) та компенсаторне звуження судин, які виникають після гострої крововтрати, спричиняють гіперперфузію та гіпоксію внутрішніх органів, що може призвести до їх вторинного пошкодження та розвитку поліорганної недостатності. Ключовим патогенним чинником органної дисфункції є вплив активних форм кисню та ініціація процесів вільнорадикального окиснення ліпідів і білків клітинних мембран [4, 5].

Одним з чутливих органів до впливу гострої крововтрати залишаються легені. За умов моделювання щурам гострої крововтрати в об'ємі 20 % від об'єму циркулюючої крові в паренхімі легень відмічали посилення процесів ліпідної пероксидації [6], порушення ензимної [7] та глутатіонової [8] ланок антиоксидантного захисту. Встановлено, що за умов гострої крововтрати у бронхоальвеолярному змиві зростає кількість лейкоцитів, які генерують активні форми кисню [9].

Обмінні порушення, які виникають при тяжкій травмі, ускладненій

гострою крововтратою, супроводжуються значним накопиченням продуктів аномального метаболізму з формуванням синдрому ендогенної інтоксикації [10, 11]. Важливу роль в розвитку ендогенної інтоксикації при геморагічній гіпотензії відіграє підвищення концентрації речовин з низькою і середньою молекулярною масою (від 300–500 до 5000 Д), які несприятливо впливають на метаболічні процеси в організмі [12]. Накопичення молекул середньої маси в біологічних рідинах організму є несприятливою ознакою, яка з одного боку може свідчити про розвиток синдрому ендогенної інтоксикації на системному рівні, з іншого – про тяжкість локального ураження [13, 14].

Однак особливості порушень процесів пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту в легенях, формування процесів ендогенної інтоксикації та імунних реакцій в залежності від об'єму гострої крововтрати вивчені недостатньо.

Практично не вивченим за цих умов є вплив гострої крововтрати на порушення біохімічного складу бронхоальвеолярного змиву, розвиток набряку та структурні зміни в легенях, що може стати чутливими ознаками гострого ураження легень і вимагає спеціального дослідження.

У стратегії боротьби з гіповолемічним шоком на першому місці стоїть зупинка кровотечі та відновлення об'єму циркулюючої крові. Численними дослідженнями показана ефективність інфузійної реанімаційної терапії шляхом заміщення крові збалансованими кристалоїдами у співвідношенні 1:1 до об'єму втраченої крові. Така терапія порівняно із застосуванням фізіологічного розчину виявляє адекватну компенсаторну здатність і забезпечує фізіологічний гомеостаз без посилення жорсткості та розвитку набряку легень [15], сприяє зниженню смертності у критичних пацієнтів [16]. В експерименті на щурах терапія збалансованими кристалоїдами не спричиняла істотних коливань частоти дихання та серцевих скорочень, насичення периферичного кисню та не викликала зупинки дихання [17].

В роботах окремих авторів показано, що поєднання інфузійної терапії із засобами з антиоксидантною дією сприяє істотному зниженню оксидативного

стресу, зменшенню об'єму рідин, необхідних для інфузійної терапії, зменшує прояви органної дисфункції [18, 19]. У роботах окремих авторів показано ефективність застосування в комплексній терапії гострої крововтрати сукцинатовмісних препаратів [20]. Зокрема 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат володіє антиоксидантною, антигіпоксантиною та мембранопротекторною дією, стимулює синтез макроергічних фосфатів і зниження вмісту лактату. Однак у комплексній інфузійній терапії ефективність препарату вивчена недостатньо.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом комплексної науково-дослідної теми ННІ моделювання та аналізу патологічних процесів Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України «Патогенетичні особливості системних та органних порушень за дії надзвичайних факторів на організм» (№ державної реєстрації 0121U100071). Автор був співвиконавцем даної НДР.

Мета дослідження: з'ясувати особливості розвитку ураження легень за умов гострої крововтрати в кількості 1 і 2 % від маси щура та оцінити ефективність корекції виявлених порушень засобами інфузійної терапії.

Завдання дослідження:

1. Визначити показники процесів ліпідної пероксидації в легенях та бронхоальвеолярному змиві через 1, 3 і 7 діб після гострої крововтрати в кількості 1 і 2 % від маси щура.
2. Дослідити динаміку показників ензимної та глутатіонової ланок антиоксидантного захисту в легенях за умов гострої крововтрати різної тяжкості.
3. Вивчити вплив модельованої патології на розвиток імунних реакцій та динаміку показників ендогенної інтоксикації сироватки крові та бронхоальвеолярного змиву.
4. Встановити вплив гострої крововтрати різної тяжкості на морфологічні зміни та розвиток набряку легень в ранній постгеморагічний період.
5. Оцінити ефективність розчину Рінгера лактату окремо та в комбнації з

2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом в корекції виявлених порушень в динаміці модельованої патології.

Об'єкт дослідження: метаболічні порушення та морфологічні зміни з боку легень після гострої крововтрати в кількості 1 і 2 % від маси щура.

Предмет дослідження: антиоксидантні та прооксидантні порушення в печінці та бронхоальвеолярному змиві, рівень ендотоксикозу за умов модельованої патології та після застосування розчину Рінгера лактату в комбінації 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату.

Методи дослідження: експериментальні – для моделювання гострої крововтрати в кількості 1 і 2 % від маси щура; біохімічні – для визначення в легенях показників ліпідної пероксидації (дієнові і трієнові кон'югати, реагенти до тіобарбітурової кислоти), антиоксидантного захисту (супероксиддисмутазна та каталазна активність, глутатіонпероксидазна та глутатіонредуктазна активність, вміст відновленого глутатіону), у бронхоальвеолярному змиві показників ліпідної пероксидації (дієнові кон'югати, реагенти до тіобарбітурової кислоти), ендогенної інтоксикації (вміст фракцій молекул середньої маси 254 і 280 нм); у сироватці крові показників антиоксидантного захисту (вміст церулоплазміну) та ендогенної інтоксикації (вміст фракцій молекул середньої маси 254 і 280 нм); гравіметричні – для визначення у легенях показників розвитку набряку легень; морфологічні – для якісного аналізу ступеня ушкодження печінки та нирок; математико-статистичні – для обробки отриманих результатів.

Наукова новизна одержаних результатів. У дисертації вперше досліджено вплив гострої крововтрати в кількості 1 і 2 % від маси щура на розвиток ураження легень в постгеморагічний період (1-7 доба). Вперше показано особливості порушень показників пероксидного окиснення ліпідів в легенях і бронхоальвеолярному змиві, ензимної та глутатіонової ланок антиоксидантного захисту в легенях, маркерів ендогенної інтоксикації в бронхоальвеолярному змиві та сироватці крові, а також показників набряку легень та морфологічні зміни в легенях через 1, 3, та 7 діб після моделювання

гострої крововтрати в кількості 1 і 2 % від маси щура щура. Вперше доведено ефективність розчину Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом в корекції виявлених порушень.

Вперше доведено, що гостра крововтрата активізує процеси ліпідної пероксидації в легенях та бронхоальвеолярному змиві, яке порівняно з контролем наростає з 1 до 7 діб експерименту і супроводжується статистично вірогідним підвищенням концентрації первинних і вторинних продуктів. Порушення були більшими за умов гострої крововтрати в кількості 2 % від маси щура.

Вперше встановлено, що за умов модельованої патології до 7 доби поступово зростає супероксиддисмутазна активність легень, до 3 доби – каталазна активність легень та вміст церулоплазміну в сироватці, через 1 добу експерименту суттєво знижується глутатіонпероксидазна та глутатіонредуктазна активність легень з наступним статистично значущим зростанням до 7 доби, поступово знижується вміст відновленого глутатіону. Більша за об'ємом крововтрата зумовлює вищий рівень супероксиддисмутазної, глутатіонпероксидазної та глутатіонредуктазної активності легень через 7 діб експерименту, каталазної активності – через 3 доби, вміст церулоплазміну в сироватці крові через 3 і 7 діб експерименту та меншу концентрацію відновленого глутатіону через 3 і 7 діб.

Вперше показано, що моделювання гострої крововтрати порівняно з контролем протягом 1-7 діб експерименту викликає суттєве накопичення продуктів ендогенної інтоксикації в сироватці крові та бронхоальвеолярному змиві. Гостра крововтрата в кількості 2 % від маси щура порівняно з 1 % крововтратою зумовлює статистично вірогідно більший вміст у сироватці крові циркулюючих імунних комплексів через 3 доби експерименту, вміст досліджуваних фракцій молекул середньої маси у сироватці крові та бронхоальвеолярному змиві через 3 і 7 діб експерименту.

Вперше встановлено, що моделювання щурам гострої крововтрати в кількості 2 % від маси щура супроводжується суттєвим порушенням показників

легеневого набряку та морфологічними змінами легень. Відмічено статистично вірогідно більшу масу вологих і сухих легень, індекс набряку легень, рівень легеневого ексудату, вміст води в легенях та співвідношення маси вологої легені до маси сухої легені. Гістологічно збільшується набряк строми та лімфогістіоцитарна інфільтрація міжальвеолярних перетинок.

Застосування з метою корекції шурам з гострою крововтратою в кількості 2 % від маси шура розчину Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом через 3 і 7 діб експерименту викликає зниження проявів процесів ліпідної пероксидації, збільшення більшості показників ензимної та глутатіонової ланок антиоксидантного захисту, зниження вмісту в сироватці крові та бронхоальвеолярному змиві продуктів ендогенної інтоксикації, зменшення показників легеневого набряку, гістологічно зниження набряку та лімфогістіоцитарної інфільтрації строми міжальвеолярних перетинок.

Практичне значення одержаних результатів. Отримані результати поглиблюють розуміння механізмів ураження легень за умов гострої крововтрати різного ступеня протягом 1-7 діб постгеморагічного періоду. Виявлене зростання вмісту в бронхоальвеолярному змиві дієнових кон'югатів, реагентів до тіобарбітурової кислоти, а також фракцій молекул середньої маси, встановлених при довжині хвилі 254 та 280 нм, яке пропорційне до тяжкості крововтрати, може стати додатковим критерієм моніторингу ураження легень та оцінки комплексної інтенсивної терапії.

Встановлена ефективність комбінованого застосування розчину Рінгера лактату з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом є теоретичним обґрунтуванням для внесення цього засобу до комплексної інтенсивної терапії гострої крововтрати, що доцільно враховувати у клінічних умовах.

Матеріали дисертаційної роботи впроваджено в наукову роботу і навчальний процес у центральній науково-дослідній лабораторії, на кафедрах патологічної фізіології та фармакології з клінічною фармакологією Тернопільського національного медичного університету імені

І. Я. Горбачевського МОЗ України (Додатки А.1-А.3), на кафедрах патологічної фізіології Івано-Франківського національного медичного університету (Додаток А.4) та Буковинського державного медичного університету (Додаток А.5), в Державному закладі «Український науково-практичний центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф МОЗ України» (Додаток А.6).

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням здобувача. Автором особисто проведено патентно-інформаційний пошук, проведено аналіз зібраних літературних джерел, намічено план досліджень, самостійно виконано всі експерименти, в яких моделювали гостру крововтрату в кількості 1 і 2 % від маси щура щура, в легенях визначено показники ліпідної пероксидації, ензимної та глутатіонової ланок антиоксидантного захисту, у бронхоальвеолярному змиві – маркери ліпідної пероксидації та ендотоксикозу, в сироватці крові – показники ендогенної інтоксикації. Гравіметрично встановлено показники набряку легень, забрано тканини легень для гістологічних досліджень.

Усі експерименти виконано на базі Центральної науково-дослідної лабораторії Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України (завідувач лабораторії: канд. мед. наук, доцент Лісничук Н. Є.; свідоцтво про технічну компетентність № 001/18 від 26.09.2018 р.).

Дисертант самостійно узагальнив усі отримані в ході експериментів результати, провів їх статистичний аналіз. Разом із науковим керівником сформулював основні наукові положення та висновки.

Дисертант самостійно написав усі розділи дисертації, наукові публікації, здійснив упровадження результатів досліджень у практику. Автор не використав результатів та ідей співавторів публікацій. У наукових працях, які опубліковано у співавторстві, здобувачу належать співучасть у виконанні експериментальних досліджень, статистична обробка та узагальнення одержаних даних, підготовка матеріалів до друку.

Апробація результатів дослідження. Основні положення дисертаційної

роботи оприлюднено на підсумкових LXIV, LXV та LXVI науково-практичних конференціях «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (Тернопіль, 2021, 2022, 2023); XXV, XXVI та XXVII Міжнародних медичних конгресах студентів та молодих вчених (Тернопіль, 2021, 2022, 2023); XXII читаннях імені В. В. Підвисоцького (Одеса, 2023).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 12 наукових праць, з них 3 статті у наукових фахових виданнях України, 9 публікацій у матеріалах науково-практичних конференцій і конгресів.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, двох розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів досліджень, висновків, списку використаних джерел та додатків. Роботу викладено на 222 сторінках комп'ютерного тексту і проілюстровано 54 рисунками і 47 таблицями. Список використаних джерел, що налічує 223 найменувань, та додатки розміщені на 37 сторінках.

РОЗДІЛ 1
МЕХАНІЗМИ ВПЛИВУ ГОСТРОЇ КРОВОВТРАТИ НА ЛЕГЕНІ ТА
СУЧАСНІ СТРАТЕГІЇ ІНФУЗІЙНОЇ ТЕРАПІЇ
(огляд літератури)

1.1 Загальні механізми впливу гострої крововтрати на організм

Первинною ланкою патогенезу гострої крововтрати є реакція організму на зменшення ОЦ), яка характеризується комплексом універсальних компенсаторно-приспосувальних реакцій [21].

Першою захисною реакцією – є реакція в місці пошкодження кровоносної судини, яка пов'язана з активацією тромбоутворення. Завдяки реакціям локального гемостазу забезпечується зупинка кровотечі. Однак при масивній крововтраті та значних пошкодженнях тканин реакції гемостазу можуть мати надмірний характер, що може призвести до дисемінованого внутрішньосудинного згоратання крові [22].

Падіння артеріального тиску та вмісту кисню у крові за участі баро- і хеморецепторів дуги аорти і каротидного синуса рефлекторно стимулюють пресорний відділ серцево-судинного центру довгастого мозку. Завдяки цьому посилюється тонічний вплив симпатичного відділу автономної нервової системи, які іннервують серце і судини, а також стимулюється викид наднирковими залозами катехоламінів. З боку серця виникає тахікардія, збільшується скоротлива активність, що спрямовано на забезпечення хвилинного об'єму кровотоку в умовах зменшення загального об'єму крові. Рефлекторно підвищується тонус емісних судин (вени і венули) шкіри, підшкірної жирової клітковини, органів черевної порожнини. Венозна вазоконстрикція у цих тканинах мобілізує вихід у кровотік депоновану кров [23].

Одночасно виникає спазм артеріол і прекапілярних сфінктерів зі зменшенням перфузії мікроциркуляторного русла шкіри, підшкірної жирової

клітковини, м'язів, органів черевної порожнини та нирок. Внаслідок цього через артеріовенозні шунти кров потрапляє у венозне русло забезпечує приплив до серця і частково компенсує дефіцит ОЦК [24].

Додатковим механізмом наповнення венозного русла є вихід інтерстиціальної рідини в капіляри при зменшенні в них гідростатичного тиску менше 25 мм рт. ст., що може додатково поповнити кровоносне русло на 10-15 % ОЦК [25].

Гіповолемія та гіпотензія та підвищення осмолярності плазми через подразнення баро- та осморорецепторів гіпоталамуса [3] сприяють посиленню секреції гіпоталамусом антидіуретичного гормону та активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Внаслідок цього збільшується реабсорбція води зі збиральних трубочок нирок, посилюється вазоконстрикція ниркових артеріол, що призводить до сповільнення швидкості клубочкової фільтрації та зменшення діурезу.

Гіпоперфузія юктагломерулярного апарату нирок стимулює утворення реніну з наступним синтезом ангіотензину II – потужного вазоконстриктора та альдостерону. Останній сприяє посиленню реабсорбції іонів натрію в ниркових каналцях, збільшує осмотичний тиск крові і забезпечує осмотичний приплив рідини з інтерстицію та її затримку у кровоносному руслі.

Описані механізми в сукупності забезпечують централізацію кровообігу – обмеження кровопостачання окремих тканин організму зі збереженням перфузії життєво важливих органів – мозку, серця і легень. Слід зауважити, що під впливом катехоламінів артеріоли коронарного і церебрального судинних басейнів, навпаки, розширюються, що забезпечує тривале кровопостачання цих органів в широкому діапазоні змін артеріального тиску [3].

Отже, в ранній період після виникнення гострої крововтрати виникає сукупність регуляторних механізмів насамперед спрямованих на підтримку адекватного внутрішньосудинного об'єму, який забезпечує приплив крові до шлуночків серця, що лежить в основі забезпечення його нормальної насосної функції [26].

Наведені механізми компенсують втрату крові в кількості до 15 % ОЦК, однак, при більшій крововтраті можуть виявитися неспроможними для запобігання прогресуючій гіпотонії і як наслідок розвивається геморагічний шок [27]. У зв'язку з цим Американською колегією хірургів була розроблена класифікація геморагічного шоку, пов'язана зі ступенем крововтрати:

- Клас 1: втрата об'єму до 15 % ОЦК (приблизно 750 мл). Частота серцевих скорочень мінімально підвищена або нормальна. Зазвичай немає змін артеріального тиску, пульсового тиску або частоти дихання.

- Клас 2: втрата об'єму від 15 до 30 % ОЦК (від 750 до 1500 мл). Частота серцевих скорочень і частота дихання підвищуються (відповідно від 100 до 120 уд/хв, від 20 до 24 уд/хв). Пульсовий тиск починає зменшуватися, але систолічний артеріальний тиск може бути незмінним або дещо зниженим.

- Клас 3: втрата об'єму від 30 до 40 % ОЦК (від 1500 до 2000 мл). Відмічають значне падіння артеріального тиску та зміни психічного стану постраждалого. Частота серцевих скорочень і дихання значно підвищені (понад 120 уд/хв). Зменшується виділення сечі. Капілярне наповнення сповільнене (понад 2 с).

- Клас 4: втрата об'єму понад 40 % ОЦК. Виникає гіпотензія з низьким пульсовим тиском (менше 25 мм рт.ст.). Тахікардія стає більш вираженою (понад 120 уд/хв), психічний стан постраждалого все більше змінюється. Сечовиділення мінімальне або відсутнє. Капілярне наповнення сповільнене (понад 2 с).

Тривалий спазм аретріол і прекапілярних сфінктерів може стати причиною розвитку тяжких розладів мікроциркуляції навіть після видимої нормалізації гемодинаміки [28-30]. За цих умов можливе повне припинення ниркового, печінкового, мезентеріального кровотоку, перфузії м'язів і покривних тканин [31]. Внаслідок виникнення дефіциту транспорту кисню (гіпоксемія), розвитку гіпоксії, клітини тканин та органів переходять на анаеробний шлях розщеплення глюкози, що призводить до гіперлактатемії, ацидозу, енергетичного голоду клітин із можливістю їх подальшої загибелі шляхом некрозу або апоптозу [32]. У свою чергу ацидоз зміщує криву дисоціації оксигемоглобіну вниз і вправо, що

погіршує насичення гемоглобіну киснем у легенях [33]. Також ацидоз здатен підвищувати проникність капілярних мембран, що може призвести до трансудації та виходу електролітів з судинного русла в інтерстицій, і як наслідок – призвести до ще подальшого зменшення ОЦК [34, 35]. За цих умов погіршується енергетичне забезпечення міокарда, знижується його скоротлива здатність, що призводить до зменшення серцевого викиду і ще більшого поглиблення гіпоксії тканин та органів, що лежить в основі розвитку поліорганного ураження.

Отже, першочерговими компенсаторними механізмами за умов зниження ОЦК, спрямованими для доставки та споживання кисню за умов гострої крововтрати є реакції мікроциркуляторної ланки (артеріовенозне шунтування крові, вихід у судинне русло інтерстиціальної рідини та централізація кровообігу), які призводять до збільшення венозного повернення, тобто відновлення об'єму крові, а вже потім – якісного складу крові за рахунок еритропоезу і поповнення еритроцитами кровоносного русла, що за умов значної крововтрати може тривати 40-50 днів.

Більшість авторів одностайні в тому, що швидкість розвитку компенсаторних реакцій в організмі при кровотечі залежить від швидкості втрати крові, її об'єму, загальної резистентності організму, попередньої медикаментозної терапії [36]. Відомо, що з віком у пацієнтів знижуються фізіологічні резерви, зростає ймовірність застосування антикоагулянтів, збільшується кількість супутніх захворювань. Через це літні пацієнти гірше переносять фізіологічні навантаження геморагічного шоку і можуть швидше декомпенсуватись.

При втраті критичного об'єму крові відповідні зміни частоти серцевих скорочень, мобілізації крові селезінкою та мікроциркуляторного контролю більше не можуть компенсувати зменшення доставки кисню до тканин, незважаючи на органоспецифічні мікросудинні реакції (наприклад, міогенні реакції), локальна медіаторна модуляція мікросудин тощо), всі органи зазнають зниження кровотоку під час тяжкої гіповолемії [37-39]. Гострий, смертельний

геморагічний шок характеризується прогресуючим метаболічним ацидозом, коагулопатією та гіпотермією, що часто називають «тріадою смерті», за якою слідує циркуляторний колапс [40-43].

Важливою ланкою патогенезу гострої крововтрати є реакції системи коагуляції. Травматична коагулопатія належить до ключових патогенних чинників геморагічного шоку, які виявляють приблизно у 25-56 % пацієнтів з політравмою до початку реанімаційних заходів [44]. Як зазначалося, під час крововтрати активуються коагуляційний каскад і тромбоцити для формування гемостатичної пробки в джерелі кровотечі. Встановлено, що на віддалі від місця пошкодженої судини активується фібринолітична активність, щоб запобігти розвитку мікросудинного тромбозу [45]. Зростаючий кисневий борг і підвищений рівень катехоламінів спричиняють свого роду ендотеліопатію через системну деградацію ендотеліального глікокаліксного бар'єру [46, 47]. Аутогепаринізація внаслідок підвищеної активації плазміну та деградації глікокаліксу призводить до гіперфібринолізу та дифузної коагулопатії [48-51]. Травматична коагулопатія різко погіршується за наявності ацидозу та гіпотермії. Ацидоз негативно впливає на активність факторів коагуляції, виснаження фібриногену та кількість тромбоцитів. Гіпотермія (менше 34 C) посилює коагулопатію, погіршуючи згортання крові, і є незалежним фактором ризику смерті при геморагічному шоці [33, 45, 52].

Отже, гостра крововтрата характеризується критичним зниженням доставки кисню до тканин, що підтримується за рахунок підвищеного вилучення кисню з крові, що доставляється на периферію. Цей компенсаторний механізм може створити оманливу видимість стабільності у пацієнта з політравмою, який, можливо, зазнав значної крововтрати і продовжує кровотечу. Крім того, серйозні травми і крововиливи асоціюються з одним або декількома дефектами коагуляції, фібринолізу або обох цих процесів, які посилюють кровотечу [53-57].

На сьогодні переконливо доведено, що гостра крововтрата є одним із пускових чинників розвитку системної реакції організму на запалення [58]. Тривале системне запалення асоціюється з підвищеною смертністю і призводить

до синдрому компенсаторної протизапальної відповіді з розвитком імунологічної недостатності та підвищеною сприйнятливістю до інфекцій [59]. У роботі [60] переконливо доведено, що крововтрата у пацієнтів з множинними травмами значно підвищувала рівень прозапального ІЛ 6 через 24 і 48 годин і була добрим предиктором розвитку системної реакції організму на запалення і сепсису.

Існує кілька точок зору щодо крововтрати та прозапалення. Постачання кисню до всіх життєво важливих систем зменшується, що призводить до ендокринної стресової реакції, яка спричиняє секрецію адреналіну і введення рятувальниками нор-адреналіну гіпотонічному пацієнту. Фармакологічне підтримання високого артеріального тиску може призвести до адитивної відносної ішемії та стресу. Крім того, адреналін сам по собі підвищує системний рівень ІЛ6 [61]. Після нормалізації критичного фізіологічного стану пацієнт з гострою крововтратою може відреагувати прозапальною реакцією у вигляді реперфузії. З іншого боку, травма викликає кровотечу і оголює прихований антиген, який може активувати первинний захист організму, крім того, травматичні рани забруднюються, що призводить до прозапальної відповіді організму [62, 63].

Найбільш раціональною моделлю травматичного запалення може бути сукупний внесок усіх параметрів, з одного боку, самого травматичного навантаження та крововтрати, а з іншого – реанімаційних заходів та хірургічних втручань, які лише регулюють системну реакцію організму на запалення, але ніколи не уникають його. Значна травма починається з крововтрати. І саме крововтрату вважають основним пусковим моментом розвитку поліорганного ураження, зокрема – гострого ураження легень, про що піде мова у п.п. 1.2

1.2 Механізми ураження легень за умов гострої крововтрати

Одним із небезпечних для життя наслідків травматичної кровотечі є гостре ураження легень (ГУЛ), яке пов'язане з набряком легень внаслідок підвищеної

проникності капілярів та інфільтрації запальних клітин в інтерстицій і альвеолярні перегородки. Частота виникнення гострого пошкодження легень у тяжкопоранених травмованих пацієнтів залишається між 30 і 50%, а пов'язана з ним смертність оцінюється 10 %, залежно від тяжкості легеневої дисфункції [64].

За даними інших авторів [65] індуковане геморагічним шоком ГУЛ та гострий респіраторний дистерс-синдром (ГРДС) включає низку патофізіологічних процесів, таких як недостатня перфузія крові, пошкодження клітин, інфільтрація запальних клітин і вивільнення цитокінів та зумовлює смертність серед постраждалих до 40 %. В основі ГУЛ автори вбачають пошкодження легеневого ендотелію та епітелію, залучення запальних клітин та розвиток системної відповіді організму на запалення.

Як показали дослідження [66] ГУЛ характеризується накопиченням нейтрофілів у легенях, що супроводжується розвитком інтерстиціального набряку та інтенсивною запальною реакцією. Щоб оцінити роль нейтрофілів як ранніх імунних ефektorів при пошкодженні легень, спричиненому геморагією або ендотоксикозом, мишей робили нейтропенічними за допомогою циклофосаміду або антинейтрофільних антитіл. Набряк легень, спричинений гострою крововтратою значно зменшувався у нейтропенічних тварин. Активація транскрипційного регуляторного фактора ядерного фактора-кВ після кровотравми була знижена в легенях нейтропенічних мишей порівняно з нейтропенічними контрольними тваринами. Крововтрата супроводжувалася підвищенням рівня легеневої мРНК та білка для інтерлейкіну-1 β (IL-1 β), макрофагального запального білка-2 (MIP-2) та фактора некрозу пухлин- α (TNF- α). Кількість мРНК або білка для IL-1 β , MIP-2 і TNF- α була значно нижчою після крововиливу в легенях мишей з нейтропенією порівняно з мишами без нейтропенії. Ці експерименти показали, що нейтрофіли відіграють центральну роль в ініціюванні гострої запальної реакції та спричиненні ушкодження в легенях після гострої крововтрати.

ГУЛ та ГРДС є поширеними ускладненнями після тяжкої травми і гострої крововтрати, які потребують переливання великих об'ємів крові [67]. Серед

таких постраждалих у понад 30 % розвивається клінічно значуще ГУЛ протягом перших 48 годин [68]. Ушкодження, що виникають при ГУЛ виходять далеко за межі проблеми легеневого комплаєнсу і часто ставлять під загрозу результати лікування пацієнтів. Майже 30 % пацієнтів, у яких розвивається асоційована з травмою ГУЛ, рано помирають [69]. Ці пацієнти часто потребують тривалої штучної вентиляції легень, що призводить до розвитку вентилятор-асоційованої пневмонії на рівні 50 %, а середня тривалість перебування в лікарні перевищує один місяць [70]. Через складнощі з ранньою діагностикою ГУЛ, стратегії лікування часто впроваджуються занадто пізно, щоб покращити результати лікування. Тому методи ранньої діагностики та профілактики ГУЛ є вкрай важливими для покращення медичної допомоги постраждалим.

На моделі свинячої кровотечі та пошкодження легень [71] було встановлено, що свині, які зазнали крововиливу, у паренхімі легень мали підвищений рівень нейтрофілів порівняно з контрольною групою, що вказує на розвиток запалення. Цей ефект не залежав від ділянки легені, а також від методу реанімації [72]. Даний факт автори пов'язують з патофізіологією травматичної ГУЛ оскільки тільки геморагічний шоківий стан спричиняє діapedез нейтрофілів з легневих судин.

Ряд дослідників вважають, що ГУЛ є універсальною реакцією легень на розвиток патологічних процесів різної етіології, в основі яких лежить системна реакція організму на запалення. Сюди відносять не тільки реакцію на гостру крововтрату та гіповолемічний шок внаслідок тяжкої травми, але й, інфекційні ускладнення (перитоніт, сепсис тощо) [73], тяжкі механічні травми [74], масивні гемотрансфузії [75] та інші патологічні процеси, що безпосередньо чи опосередковано викликають ураження альвеоло-капілярної мембрани з формуванням ГУЛ. За цих умов спостерігають некардіогенний набряк легень, виникає порушення зовнішнього дихання та гіпоксія, резистентна до оксигенотерапії [76].

Отже, незалежно від причини патологічного процесу ГУЛ характеризується [77-79]:

- неспецифічною запальною реакцією на дію патогенних чинників;
- пошкодженням судинної стінки легеневих судин зі збільшенням їх проникності;
- секвестрацією нейтрофілів у легені інтерстицій та альвеоли;
- активацією цитокінової системи;
- респіраторним «вибухом» у паренхімі легень;
- зниженням продукції і активності сурфактанту.

Активація нейтрофілів завдяки утворенню активних форм кисню (АФО) призводить до посилення процесів ліпідної пероксидації з накопиченням у паренхімі легень та бронхо-альвеолярному змиві (БАЗ) токсичних продуктів пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) [80].

Таким чином, внаслідок ГУЛ зменшується дихальна поверхня альвеол, поглиблюється гіпоксемія, викликана гострою крововтратою, і замикається чергове «хибне» патологічне коло, коли вторинне ураження легень під впливом патогенних чинників основного патологічного процесу – гострої крововтрати, поглиблює перебіг останнього, що вимагає пошуку технологій респіраторної підтримки та додаткових засобів інтенсивної терапії [81-83].

З метою об'єктивної оцінки внеску ГУЛ у системних порушеннях у ряді наукових робіт досліджували вплив модельованого ГУЛ на прояви метаболічних, функціональних та морфологічних порушень внутрішніх органів.

У дослідженнях Саса П. А. і співавт. показано, що за умов ГУЛ провідну патогенетичну роль в ураженні нирок відіграє інтенсифікація процесів ліпопероксидації [84-86]. Авторами було доведено, що активація ПОЛ носила системний характер і торкалася не тільки легеневої паренхіми, але й крові і нирок. До 24 год спостерігали статистично значуще зростання вмісту первинних і вторинних продуктів ПОЛ, що автори пов'язують з розвитком гіпоксії й одночасного значного надходження АФО внаслідок їх посиленої генерації нейтрофілами і макрофагами легень. Посилення ПОЛ відмічали й у нирках, причому воно виникало швидше, ніж у легенях, що на думку авторів вказує на високу чутливість і значну пошкоджувальну дію АФО на нирки вже у

ранній термін ГУЛ.

Аналіз ензимної ланки антиоксидантного захисту показав [87], що після моделювання ГУЛ в сироватці крові та легенях до 6 год настає компенсаторе зростання сцупероксиддисмутази (СОД) та каталазної активності, яка поступово знижується до 24 год експерименту. У нирках СОД-активність порівняно із контрольною групою знижувалася вже через 2 год експерименту. У свою чергу каталазна активність нирок теж до 2 год знижувалася й поступово підвищувалася до 24 год, досягаючи рівня контрольної групи. Отже, у нирках на тлі експериментального ГУЛ швидко настає виснаження ензимної ланки антиоксидантного захисту.

За цих умов автори встановили посилення рівня ендогенної інтоксикації, який визначали за вмістом у сироватці крові молекул середньої маси (МСМ). Показникам за умов експериментального ГУЛ було характерно два періоди підвищення – через 12 і 24 год [88, 89].

Виявлені метаболічні порушення не могли не торкнутися й функціонального стану нирок. Було встановлено, що за умов експериментального ГУЛ через 2 і 6 год виникало суттєве зниження величини діурезу, швидкості клубочкової фільтрації та екскреції креатиніну, що відповідало типовій реакції нирок на розвиток гострої гіпоксії [90]. Через 12 год наставав період тимчасового благополуччя з покращенням діурезу та фільтраційної здатності нирок. Через 24 год відмічали період повторного загострення, який знову супроводжувався зниженням діурезу та швидкості клубочкової фільтрації, зменшувався вміст креатиніну в сечі та його екскреція. Наведені результати вказують на хвилеподібну реакцію нирок в умовах експериментального ГУЛ, пов'язану із залученням адаптаційно-компенсаторних механізмів.

Зазначені вище порушення зумовили і зниження транспорту іонів натрію [91, 92]. Через 2 і 6 год після моделювання ГУЛ порівняно з контролем істотно зменшувався проксимальний і дистальний транспорт іонів натрію, внаслідок чого у сироватці крові та сечі збільшувалася концентрація натрію, знижувалася

його екскреція та фільтрація. Через 12 год ці показники змінювалися в бік покращення, причому величина дистального транспорту натрію, вмісту натрію у сироватці крові та екскреція натрію з сечею досягали рівня контролю, а фільтрація натрію ставала більшою від контрольного рівня. Через 24 год відмічали повторне погіршення досліджуваних показників, проте з меншою амплітудою, ніж через 2 і 6 год після моделювання ГУЛ.

Важливо відмітити, що моделювання ГУЛ викликало структурні і морфометричні зміни тканин нирок [93-95]. У структурних елементах нирки відмічали судинні порушення, появу дистрофічно-некротичних змін епітелію вивідних каналців. Морфометрично зростала площа ниркових тілець, відмічали коливальні порушення площі судинного клубочка, збільшувалася площа просвіту капсули нефрона з максимумом через 12 год. Відмічається збільшення висоти клітин епітелію каналців, їх діаметру із значним зниженням діаметру їх просвіту та діаметру ядер клітин епітелію. Морфометричні порушення більші у дистальних каналцях нефрона.

Загальною закономірністю реакції нирок на експериментальне ГУЛ стало наростання виявлених порушень до 6 год експерименту з наступним покращенням через 12 год та повторним, проте меншим за амплітудою погіршенням через 24 год.

Отже, внаслідок експериментального ГУЛ, розвитку гіпоксемії, потрапляння медіаторів запалення, метаболітів АФО та ендотоксинів у системний кровотік виникають передумови порушення структури і функцій внутрішніх органів з розвитком поліорганної недостатності

Наведений висновок був підтверджений і роботами Костіної О. О. та співавт. на основі метаболічних, функціональних та структурних порушень з боку серця за умов моделювання ГУЛ.

Авторами було встановлено, що після моделювання ГУЛ, викликаного інтратрахеальним уведенням НСІ в організмі щурів відмічали посилення процесів вільнорадикального окиснення ліпідів. Це виявили на основі збільшення вмісту реагентів до тіобарбітурової кислоти як у сироватці крові, так і в тканинах

серця. Якщо у сироватці крові показник наростав до 48-75 год, то у серці досягав максимуму через 24 год і до 72 год нормалізувався [96, 97].

За умов експериментального ГУЛ у гомогенаті серця та сироватці крові відмічали порушення ензимної ланки антиоксидантного захисту. Так, СОД-активність у сироватці крові та серці знижувалася з мінімумом через 12 год експерименту і подальшим зростанням, яке до 72 год не досягало рівня контролю [98]. У свою чергу каталазна активність за умов експериментального ГУЛ протягом експерименту зростала й була статистично вірогідно більшою від контролю у всі терміни експерименту з максимумом через 24 год. У гомогенаті серця показник до 48 год поступово знижувався з наступним суттєвим збільшенням через 72 год, що, очевидно, носило мало компенсаторне значення.

Крім цього, встановлено, що за експериментального ГУЛ у гомогенаті серця порівняно з контролем відмічали фазові коливання вмісту SH-груп з підвищенням через 12 год експерименту, зниженням до 48 год і наступним зростанням через 72 год, що не досягало рівня контролю. За цих умов поступово до 48 год зростав вміст церулоплазміну (ЦП) – основного антиоксиданта плазми крові. При цьому зростав вміст ЦП у сироватці крові, пік якого відповідав максимальній активності показників ензимної ланки антиоксидантного захисту.

Як зазначалося неконтрольована антиоксидантною системою активізація ПОЛ супроводжується ураженням мембарних структур клітин. За цих умов виникають явища дисметаболізму з накопиченням продуктів аномального обміу, зокрема МСМ. Було встановлено, що моделювання ГУЛ супроводжувалося зростанням у сироватці крові вмісту фракцій МСМ₂₅₄ та МСМ₂₈₀. Через 72 год спостереження показники знижувалися, проте залишалися статистично вірогідно більшими, ніж у контрольній групі [99].

Закономірною є активація в ході ГУЛ імунної системи. Авторами встановлено суттєве зростання у сироватці крові вмісту імуноглобулінів класів А, М, G з максимумом через 24 год експерименту [100]. У подльшому показники зменшувалися, проте не досягали рівня контролю. Все це в умовах експериментального ГУЛ, викликало збільшення у сироватці крові концентарції

циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), вміст яких був найбільшим через 24 год від початку експерименту [101].

Для глибшого розуміння характеру ураження серця за умов ГУЛ автори дослідили функціональні розлади серця з використанням методики інтегральної реографії тіла [102, 103]. Було встановлено, що після моделювання ГУЛ через 24 год компенсаторно зростали пульсове кровонаповнення та ударний викид серця, які до 72 год суттєво знижувалися і ставали меншими від контролю. За цих умов периферичний опір судин і системний артеріальний тонус поступово зростали до 48 год з наступним різким підвищенням через 72 год, що відповідало періоду повторного загострення метаболічних та імунних процесів в організмі щурів із ГУЛ. На думку авторів отримані результати відображали стадійність проявів ГУЛ, які відмічають у клініці, Зокрема – це посилення функціональної активності серця на початкових стадіях ГУЛ з подальшим зниженням ударного об'єму на тлі збільшення загального периферичного опору судин та зниження притоку до правого передсердя.

За умов ГУЛ досліджували також активність симпатичного і парасимпатичного відділів автономної нервової системи, ступінь централізації механізмів регуляції серцевої діяльності [104]. Було встановлено, що після моделювання ГУЛ через 12 і 72 год переважала симпатикотонія, посилювалася централізація управління серцевим ритмом. Через 48 год з моменту моделювання ГУЛ, навпаки, посилювалися парасимпатикотонічні впливи, що наслідком компенсації виявлених метаболічних і функціональних порушень з боку серця у щурів з ГУЛ.

Так само після моделювання ГУЛ виявлено і структурні зміни з боку серця. Насамперед це стосувалося масометричних і планіметричних показників серця. Встановлено, що через 72 год експерименту зростала питома маса правого шлуночка зі збільшенням площі ендокардіальної поверхні правого шлуночка [105]. Автор зазначають, що отриманий результат свідчить про активізацію механізму Франка-Старлінга у забезпеченні насосної функції правого шлуночка. У цей термін виникали також і гістологічні зміни з боку кардіоміоцитів [106, 107].

Поглиблювалися набряк строми та дрібновогнищева клітинна інфільтрація, виникали вогнищеві дистрофічні зміни кардіоміоцитів. Відмічали фрагментацію волокон та їх вогнищеву хвилеподібну деформацію.

Підсумовуючи отримані результати метаболічних, функціональних та структурних порушень міокарда за умов ГУЛ автори виділяють наступні ключові механізми [110]:

- посилення ПОЛ зі зменшенням функціональної спроможності ензимної та глутатіонової антиоксидантної систем у серці;
- посилення процесів ендотоксикозу та імунних реакцій з накопиченням імуноглобулінів та циркулюючих імунних комплексів у крові;
- фазові порушення насосної функції серця з розвитком до 48–72 год експерименту правошлуночкової недостатності;
- коливальні порушення загального тону артерій і перифічного опору судин зі зниженням до 24 год і наступним зростанням через 48–72 год;
- посилення симпатикотонії і централізації упарвління серцевим ритмом через 12 і 78 год експерименту;
- наростаючі морфологічні зміни в міокарді, які досягають максимуму через 72 год з моменту моделювання ГУЛ.

В поодиноких експериментальних роботах досліджували особливості реакції легень на гостру крововтрату. У роботі [109, 110] було показано, що внаслідок гострої крововтрати в кількості 20 % від ОЦК у БАЗ відмічали збільшення кількості лейкоцитів, які генерують АФО та володіють зниженим трансмембранним потенціалом з максимумом через 1 добу експерименту. За цих умов так само виникали порушення сукцинатдегідрогеназної активності та цитохромоксидазної активності мітохондрій лейкоцитів легень. Показники досягали мінімуму через 2 год експерименту і далі збільшувалися, досягаючи через 14 діб рівень контролю.

На тлі виявлених порушень посилювався апоптоз лейкоцитів БАЗ [111]. За умов гострої крововтрати відсоток лейкоцитів БАЗ у стані апоптозу порівняно з контролем зростав хвилеподібно з двома максимумами – через 1 і 14 діб.

Моделювання гострої крововтрати супроводжувалося посиленням процесів ПОЛ у легенях, про що свідчило зростання вмісту гідроперекисів ліпідів та реагентів до тіобарбітурової кислоти, який у всі термін суттєво перевищував контроль [112]. Аналогічною була динаміка вмісту в легенях і реагентів до тіобарбітурової кислоти.

Посилення ПОЛ у легенях за гострої крововтрати відбувалося на тлі зниження показників антиоксидантного захисту. Вміст відновленого глутатіону (ВГ) в ході експерименту у всі терміни зменшувався порівняно з контролем [113, 114]. У свою чергу порушення глутатіопероксидазної (ГП) активності легень змінювалася хвилеподібно з двома періодами зменшення – через 1 та 14 діб. Аналогічні відхилення виявлені й за глутатіонредуктазною (ГР) активністю легень.

Аналіз показників ензимної ланки антиоксидантного захисту легень показав, що під впливом гострої крововтрати СОД- та каталазна активність в легенях була істотно більшою, ніж у контролі з досягненням максимуму через 1 добу експерименту [115-117].

Морфологічно при гострій крововтраті через 1 год виявляли судинні розлади у вигляді нерівномірного кровонаповнення судин, спазму артеріол та їх вогнищового паретичного розширенням [118]. Відмічали ознаки ішемії міжальвеолярної стромі. Через 1 добу виникав периваскулярний набряк, відмічали окремі ділянки емфізематозних змін. Через 7 діб постгеморагічного періоду в легенях візуалізували зменшення кровонаповнення судин. У стромі міжальвеолярних перетинок відмічали лімфо-плазмоцитарну інфільтрацію, що призводило до її потовщення. Виникали явища дистелектазів. Для більшості альвеолоцитів була характерна білкова дистрофія. У подальшому до 14 доби в легенях встановлено посилення кровонаповнення переважно венозного русла. Окремі міжальвеолярні перетинки були потовщеними. В них візуалізувались вогнищева клітинна інфільтрація та незначний набряк.

Таким чином, у відповідь на гостру крововтрату в кількості 20 % від ОЦК у БАЗ легень:

- істотно зростає рівень апоптозу лейкоцитів;
- збільшується відсоток лейкоцитів БАЗ, які генерують активні форми кисню та мають знижений трансмембранний потенціал;
- знижується сукцинатдегідрогеназна та цитохромоксидазна активність легень.

За цих умов у легенях:

- посилюється активність процесів ПОЛ;
- до 14 доби настає виснаження СОД- та каталазної активності;
- зменшується вміст відновленого глутатіону, а також ГП- та ГР- активності;
- до 7 доби наростають морфологічні зміни в легенях з незначним покращенням – через 14 діб.

Авторами вперше встановлено, що загальною закономірністю є фазовість порушень з першим максимумом – через 1 добу та другим, меншим за амплітудою – через 14 діб, а також компенсаторне посилення ензимної ланки антиоксидантного захисту через 1 і 2 год експерименту.

Заслужують на увагу дослідження Федосєєвої О. В. і співавт., в яких було показано, що ускладнення тупої травми живота масивною крововтратою у гострій та ранній періоди травматичної хвороби (1, 3 та 7 доби) супроводжувалося посиленням процесів ПОЛ в легенях, більшим виснаженням антиоксидантного захисту, та посилення ендогенної інтоксикації, більшими структурними порушеннями тканин легень, зокрема посиленням лімфо-плазмоцитарної інфільтрації, поглибленням запальної реакції, появою дистелектазів [119-123].

Таким чином, гостра крововтрата належить до одного з ключових етіологічних чинників розвитку ГУЛ. За цих умов в легеневій тканині посилюються процеси ліпідної пероксидації, настає зниження антиоксидантного захисту, посилюється набряк легень з виходом у альвеоли лейкоцитів, генеруючих АФО, стимулюються явища апоптозу та ін.

Одночасно можна констатувати, що подібні порушення властиві більшості

етіологічних чинників, здатних викликати ураження альвеоло-капілярної мембрани з формуванням ГУЛ. Виникає некардіогенний набряк легень з порушенням вентиляційної здатності легень, порушення зовнішнього дихання і стійкою до оксигенотерапії гіпоксією. Усі ці чинники створюють передумови для розвитку поліорганної недостатності.

1.3 Сучасні стратегії інфузійної терапії при гострій крововтраті та геморагічному шоці

Сучасна стратегія лікування постраждалих з травмою і масивною крововтратою – це комплекс організаційних, діагностичних та лікувальних заходів, які повинні ґрунтуватися на наявних доказах щодо стратегій лікування на догоспітальному етапі та в умовах стаціонару. Втручання, які знаходять широку підтримку в літературі, включають використання добре організованої системи травматології з прямим транспортуванням до визначеного травматологічного центру, раннє застосування транексамової кислоти, а також ортопедичні хірургічні методи контролю пошкоджень і реанімаційні протоколи [124-129].

Першочерговим лікувальним заходом при гострій крововтраті є локалізація та контроль джерела кровотечі [130-132].

Стратегії лікування пацієнтів з кровотечею при травмах все ще залишаються сферою нового наукового та клінічного інтересу, оскільки досягнення, ймовірно, призведуть до покращення результатів, включаючи виживання. На сьогоднішній день принципи реанімації з контролем пошкодження з переливанням еритроцитарної маси, плазми і тромбоцитів від 1:1:1 до 1:1:2 домінують як «золотий стандарт» лікування [133-136].

Наразі існують докази на користь раннього застосування цього протоколу переливання препаратів крові у співвідношенні 1:1:1 для відновлення втраченого об'єму циркулюючої крові, покращення перенесення кисню, заміни розведених тромбоцитів і поповнення факторів згортання крові у травмованих пацієнтів з

масивною кровотечею [133-140].

Цей протокол масивної трансфузії ефективно знижує смертність. Найкращі результати реанімаційних заходів спостерігалися тоді, коли препарати крові були легкодоступні в травматологічному відділенні на момент прибуття пацієнта, і чим швидше відбувалася заміна крові, тим кращі були результати [141-144].

Разом з тим, науковці констатують, що необхідні подальші дослідження, щоб визначити, чи догоспітальне введення препаратів крові та фармакологічних допоміжних засобів покращить результати. Кожна лікарня повинна мати спеціальний протокол проведення масивних трансфузій з диференційованим підходом до підтримання адекватного гомеостазу та введення препаратів крові і факторів згортання [145-148].

Останнім часом активно підіймають питання пермісивну гіпотензію як ефективний метод зовнішнього втручання, який максимально ощадно сприяє протекції ендогенних адаптаційно-компенсаторних процесів у відповідь на масивну крововтрату [149-151].

Відомо, що агресивна рідинна реанімація при травмі сприяє виникненню таких шкідливих ефектів, як руйнування тромбу, дилуційна коагулопатія та гіпотермія. Дослідження на тваринах свідчать, що пермісивна гіпотензія підтримує належну перфузію органів, зменшує кровотечу і покращує смертність. Пермісивна гіпотензія може забезпечити перевагу у виживанні порівняно з традиційною реанімацією для пацієнтів з геморагічними ушкодженнями [152]. Вона може додатково зменшити крововтрату та використання препаратів крові [153-155].

За даними [156] пацієнти, які отримували гіпотензивну рідинну реанімацію, порівняно зі звичайною рідинною реанімацією, мали меншу смертність (12,5 % проти 21,4 %; $p < 0,001$), менше небажаних явищ (10,8 % проти 13,4 %; $p < 0,001$), включаючи лихоманку, ГРДС (7,8 % проти 16,8 %; $p < 0,001$) або синдром поліорганної дисфункції (8,6 % проти 21,6 %; $p < 0,001$).

За даними інших авторів гіпотензивна реанімація супроводжувалася

значним зниженням смертності в пацієнтів з травматичним геморагічним шоком [157-159]. Вона не тільки зменшила потребу в переливанні крові, частоту розвитку ГРДС та поліорганної дисфункції, але й спричинила незначну частоту виникнення гострої кишкової інфекції [160].

У доступній літературі існує багато публікацій, в яких доведено високу ефективність застосування Принципів реанімації з контролем пошкоджень [161-168]:

- уникайте або усуньте гіпотермію;
- прикладіть прямий тиск або накладіть джгут проксимальніше місця кровотечі на кінцівках; накладіть перев'язувальний матеріал на кінцівках; перев'язати вузлові рани гемостатичними пов'язками;
- відкладіть введення рідини до моменту остаточного гемостазу в окремих пацієнтів (з проникаючими пораненнями тулуба та коротким догоспітальним часом транспортування);
- мінімізуйте інфузії кристалоїдів (<3 л у перші 6 год);
- використовуйте протокол масивної трансфузії для забезпечення достатньої кількості препаратів крові швидкого отримання достатньої кількості препаратів крові;
- уникайте затримок з остаточним хірургічним, ендоскопічним або ангіографічним гемостазом;
- мінімізуйте дисбаланс переливання плазми, тромбоцитів та еритроцитарної маси з метою оптимізувати гемостаз;
- отримайте функціональні лабораторні показники коагуляції (наприклад, за допомогою тромбоеластографії або ротаційної тромбоеластометрії), щоб керувати переходом від емпіричних переливань до цілеспрямованої терапії;
- селективно призначайте фармакологічні допоміжні засоби для відміни будь-яких антикоагулянтних препаратів та для усунення персистуючих коагулопатій.

Гіпотензивної реанімації дотримується і вітчизняний Стандарт медичної допомоги «Надання медичної допомоги постраждалим з геморагічним шоком на

догоспітальному та госпітальному етапах при травмі» [169]. Відповідно до стандарту на догоспітальному та ранньому госпітальному етапах якщо доступні компоненти крові та/або консервованої донорської крові, то постраждалим з геморагічним шоком необхідно якнайшвидше розпочати введення (перераховані в порядку зниження ефективності застосування):

- попередньо заготовлена консервована донорська кров групи O(I) з низьким титром антитіл;

- компонентна терапія: це трансфузія еритроцитарних компонентів крові, плазми свіжозамороженої та тромбоцитарних компонентів крові у співвідношенні 1:1:1;

- еритроцитарні компоненти крові та плазма свіжозаморожена у співвідношенні 1:1. Сюди за показниками безпеки також належить попередньо заготовлена консервована донорська кров;

- еритроцитарні компоненти крові або плазма свіжозаморожена або плазма ліофілізована.

2. Вибір продукту для рідинної ресусцитації залежить від знань та навичок медичного персоналу, що буде його застосовувати.

3. Рідинну ресусцитацію необхідно проводити до досягнення хоча б одного з наступних показників:

- поява пульсу на променевій артерії;
- систолічний АТ ≥ 100 мм рт. ст.;
- покращення стану постраждалого при оцінці за шкалою AVPU.

Слід пам'ятати, що до моменту забезпечення кінцевої зупинки кровотечі необхідно дотримуватися допустимої (вимушеної) гіпотонії – підтримання показника артеріального тиску на рівні 80–100 мм рт. ст.

Отже доказовим є застосування з метою корекції гіповолемічного шоку крові або компонентів крові у певному співвідношенні в режимі гіпотензивної терапії.

Що ж робити, коли кров і препарати крові не доступні?

З цією метою застосовують кристалоїди. У роботі [16] констатують, що

серед тяжкохворих дорослих використання збалансованих кристалоїдів для внутрішньовенного введення рідини призвело до нижчого рівня сукупного результату смерті від будь-якої причини, нової замісної ниркової терапії або стійкої ниркової дисфункції, ніж використання фізіологічного розчину.

У рандомізованих контрольованих дослідженнях [170] немає доказів того, що реанімація за допомогою колоїдів знижує ризик смерті порівняно з реанімацією за допомогою кристалоїдів у пацієнтів з травмою, опіками або після операції. Крім того, використання гідроксиетилкрохмалю може збільшити смертність. Оскільки колоїди не пов'язані з покращенням виживаності та значно дорожчі за кристалоїди, важко зрозуміти, чим можна виправдати їх подальше використання в клінічній практиці.

За даними [171] не було суттєвої різниці у важливих клінічних результатах для пацієнтів з гіпотензією, яким вводили гіпертонічний фізіологічний розчин, порівняно з ізотонічною рідиною на догоспітальному етапі. На підставі наявних даних гіпертонічний розчин не може бути рекомендований для використання в догоспітальній клінічній практиці для лікування пацієнтів з гіпотензією.

У дослідженнях [172] випробовували з метою кровозаміщення гіпертонічний розчин з декстраном або без нього у пацієнтів із загальною травмою. Автори констатували відсутність позитивного ефекту і необхідність подальшого випробування.

У роботах [173-175] наводять дані про вищий фізіологічний ефект збалансованих розчинів Рінгера порівняно з простими кристалоїдами та колоїдами. Також автори зазначають, що висока швидкість введення рідини ($>40-60 \text{ мл}\cdot\text{кг}^{-1}\cdot\text{год}^{-1}$) і великі об'єми рідини ($>60-80 \text{ мл}\cdot\text{кг}^{-1}$) викликають гемодилуцію, накопичення інтерстиціальної рідини (тобто набряк) і серйозну повторну кровотечу у тварин із неконтрольованою кровотечею.

В експериментальній роботі [176] показано, що інфузійна реанімаційна терапія шляхом заміщення крові у співвідношенні 1:1 стосовно обсягу крововтрати розчином Рінгера ацетату порівняно зі співвідношенням 1:3 виявила адекватну компенсаційну здатність і фізіологічний гомеостаз, подібний до

відсутності жорсткості легень і набряку легенів. Таким чином, врахування цього співвідношення сприяє обмеженню введення рідини за наявності безперервної та прихованої кровотечі.

Аналогічні результати наведені й у роботі [17]. Інфузія збалансованого кристалоїду розчину Рінгера лактату в тому самому об'ємі, що й об'єм крововтрати (1:1) не спричиняла істотних коливань частоти дихання та серцевих скорочень, насичення периферичного кисню та не викликала зупинки дихання. Інфузія в об'ємі, що в 3 рази перевищує об'єм крові, була смертельною для всіх тварин.

Після гострої крововтрати в кількості 40 % від ОЦК у щурів порівнювали вплив реанімації з фізіологічним розчином, лактатним розчином Рінгера, 5 % розчином альбуміну та свіжозамороженою плазмою. Оцінювали їх здатність підтримувати цілісність ендотеліального глікокалексу і бар'єрну функцію, пом'якшувати пошкодження ендотелію та запалення, а також відновлення гомеостазу судин після геморагічного шоку [177]. Автори констатували, що після гіпотензивної реанімації артеріальний тиск був на 25 % нижчим від початкового. На відміну від свіжозамороженої плазми, реанімація кристалоїдами не спромоглася відновити товщину ендотеліального глікокалексу до вихідного рівня після шоку, а виділення протеоглікану глікокаліксу було значно вищим після застосування фізіологічного розчину. Останній зменшив кровотік і помітно збільшив проникність стінки судини та адгезію лейкоцитів. Навпаки, розчин Рінгера лактату мав менший вплив на підвищення проникності та адгезію лейкоцитів. Альбумін стабілізував проникність і адгезію лейкоцитів (лейкоцитів) після шоку, порівнянно зі свжозамороженою плазмою. Автори роблять висновок, що шкідливий вплив фізіологічного розчину на ендотеліальну та мікросудинну стабілізацію після шоку може забезпечити патофізіологічну основу для розуміння та запобігання захворюваності, пов'язаній з ятрогенною реанімацією після геморагічного шоку.

Отже, наявні дані літератури дозволяють констатувати, що при проведенні рідинної реанімації у зв'язку з гострою крововтратою оптимальним є застосування збалансованих кристалоїдів (наприклад, розчину Рінгера лактату)

у співвідношенні до об'єму втраченої крові 1:1.

Останніми роками все частіше з'являються повідомлення про високу ефективність одночасного кровозаміщення збалансованим кристалоїдом в комбінації з антиоксидантами.

В експерименті і клініці доведено зростання прооксидантної активності сироватки крові та розвитку оксидативного стресу після гострої крововтрати [178].

За даними експериментальних досліджень [18] доведено зменшення окиснювального стресу за умов проявів прихованої крововтрати після застосування поруч з інфузійною терапією антиоксидантів проантоціанідину або водневої води. Автори припускають, що такий підхід може бути використаний як новий напрямок профілактики або лікування прихованої крововтрати у клініці.

В експериментах на свинях після моделювання внутрішньої кровотечі з пошкодженої поверхні печінки було показано, що одночасне введення ацетилцистеїну і дефероксаміну у реанімації після геморагічного шоку може зменшити кількість рідини, необхідної для реанімації. Крім цього, антиоксидантна комбінація відновлювала енергозалежний апоптоз і проліферацію гепатоцитів [19].

У роботі [179] констатують, що застосування антиоксидантів у комплексній інтенсивній терапії за умов політравми суттєво знижує прояви ішемічно-реперфузійних процесів і сприяє зниженню смертності постраждалих.

На сьогодні можна констатувати, що посилення антиоксидантного захисту організму та боротьба з гіпоксією є одним з вагомих напрямків рідинної реанімації за умов гострої крововтрати та геморагічного шоку. Серед численних антиоксидантів і антигіпоксантів, останніми роками досліджують вплив 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат. Встановлено, що препарат володіє антиоксидантною та цитопротекторною дією [180, 181]. Крім цього, препарат сприяє активізації сукцинатзалежних реакцій, що сприяє синтезу АТФ і АДФ, а також знижує концентрацію лактату. Препарат посилює резистентність до дефіциту кисню завдяки синергічній дії бурштинової кислоти та оксипіридину,

що зменшуватиме ймовірність постішемічних ускладнень [182].

У роботах Пискливець Т. І. та співавторів показано, що після використання 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату в дозі $100 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ внутрішньоочеревинно у щурів з поєднаною скелетною травмою і гострою крововтратою в об'ємі 2 % від маси щура відмічають зниження інтенсивності ПОЛ [183], менше виснаження ензимної ланки антиоксидантного захисту в печінці та нирці [184]. У крові зменшується вміст маркерів цитолізу та ендотоксикозу [185], покращується функціональний стан печінки [186, 187] та нирок [188]. Автори констатують перспективність 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату в комплексній терапії гострої крововтрати.

Однак, у комплексній інфузійній терапії гострої експериментальної крововтрати 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат вивчений недостатньо. Все це стало поштовхом для проведення даного дослідження.

Резюме

В сучасних умовах у зв'язку зі збільшенням частоти надзвичайних ситуацій мирного і воєнного часу гостра крововтрата та зумовлені нею ускладнення становить серйозну медичну і соціальну проблему.

Аналіз даних літератури свідчить про встановлення ключових механізмів гострої крововтрати та геморагічного шоку, що останнім часом доповнюють даними щодо посилення прооксидантних механізмів, які ініціюють ураження клітинних мембран з втратою їх функцій та розвитком поліорганного ушкодження.

На сьогодні існують доказові протоколи кровозаміщення з використанням препаратів крові. При їх відсутності розроблена система рідинної гіпотензивної ресусцитації, яка включає застосування збалансованих кристалоїдів та підтримання систолічного тиску в межах 100 мм рт. ст.

Однак ефективність у комплексній рідинній ресусцитації препаратів з антиоксидантними та антигіпоксантичними властивостями, зокрема 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату вивчена недостатньо. Немає даних про її вплив на формування ураження легень, які характеризуються особливою чутливістю до патогенних чинників гострої крововтрати.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Формування експериментальних груп

Для експериментів з віварію Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України було відібрано 144 білих статевозрілих щурів-самців лінії Вістар масою 160-180 г. Щурів утримували на стандартному раціоні та у стандартних умовах віварію.

Експерименти виконувалися у Центральній науково-дослідній лабораторії (завідувач лабораторії – старший науковий співробітник, кандидат біологічних наук, доцент Н. Є. Лісничук) Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України (свідоцтво про технічну компетентність № 001/18 від 26.09.2018 р.). Час експериментів – з 9 до 12 год у спеціально відведеному приміщенні (температура 18–22 °С, відносна вологість 40–60 %, освітленість 250 лк).

Усі експерименти виконано з дотриманням «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001) та узгоджених із положенням «Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986), а також висновку комісії з питань біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України (протокол № 75 від 01 листопада 2023 року). В експеримент брали тільки наркотизованих тіопенталом натрію щурів (40 мг·кг⁻¹ маси).

Усіх щурів розподілили на п'ять груп: контрольну та чотири дослідних (табл. 2.1):

- контрольна група – інтактних 6 щурів (тільки вводили у тіопенталонатрієвий наркоз);
- дослідна група 1 – 30 щурів, яким моделювали гостру крововтрату в

кількості 1 % від маси щура шляхом пересікання стегнової вени;

– дослідна група 2 – 36 щурів, яким моделювали гостру крововтрату в кількості 2 % від маси щура шляхом пересікання стегнової вени;

– дослідна група 3 – 36 щурів, яким моделювали гостру крововтрату в кількості 2 % від маси щура шляхом пересікання стегнової вени і з метою корекції в суміжну вену вводили розчин Рінгера лактату (Розчин Рінгер-лактатний, Юрія-Фарм, Україна) в об'ємі 1:1 стосовно об'єму крововтрати;

– дослідна група 4 – 36 щурів, яким моделювали гостру крововтрату в кількості 2 % від маси щура шляхом пересікання стегнової вени і з метою корекції в суміжну вену вводили розчин Рінгера лактату (Розчин Рінгер-лактатний, Юрія-Фарм, Україна) в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом (Армадін, виробництво ТОВ Науково-виробнича фірма «Мікрохім», Україна) в дозі 100 мг·кг⁻¹ в сумарному об'ємі 1:1 стосовно об'єму крововтрати.

Таблиця 2.1 – Розподіл щурів у дослідних групах

Група тварин	Термін обстеження		
	1 доба	3 доба	7 доба
<i>Контрольна група</i> Інтактні щури	6 (6)		
<i>Дослідна група 1</i> Гостра крововтрата (1 % від маси щура)	10 (9)	10 (8)	10 (8)
<i>Дослідна група 2</i> Гостра крововтрата (2 % від маси щура)	12 (8)	12 (6)	12 (6)
<i>Дослідна група 3</i> Гостра крововтрата (2 % від маси щура) + розчин Рінгера лактат (1:1)	12 (9)	12 (9)	12 (9)
<i>Дослідна група 4</i> Гостра крововтрата (2 % від маси щура) + розчин Рінгера лактат (1:1) + 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат (100 мг·кг ⁻¹)	12 (10)	12 (10)	12 (9)
Примітка: У дужках кількість тварин, які залишилися живими в ході експерименту.			

Гостру крововтрату моделювали шляхом розсікання стегнової вени. Після досягнення обсягу крововтрати 1 або 2 % від маси щура, що визначали

гравіметричним методом, забезпечували гемостаз, перев'язуючи стегнову вену [11].

З експериментів щурів дослідних груп виводили через 1, 3 і 7 діб посттравматичного періоду за умов тіопенталонатрієвого наркозу методом тотального кровопускання з серця.

Для досліджень брали кров, БАЗ і легені.

Для отримання БАЗ тваринам інтратрахеально вводили 2 мл стерильного фізіологічного розчину, який забирали через 1 хв [189]. Процес повторювали підряд три рази.

Для отримання гомогенату праву легеню охолоджували і висікали шматочок масою 500 мг. Для гомогенізації тканин застосовували «Silent Crasher S» (Німеччина) 5,0 мл 0,05 М тріс-НСІ буферу (рН 7,4). Іншу частину правої легені використовували для морфологічного дослідження. Для визначення біохімічних показників використовували спектрофотометр LabAnalyt SP-V1000 (Granum, Китай)

2.2 Методики експериментальних досліджень

Визначення показників ПОЛ.

Для оцінки ПОЛ визначали вміст їх первинних продуктів – дієнових і трієнових кон'югатів (ДК, ТК) та сполук, які реагують з тіобарбітуровою кислотою (ТБК-активні продукти ПОЛ), до яких належить в основному малоновий діальдегід [190].

Вміст ДК і ТК визначали у 10 % екстракті гомогенату легені. Крім цього вміст ДК визначали в БАЗ. Метод ґрунтується на екстрагуванні гептан-ізопропіловою сумішшю гідроперекисів ліпідів, які мають відповідний максимум поглинання: ДК при довжині хвилі 232 нм, ТК – при довжині хвилі 275 нм. Показники виражали в умовних одиницях на грам (ум.од.·г⁻¹).

Концентрацію ТБК-активних продуктів ПОЛ визначали в 10 % екстракті гомогенату легень та БАЗ. В основі методу лежить здатність вторинних

продуктів ПОЛ, в основному малонового діальдегіду, взаємодіяти з тіобарбітуровою кислотою з утворенням забарвленого комплексу, оптичну щільність якого визначають при довжині хвилі 532 нм. Отриманий результат розраховували у мікромолях на кілограм маси ($\text{мкмоль} \cdot \text{кг}^{-1}$).

Визначення показників ензимної ланки антиоксидантного захисту.

В 10 % екстракті гомогенату легені визначали супероксиддисмутазу (СОД) (КФ 1.1.15.1.) та каталазу активність (КФ 1.11.1.6). Принцип методу визначення СОД-активності ґрунтується на здатності ферменту інгібувати відновлення нітротетразолію синього. Кількість ферменту, яка здатна інгібувати відновлення нітротетразолію синього на 50 %, приймали за 1 ум.од. активності [191]. СОД-активність виражали в умовних одиницях на грам ($\text{пит.од.} \cdot \text{г}^{-1}$).

Каталазу активність визначали за методикою М.А. Королюка і співавт. (1988) [192]. В основі методу лежить здатність пероксиду водню утворювати з молібдатом амонію стійкий забарвлений комплекс. Інтенсивність його забарвлення обернено пропорційна активності каталази у досліджуваному субстраті. Результат виражали в мікрокаталах на кілограм ($\text{мккат} \cdot \text{кг}^{-1}$).

На основі цих даних розраховували антиоксидантно-прооксидантний індекс (АПІ = каталазна активність / вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ) [193], що відображає баланс між антиоксидантними і прооксидантними механізмами.

Визначення показників глутатіонової антиоксидантної системи.

Показники глутатіонової антиоксидантної системи визначали у 10 % екстракті гомогенату легень. ГП-активність (КФ 1.11.1.9) визначали за швидкістю окиснення відновленого глутатіону. ГР-активність (КФ 1.6.4.2) визначали за швидкістю відновлення глутатіону в присутності NADPH [194]. Вміст відновленого глутатіону визначали за рівнем утворення тіонітрофенільного аніону в результаті взаємодії SH-груп глутатіону з 5,5-дитіобіс, 2-нітробензойною кислотою [195].

Визначення вмісту церулоплазміну в сироватці крові.

Вміст у сироватці крові ЦП визначали за методикою, описаною в довіднику [196]. Принцип методу ґрунтується на окисненні п-фенілендіаміну за

присутності ЦП, що призводить до утворення забарвлених продуктів. Кількість ЦП ($\text{г}\cdot\text{л}^{-1}$) прямо пропорційна інтенсивності забарвлення.

Визначення вмісту циркулюючих імунних комплексів.

Вміст ЦК визначали методом преципітації розчином поліетиленгліколю 6000 [197].

Оцінка рівня ендогенної інтоксикації.

Серед численних показників оцінки рівня ендогенної інтоксикації ми вибрали визначення вмісту МСМ [198] в сироватці крові та бронхоальвеолярному змиві.

В основі методу покладено осадження білків сироватки крові 10 % розчином трихлороцтової кислоти з наступним центрифугуванням і визначенням спектрів поглинання світла кислоторозчинною фракцією.

Визначали вміст МСМ при довжині хвилі 254 і 280 нм (МСМ_{254} , МСМ_{280}). Величину показника оцінювали в умовних одиницях (ум.од.)

Оцінка легеневого набряку.

Для оцінки розвитку легеневого набряку використовували Wet/Dry індекси [199]. Для дослідження брали ліву легеню, яку відразу після виділення з грудної клітки промивали фізіологічним розчином, усували зайву вологу фільтрувальним папером і зважували з метою визначення її вологої маси. Потім препарат перекладали на фольгу та експонували протягом 24 год у термостаті при температурі 80 °С. Далі легеню зважували й визначали масу сухої легені.

Розраховували наступні індекси:

- індекс набряку легень – співвідношення маси вологої легені до маси щура тварини (у відсотках);

- рівень легеневого ексудату – співвідношення маси сухої легені до маси щура тварини (у відсотках);

- вміст води в легенях, який розраховували за формулою:

Вміст води у легенях = $(\text{Маса вологих легень} - \text{маса сухих легень}) \cdot 100 / \text{маса вологих легень} (\%)$;

- співвідношення маси вологої до маси сухої легені, який є додатковим гравіметричним методом визначення рівня легеневого набряку.

Морфологічні методи дослідження.

Для гістологічного дослідження забирали шматочок правої легені, яку фіксували в 10 % нейтральному розчині формаліну з наступним ущільненням в парафіні. Отримані на санному мікротомі зрізи фарбували гематоксиліном та еозином, за якими вивчали структуру легені в нормі, а також характер і глибину морфологічних змін після гострої крововтрати різного ступеня та її корекції методами інфузійної терапії [200]. Застосували світловий мікроскоп SEO SCAN з фотодокументуванням, використовуючи відеокамеру Vision CCD Camera із системою виводу зображень гістологічних препаратів. При вивченні морфологічної організації досліджуваних органів звертали увагу на зміни паренхіми і основних структурних компонентів.

Статистичні методи.

Отримані цифрові дані обраховували з використанням програмного пакету STATISTICA («StatSoft, Inc.», США). Крім абсолютних величин, які подані в таблицях у вигляді медіани (Me), нижнього і верхнього квантилів (LQ;UQ), розраховували відхилення кожного показника у відсотках до рівня контролю (100,0 %), які представлені графічно.

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

РОЗДІЛ 3

МЕТАБОЛІЧНІ ПОРУШЕННЯ ТА МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ В ЛЕГЕНЯХ У ДИНАМІЦІ ГОСТРОЇ КРОВОВТРАТИ РІЗНОЇ ТЯЖКОСТІ

3.1 Динаміка показників ліпідної пероксидації в легенях та бронхоальвеолярному змиві

Дослідження показали, що вміст ДК у легенях (табл. 3.1, рис. 3.1) під впливом гострої крововтрати різної тяжкості зростає. Після гострої крововтрати в кількості 1 % від маси щура показник через 1 добу істотно не відрізнявся від контролю ($p > 0,05$), проте через 3 і 7 діб ставав статистично вірогідно більшим: через 3 доби на 84,3 % ($p < 0,05$), через 7 діб на – у 2,14 раза ($p < 0,05$). Слід відмітити, що через 7 діб показник був суттєво більшим, ніж через 3 доби (на 16,0 %, $p < 0,05$).

Таблиця 3.1 – Вміст ДК у легенях ($\text{ммоль} \cdot \text{кг}^{-1}$) після гострої крововтрати різної тяжкості (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній квантилі)

Дослідна група	Термін після гострої крововтрати		
	1 доба	3 доби	7 діб
Контроль = 1,150 (1,095; 1,265) (n= 6)			
<i>Дослідна група 1</i> Крововтрата 1 % від маси щура	1,240 (1,140; 1,460) (n= 9)	2,120* (2,015; 2,278) (n= 8)	2,460* (2,355; 2,505) (n= 8)
<i>Дослідна група 2</i> Крововтрата 2 % від маси щура	1,255 (1,163; 1,313) (n= 8)	2,295* (2,253; 2,315) (n= 6)	3,300* (3,110; 3,340) (n= 6)
p	>0,05	>0,05	<0,05
Примітка. Тут і в інших таблицях розділу 3: * – відмінності стосовно контрольної групи статистично вірогідні, $p < 0,05$); p – вірогідність відмінностей показника між дослідними групами 1 і 2.			

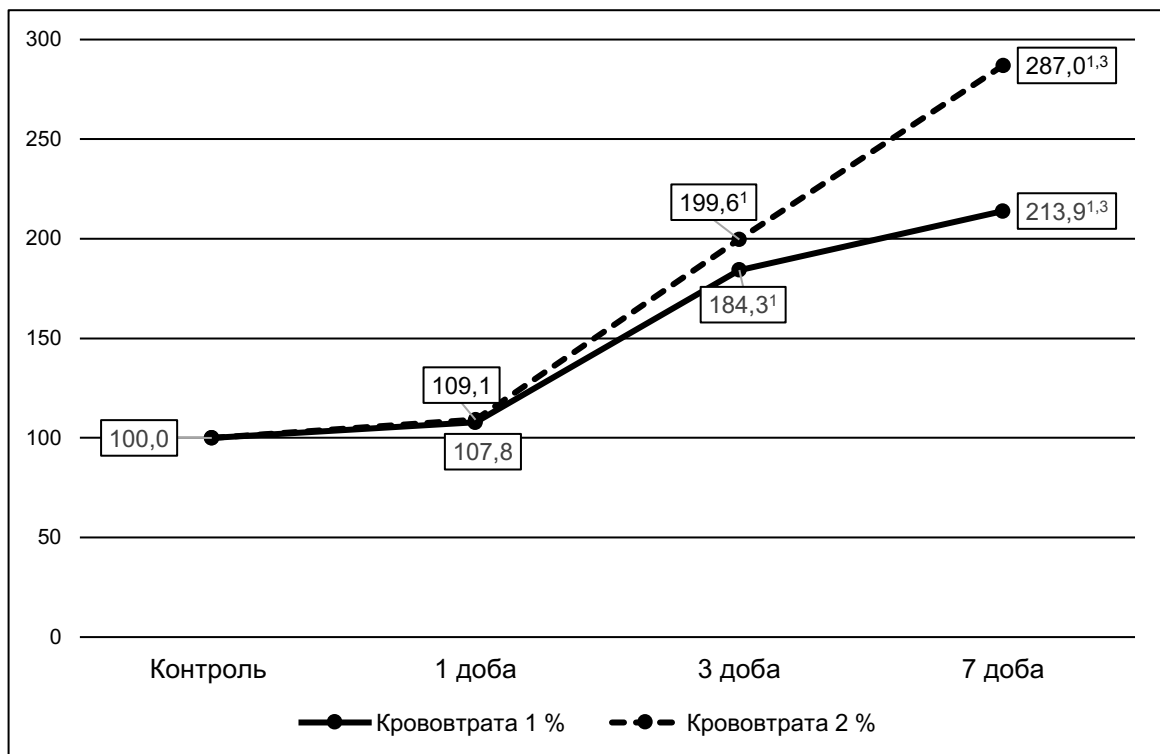


Рисунок 3.1 – Динаміка вмісту ДК у легенях (у відсотках до рівня контрольної групи) після гострої крововтрати різної тяжкості

Примітка. Тут і на інших рисунках розділу 3: ^{1,3} – відмінності стосовно 1 і 3 діб спостереження статистично вірогідні, $p < 0,05$)

Моделювання гострої крововтрати в кількості 2 % від маси щура теж сприяло підвищенню вмісту ДК у легенях. Через 1 добу відмінності порівняно з контролем були статистично не вірогідними ($p > 0,05$), проте через 3 і 7 діб показник перевищував контроль відповідно на 99,6 % ($p < 0,05$) та у 2,87 раза ($p < 0,05$). Через 7 діб показник на 43,8 % перевищував результат 3 доби ($p < 0,05$).

Порівняння дослідних груп з гострою крововтратою різного об'єму показало, що через 1 і 3 доби експерименту відмінності між дослідними групами були статистично не вірогідними ($p < 0,05$). Проте через 7 діб показник у дослідній групі 2 ставав статистично вірогідним (на 34,1 %, $p < 0,05$).

Подібні відмінності відмічали й за вмістом ТК у легенях (табл. 3.2, рис. 3.2). За умов гострої крововтрати в кількості 1 % від маси щура через 1 добу експерименту істотно не відрізнялись від контролю. Через 3 і 7 діб експерименту показник ставав статистично вірогідно більшим: відповідно на 85,1 % та у 2,01

раза ($p < 0,05$). В динаміці показник зростав, досягав максимуму через 3 доби, перевищував результат 1 доби – на 64,0 % ($p < 0,05$) й залишався на такому ж рівні до 7 доби ($p > 0,05$).

Таблиця 3.2 – Вміст ТК у легенях ($\text{ммоль} \cdot \text{кг}^{-1}$) після гострої крововтрати різної тяжкості (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній кuartилі)

Дослідна група	Термін після гострої крововтрати		
	1 доба	3 доби	7 діб
Контроль = 1,205 (1,083; 1,313) (n= 6)			
Дослідна група 1 Крововтрата 1 % від маси щура	1,360 (1,260; 1,400) (n= 9)	2,230* (2,093; 2,338) (n= 8)	2,420* (2,275; 2,560) (n= 8)
Дослідна група 2 Крововтрата 2 % від маси щура	1,290 (1,208; 1,328) (n= 8)	2,355* (2,260; 2,450) (n= 6)	3,430* (3,390; 3,515) (n= 6)
p	>0,05	>0,05	<0,05

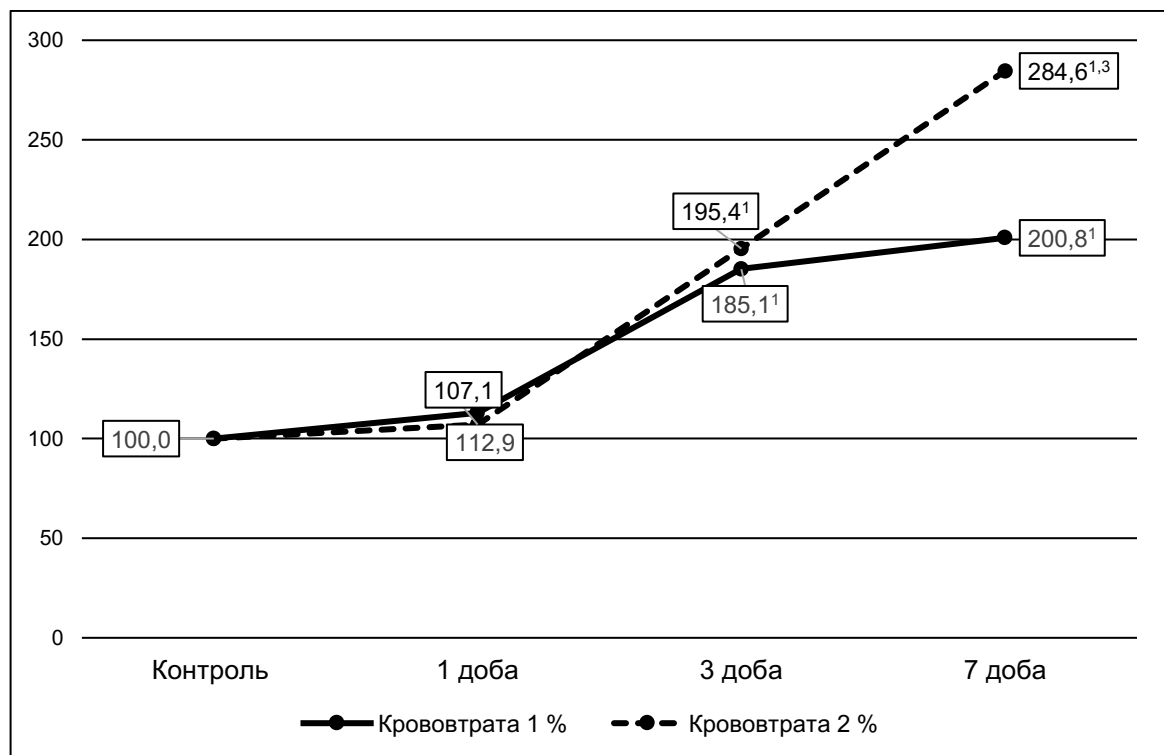


Рисунок 3.2 – Динаміка вмісту ТК у легенях (у відсотках до рівня контрольної групи) після гострої крововтрати різної тяжкості

Аналіз вмісту ТБК-активних продуктів ПОЛ у легенях (табл. 3.3, рис. 3.3) показав, що за умов гострої крововтрати в кількості 1 % від маси щура у легенях порівняно з контролем зростав у всі терміни експерименту: через 1 добу – на 14,7 %, через 3 доби – на 26,4 %, через 7 діб – на 38,2 % ($p < 0,05$ у всі терміни спостереження). В динаміці показник поступово зростав з 1 до 7 діб експерименту, проте тільки через 7 діб вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ у легенях виявився статистично вірогідно більшим порівняно з результатом 1 доби (на 20,4 %, $p < 0,05$).

Таблиця 3.3 – Вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ у легенях ($\text{ммоль} \cdot \text{кг}^{-1}$) після гострої крововтрати різної тяжкості (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній квантилі)

Дослідна група	Термін після гострої крововтрати		
	1 доба	3 доби	7 діб
Контроль = 2,345 (2,173; 2,435) (n= 6)			
<i>Дослідна група 1</i> Крововтрата 1 % від маси щура	2,690* (2,550; 2,940) (n= 9)	2,965* (2,670; 3,055) (n= 8)	3,240* (3,100; 3,415) (n= 8)
<i>Дослідна група 2</i> Крововтрата 2 % від маси щура	3,350* (3,150; 3,395) (n= 8)	3,610* (3,508; 3,690) (n= 6)	4,465* (4,268; 4,678) (n= 6)
P	<0,05	<0,05	<0,05

Моделювання гострої крововтрати в кількості 2 % від маси щура порівняно з контролем супроводжувалося більшим зростанням вмісту ТБК-активних продуктів ПОЛ у легенях. Через 1 добу показник ставав більшим на 42,9 %, через 3 доби – на 53,9 %, через 7 діб – на 90,4 % ($p < 0,05$ у всі терміни спостереження). В динаміці показник теж поступово зростав з 1 до 7 діб, проте вже через 3 доби виявився статистично вірогідно більшим порівняно з результатом 1 доби ($p < 0,05$), а через 7 діб – порівняно з результатами усіх попередніх термінів спостереження ($p < 0,05$).

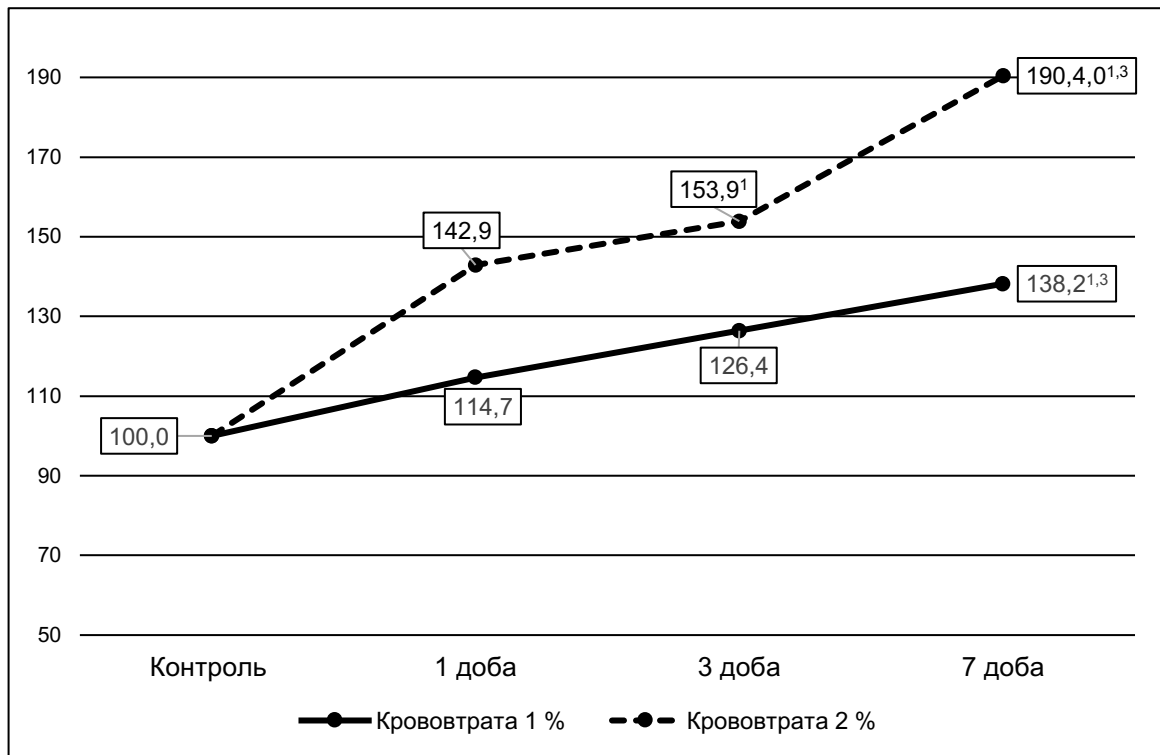


Рисунок 3.3 – Динаміка вмісту ТБК-активних продуктів ПОЛ у легенях (у відсотках до рівня контрольної групи) після гострої крововтрати різної тяжкості

Порівняння дослідних груп, в яких моделювали різну за тяжкістю гостру крововтрату показало, що у всі терміни посттравматичного періоду вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ у легенях був істотно більшим у дослідній групі 2 порівняно з дослідною групою 1: через 1 добу – на 24,5 %, через 3 доби – на 21,8 %, через 7 діб – на 37,8 % ($p < 0,05$ у всі терміни спостереження).

Дослідження показників ліпідної пероксидації в БАЗ показало, що вміст ДК (табл. 3.4, рис. 3.4) після моделювання гострої крововтрати в кількості 1 % від маси щура був більшим від контролю у всі терміни посттравматичного періоду, проте результат виявився статистично вірогідним лише через 3 доби – на 16,1 % ($p < 0,05$). Динаміка показника носила хвилеподібний характер з підвищенням через 3 доби – на 11,7 % порівняно з результатом 1 доби ($p < 0,05$) та зниженням через 7 діб – на 10,5 % порівняно з результатом 3 доби ($p < 0,05$), що досягало рівня контролю ($p > 0,05$).

Аналогічно хвилеподібною була й динаміка вмісту ДК у БАЗ після гострої крововтрати в кількості 2 % від маси щура. Проте результат ставав статистично

вірогідно більшим через 3 і 7 діб (відповідно на 31,6 та 22,5 %, $p < 0,05$). Через 3 доби показник перевищував результат 1 доби – на 21,0 % ($p < 0,05$). Через 7 діб показник знижувався, проте порівняно з результатом 3 доби результат був статистично не вірогідним ($p < 0,05$).

Таблиця 3.4 – Вміст ДК у бронхоальвеолярному змиві ($\text{ммоль} \cdot \text{кг}^{-1}$) після гострої крововтрати різної тяжкості (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній квартилі)

Дослідна група	Термін після гострої крововтрати		
	1 доба	3 доби	7 діб
Контроль = 0,354 (0,321; 0,379) (n= 6)			
<i>Дослідна група 1</i> Крововтрата 1 % від маси щура	0,368 (0,324; 0,394) (n= 9)	0,411* (0,397; 0,426) (n= 8)	0,368 (0,344; 0,392) (n= 8)
<i>Дослідна група 2</i> Крововтрата 2 % від маси щура	0,385 (0,351; 0,412) (n= 8)	0,466* (0,452; 0,487) (n= 6)	0,434* (0,407; 0,455) (n= 6)
p	>0,05	<0,05	<0,05

Порівняння дослідних груп між собою показало, що через 1 добу відмінності між дослідними групами 1 і 2 були статистично не вірогідними ($p > 0,05$), проте через 3 і 7 діб у дослідній групі 2 – за умов гострої крововтрати в кількості 2 % від маси щура, показник ставав істотно більшим – відповідно на 13,4 та 17,9 % ($p < 0,05$).

Аналіз вмісту бронхоальвеолярного змиву теж виявив суттєве зростання вмісту ТБК-активних продуктів ПОЛ (табл. 3.5, рис. 3.5). Так, після моделювання гострої крововтрати в кількості 1 % від маси щура через 1 добу показник порівняно з контролем зріс на 83,6 % ($p < 0,05$). Через 3 доби показник продовжував зростати, досягав максимуму й у 2,72 раза перевищував рівень контролю ($p < 0,05$) та на 48,4 % результат 1 доби експерименту ($p < 0,05$). Через 7 діб показник знижувався, ставав статистично вірогідно меншим, ніж через 3 доби

(на 30,0 %, $p < 0,05$), досягав рівня результату 1 доби ($p > 0,05$), проте залишався на 90,8 % більшим, ніж у контролі ($p < 0,05$).

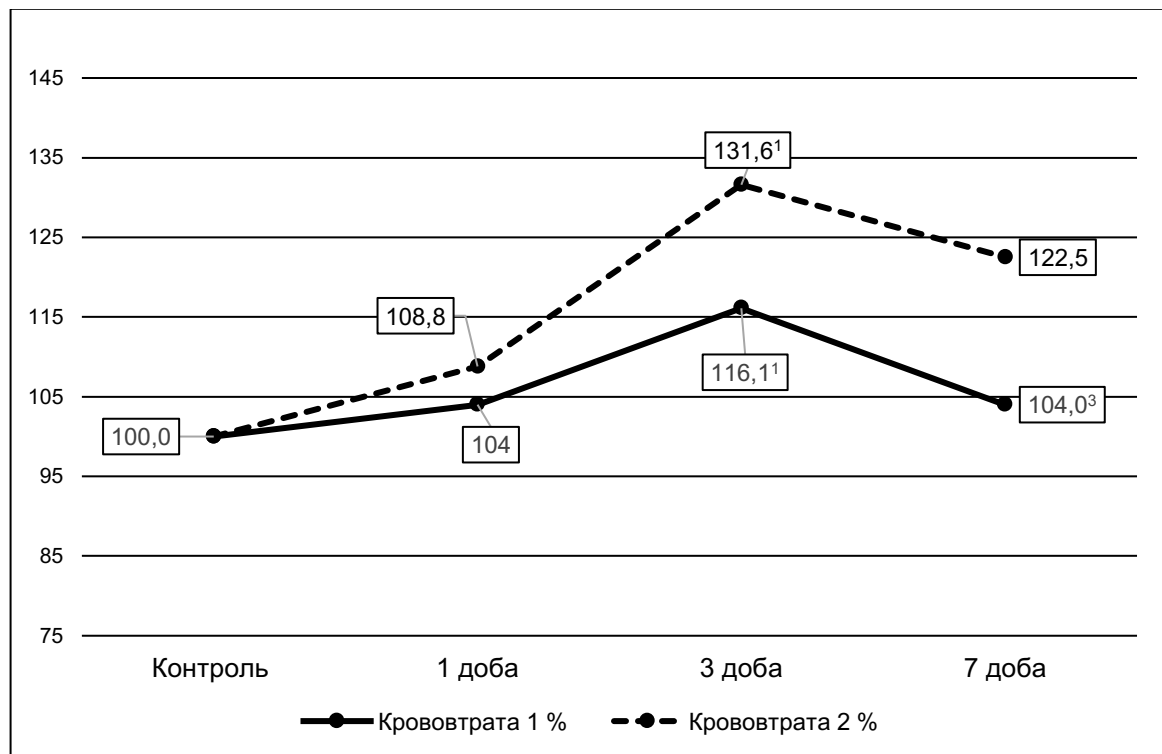


Рисунок 3.4 – Динаміка вмісту ДК у бронхоальвеолярному змиві легень (у відсотках до рівня контрольної групи) після гострої крововтрати різної тяжкості

Моделювання гострої крововтрати в кількості 2 % від маси щура супроводжувалася більшими порушеннями. Порівняно з контролем вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ у бронхоальвеолярному змиві через 1 добу зростав у 2,47 раза ($p < 0,05$), через 3 доби досягав максимуму (у 3,72 раза, $p < 0,05$) й залишався на такому ж рівні до 7 доби експерименту ($p > 0,05$). Через 3 і 7 діб показник статистично вірогідно перевищував результат 1 доби експерименту (відповідно на 50,6 та 46,1 %, $p < 0,05$).

Порівняння дослідних груп з різною за обсягом гострою крововтратою показало, що у всі терміни посттравматичного періоду моделювання гострої крововтрати в кількості 2 % від маси щура супроводжувалося статистично вірогідно більшим вмістом ТБК-активних продуктів ПОЛ у бронхоальвеолярному змиві, ніж моделювання гострої крововтрати в кількості

1 % від маси щура: відповідно на 34,3, 36,3 та 88,8 % ($p < 0,05$ у всі терміни спостереження).

Таблиця 3.5 – Вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ у бронхоальвеолярному змиві ($\text{ммоль} \cdot \text{л}^{-1}$) після гострої крововтрати різної тяжкості (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній кuartилі)

Дослідна група	Термін після гострої крововтрати		
	1 доба	3 доби	7 діб
Контроль = 1,244 (1,137; 1,303) (n= 6)			
Дослідна група 1 Крововтрата 1 % від маси щура	2,284* (2,246; 2,326) (n= 9)	3,390* (3,259; 3,548) (n= 8)	2,374* (2,130; 2,472) (n= 8)
Дослідна група 2 Крововтрата 2 % від маси щура	3,068* (2,666; 3,474) (n= 8)	4,621* (4,475; 5,099) (n= 6)	4,483* (4,202; 4,793) (n= 6)
p	<0,05	<0,05	<0,05

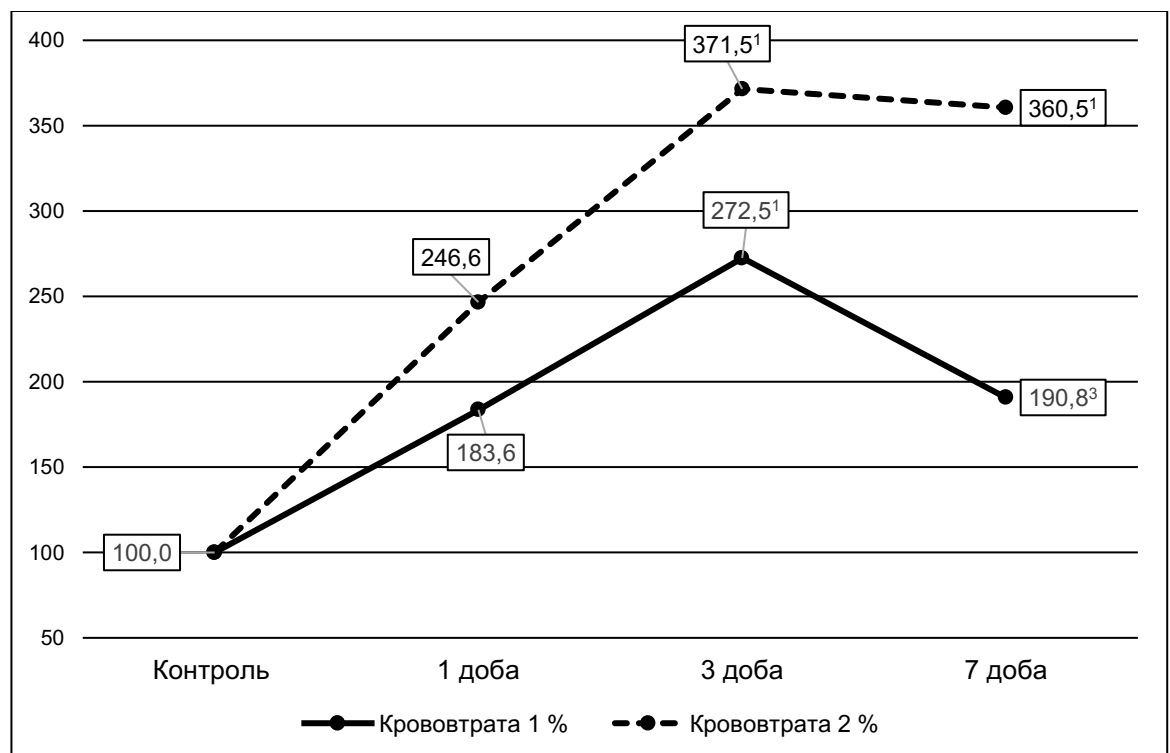


Рисунок 3.5 – Динаміка вмісту ТБК-активних продуктів ПОЛ у бронхоальвеолярному змиві легень (у відсотках до рівня контрольної групи) після гострої крововтрати різної тяжкості

Таким чином, під впливом гострої крововтрати в кількості 1 % від маси щура в легенях порівняно з контролем відмічають посилення процесів ліпідної пероксидації, що встановили на основі суттєво збільшення вмісту досліджуваних первинних і вторинних продуктів ПОЛ. Вміст ДК і ТК у легенях статистично вірогідно перевищує контроль через 3 і 7 діб експерименту, вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ – у всі терміни. В динаміці показник поступово зростає з 1 до 7 діб, проте тільки за величинами вмісту ДК і ТБК-активних продуктів ПОЛ через 7 діб відмінності стають статистично значущими порівняно з усіма попередніми термінами спостереження, в той час як вміст ТК у відповідь на гостру крововтрату досягає максимуму через 3 доби й залишається на такому ж рівні до 7 доби експерименту.

Гостра крововтрата в кількості 2 % від маси щура порівняно з контролем викликає теж поступове підвищення величин досліджуваних показників з 1 до 7 діб експерименту. Вміст ДК і ТК у легенях статистично вірогідно більші стосовно контрольної групи через 3 і 7 діб експерименту, в той час як вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ – у всі терміни. В динаміці через 7 діб показники досягають максимальної величини, яка суттєво перевищує результати попередніх термінів спостереження.

Порівняння результату впливу гострої крововтрати різної тяжкості на показник ПОЛ у легенях, дозволяє констатувати, що гостра крововтрата в кількості 2 % від маси щура зумовлює статистично вірогідно більший вміст ДК і ТК у легенях через 7 діб експерименту, тоді як вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ істотно перевищує групу порівняння у всі терміни.

У БАЗ динаміка досліджуваних показників ліпідної пероксидації носила коливальний характер. Характерною рисою гострої крововтрати в кількості 1 % від маси щура є суттєве підвищення вмісту ДК і ТБК-активних продуктів ПОЛ через 3 доби з наступним зниженням, яке за вмістом ДК досягає рівня контролю. Після моделювання гострої крововтрати в кількості 2 % від маси щура показники теж досягають максимуму через 3 доби й залишаються на такому ж рівні до 7 доби. У цій групі вміст ДК у БАЗ статистично вірогідно більший порівняно з результатом гострої

крововтрати в кількості 1 % від маси щура – через 3 і 7 діб експерименту, вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ – у всі терміни експерименту.

3.2 Динаміка показників антиоксидантного захисту легень

Як видно з табл. 3.6, рис. 3.6, за умов гострої крововтрати в кількості 1 % від маси щура порівняно з контролем у легенях відмічали коливальні порушення СОД-активності. Через 1 добу показник порівняно з контролем зростав – на 14,6 % ($p < 0,05$). Далі – через 3 доби показник знижувався до рівня контролю ($p > 0,05$) й повторно зростав через 7 діб. В цей термін показник перевищував рівень контролю на 26,2 % ($p < 0,05$) й одночасно ставав істотно більшим порівняно з результатом 3 доби (на 16,3 %, $p < 0,025$).

Таблиця 3.6 – СОД-активність у легенях (пит.од. \cdot г $^{-1}$) після гострої крововтрати різної тяжкості (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній кuartилі)

Дослідна група	Термін після гострої крововтрати		
	1 доба	3 доби	7 діб
Контроль = 1,640 (1,545; 1,780) (n= 6)			
<i>Дослідна група 1</i> Крововтрата 1 % від маси щура	1,880* (1,840; 2,000) (n= 9)	1,780 (1,675; 1,880) (n= 8)	2,070* (1,940; 2,105) (n= 8)
<i>Дослідна група 2</i> Крововтрата 2 % від маси щура	1,510 (1,465; 1,595) (n= 8)	1,975* (1,933; 2,205) (n= 6)	3,260* (3,090; 3,363) (n= 6)
p	<0,05	<0,05	<0,05

За умов гострої крововтрати в кількості 2 % від маси щура порівняно з контролем у легенях через 1 добу експерименту СОД-активність практично не змінювалася ($p > 0,05$). Через 3 доби експерименту показник статистично вірогідно зростав і ставав на 20,4 % більшим від контролю ($p < 0,05$) та на 30,8 % порівняно з результатом 1 доби ($p < 0,05$). Через 7 діб експерименту відмічали

подальше зростання СОД-активності легень. Показник на 98,8 % перевищив рівень контролю ($p < 0,05$) і був суттєво більшим порівняно з результатом попередніх термінів спостереження (відповідно у 2,16 раза та на 65,1 %, $p < 0,05$).

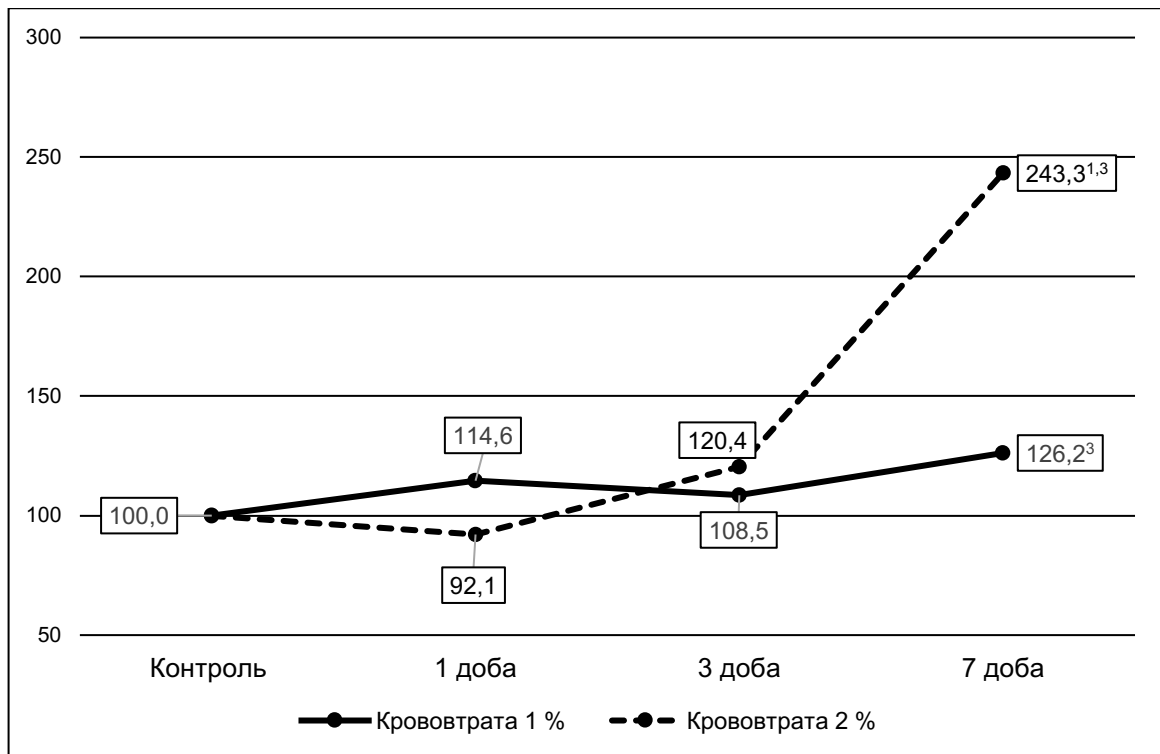


Рисунок 3.6 – Динаміка СОД-активності легень (у відсотках до рівня контрольної групи) після гострої крововтрати різної тяжкості

Порівняння дослідних груп показало, що через 1 добу експерименту в дослідній групі 2 показник був статистично вірогідно меншим порівняно з дослідною групою 1 (на 19,7 %, $p < 0,05$), водночас через 3 і 7 діб показник, навпаки, у дослідній групі 2 ставав статистично вірогідно більшим – відповідно на 11,0 та 57,5 % ($p < 0,05$).

У свою чергу величина каталазної активності легень (табл. 3.7, рис. 3.7), за умов гострої крововтрати в кількості 1 % від маси щура порівняно з контролем через 1 добу експерименту істотно зростала – на 20,1 % ($p < 0,05$). У подальшому показник знижувався й досягав рівня контролю ($p > 0,05$). Слід відмітити, що через 7 діб показник ставав статистично вірогідно меншим, порівняно з результатом 1 і 3 діб експерименту (відповідно на 17,2 та 15,5 %, $p < 0,05$).

Таблиця 3.7 – Каталазна активність у легенях (мккат·кг⁻¹) після гострої крововтрати різної тяжкості (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній кuartилі)

Дослідна група	Термін після гострої крововтрати		
	1 доба	3 доби	7 діб
Контроль = 2,415 (2,340; 2,655) (n= 6)			
<i>Дослідна група 1</i> Крововтрата 1 % від маси щура	2,900* (2,720; 3,030) (n= 9)	2,840 (2,620; 2,990) (n= 8)	2,400 (2,308; 2,450) (n= 8)
<i>Дослідна група 2</i> Крововтрата 2 % від маси щура	2,550 (2,425; 2,670) (n= 8)	3,460* (3,355; 3,790) (n= 6)	2,470 (2,403; 2,515) (n= 6)
p	<0,05	<0,05	>0,05

Величина каталазної активності легень за умов гострої крововтрати в кількості 2 % від маси щура порівняно з контролем через 1 добу експерименту суттєво не змінювалася ($p > 0,05$). Через 3 доби експерименту показник зростав, досягав максимуму і ставав на 43,3 % більшим, ніж у контролі ($p < 0,05$). В цей термін експерименту показник також перевищував результат 1 доби – на 35,7 % ($p < 0,05$). У подальшому, через 7 діб показник знижувався, ставав на 28,6 % меншим порівняно з результатом 3 доби експерименту ($p < 0,05$) й досягав рівня контролю ($p > 0,05$).

Порівняння дослідних груп показало, що через 1 добу експерименту в дослідній групі 2 показник був статистично вірогідно меншим порівняно з дослідною групою 1 (на 19,7 %, $p < 0,05$), водночас через 3 і 7 діб показник, навпаки, у дослідній групі 2 ставав статистично вірогідно більшим – відповідно на 11,0 та 57,5 % ($p < 0,05$).

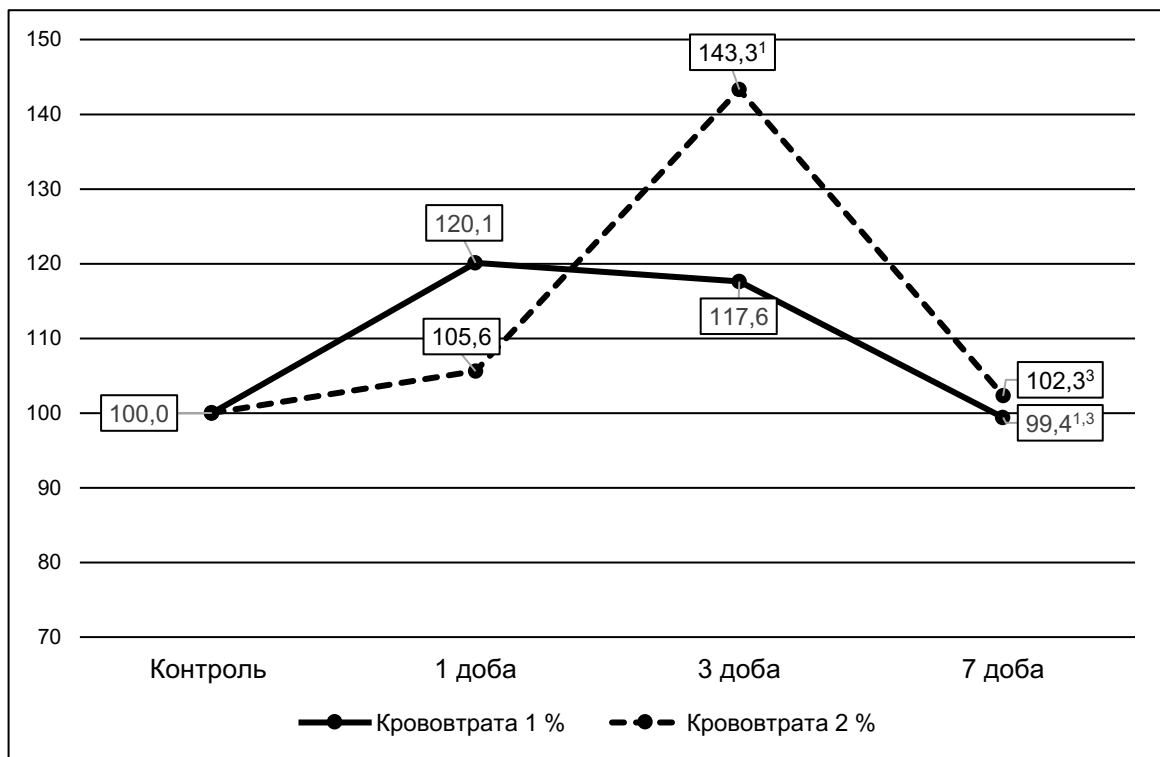


Рисунок 3.7 – Динаміка каталазної активності легень (у відсотках до рівня контрольної групи) після гострої крововтрати різної тяжкості

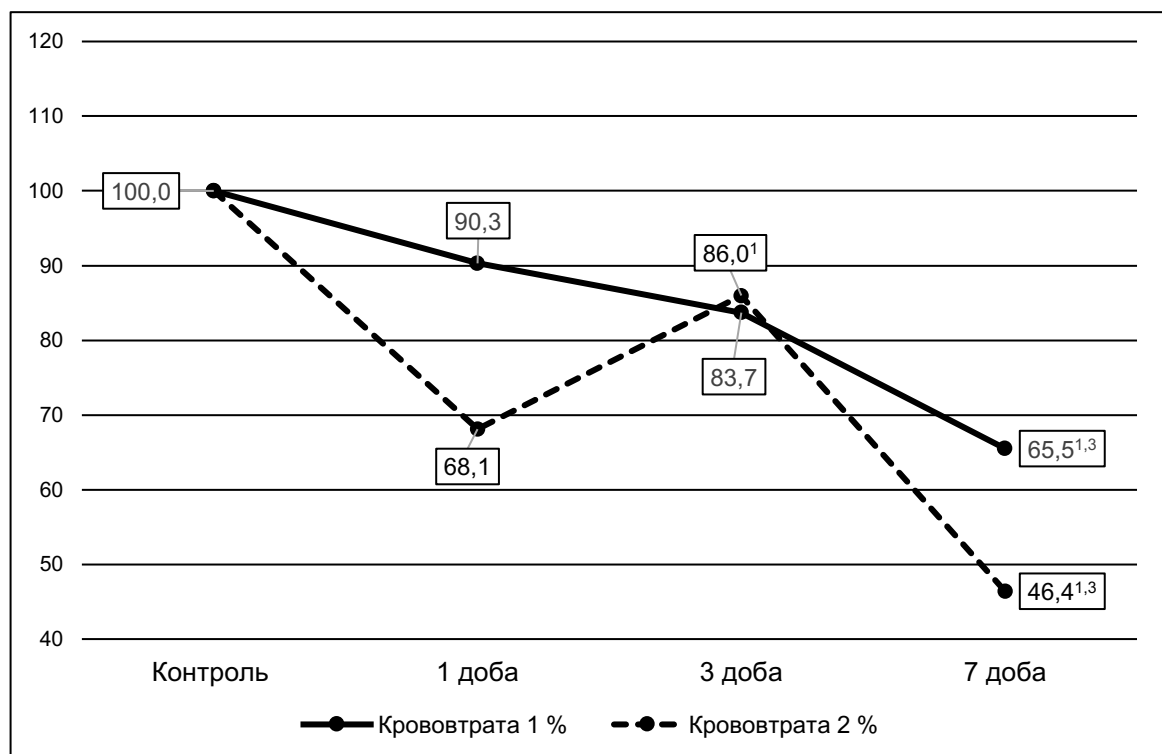
Важливе значення має величина АПІ, який свідчить про баланс антиоксидантних і прооксидантних механізмів. Дослідження показали, що після моделювання гострої крововтрати в кількості 1 % від маси щура (табл. 3.8, рис. 3.8) показник через 1 і 3 доби експерименту істотно не відрізнявся від контролю ($p > 0,05$). Проте через 7 діб показник ставав на 34,5 % меншим ($p < 0,05$). Водночас після моделювання гострої крововтрати в кількості 2 % від маси динаміка величини АПІ була хвилеподібною. Через 1 добу величина АПІ порівняно з контролем знижувалася (на 31,9 %, $p < 0,05$). Через 3 доби показник зростав, перевищив результат 1 доби на 26,3 % ($p < 0,05$) й досягав рівня контролю ($p > 0,05$). Проте через 7 діб показник повторно знижувався – на 46,0 % порівняно з результатом 3 доби ($p < 0,05$) і ставав на 53,6 % меншим, ніж у контролі ($p < 0,05$).

Порівняння дослідних груп показало, що величина АПІ через 1 і 7 діб експерименту у дослідній групі 2 була статистично вірогідно меншою, ніж у дослідній групі 1 (відповідно на 24,6 та 29,1 %, $p < 0,05$). Водночас через 3 доби відмінності за величиною АПІ між дослідними групами 1 і 2 були статистично

не значущими ($p > 0,05$).

Таблиця 3.8 – АПІ легень (ум.од.) після гострої крововтрати різної тяжкості (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній кuartилі)

Дослідна група	Термін після гострої крововтрати		
	1 доба	3 доби	7 діб
Контроль = 1,144 (1,065; 1,161) (n= 6)			
Дослідна група 1 Крововтрата 1 % від маси щура	1,033 (0,895; 1,065) (n= 9)	0,958 (0,832; 1,120) (n= 8)	0,749* (0,673; 0,801) (n= 8)
Дослідна група 2 Крововтрата 2 % від маси щура	0,779* (0,690; 0,846) (n= 8)	0,984 (0,930; 1,069) (n= 6)	0,531* (0,528; 0,548) (n= 6)
p	<0,05	>0,05	<0,05



Рисунки 3.8 – Динаміка АПІ легень (у відсотках до рівня контрольної групи) після гострої крововтрати різної тяжкості

У свою чергу ГП-активність легень (табл. 3.9, рис. 3.9) під впливом гострої крововтрати в кількості 1 % від маси щура через 1 і 3 доби був статистично

вірогідно меншим, ніж у контролі (відповідно на 40,3 та 16,2 %, $p < 0,05$). Як видно, показник досягав мінімуму через 1 добу й в подальшому зростав до 7 доби експерименту. В цей термін показник перевищив рівень контролю на 13,3 %, що виявилось статистично вірогідним ($p < 0,05$), і був більшим порівняно з результатом 1 і 3 діб експерименту (відповідно на 90,2 та 35,4 %, $p < 0,05$).

Таблиця 3.9 – ГП-активність легень ($\text{ммоль} \cdot \text{хв}^{-1} \cdot \text{кг}^{-1}$) після гострої крововтрати різної тяжкості (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній кuartилі)

Дослідна група	Термін після гострої крововтрати		
	1 доба	3 доби	7 діб
Контроль = 0,290 (0,281; 0,301) (n= 6)			
<i>Дослідна група 1</i> Крововтрата 1 % від маси щура	0,173* (0,158; 0,200) (n= 9)	0,243* (0,224; 0,258) (n= 8)	0,329* (0,313; 0,341) (n= 8)
<i>Дослідна група 2</i> Крововтрата 2 % від маси щура	0,238* (0,229; 0,255) (n= 8)	0,277 (0,261; 0,296) (n= 6)	0,435* (0,391; 0,449) (n= 6)
P	<0,05	<0,05	<0,05

Після моделювання гострої крововтрати в кількості 2 % від маси щура динаміка ГП-активності легень була подібною. Показник досягав мінімуму через 1 добу (ставав на 17,9 % меншим, ніж у контролі, $p < 0,05$), а далі підвищувався. Через 3 доби показник порівняно з результатом 1 доби збільшився на 16,4 % ($p < 0,05$) й досягав рівня контролю ($p > 0,05$). Через 7 діб у дослідній групі 2 показник перевищив контрольну групу на 50, % ($p < 0,05$) та був істотно більшим порівняно з результатом 1 і 3 діб експерименту (відповідно на 82,8 та 57,0 %).

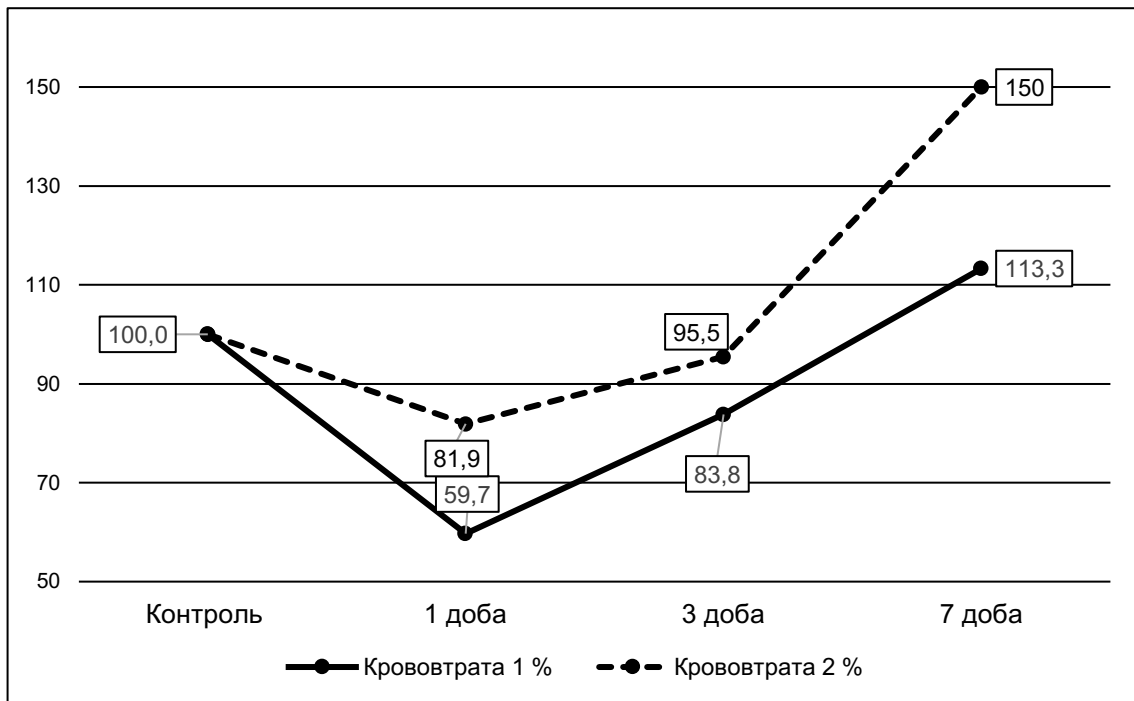


Рисунок 3.9 – Динаміка ГП-активності легень (у відсотках до рівня контрольної групи) після гострої крововтрати різної тяжкості

Порівняння дослідних груп між собою показало, що за умов гострої крововтрати в кількості 2 % від маси щура ГП-активність легень у всі терміни експерименту виявилася статистично вірогідно більшою: через 1 добу – на 37,6 % ($p < 0,05$), через 3 доби – на 14,0 % ($p < 0,05$), через 7 діб – на 32,2 % ($p < 0,05$).

У свою чергу ГР-активність легень (табл. 3.10, рис. 3.10) після моделювання гострої крововтрати в кількості 1 % від маси щура порівняно з контролем через 1 добу експерименту суттєво зменшувалася – на 18,8 % ($p < 0,05$). Далі показник зростав, через 3 доби був на 15,4 % більшим, порівняно з результатом 1 доби експерименту й досягав рівня контролю ($p > 0,05$). Через 7 діб відмічали подальше зростання досліджуваного показника – на 21,6 % порівняно з результатом 3 доби експерименту ($p < 0,05$). В цей термін показник на 13,8 % перевищував результат контрольної групи ($p < 0,05$).

Моделювання гострої крововтрати в кількості 2 % від маси щура теж через 1 добу експерименту супроводжувалася статистично вірогідним зниженням ГР-активності легень (на 17,3 %, $p < 0,05$). У подальшому показник зростав, ставав на 26,8 % більшим, ніж через 1 добу ($p < 0,05$) й досягав рівня контролю ($p > 0,05$).

Через 7 діб спостерігали подальше зростання ГР-активності легень. Показник ставав на 59,8 % більшим, порівняно з результатом 3 доби експерименту, і на 67,3 % перевищив контроль ($p < 0,05$).

Таблиця 3.10 – ГР-активність легень ($\text{ммоль} \cdot \text{хв}^{-1} \cdot \text{кг}^{-1}$) після гострої крововтрати різної тяжкості (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній кuartилі)

Дослідна група	Термін після гострої крововтрати		
	1 доба	3 доби	7 діб
Контроль = 0,271 (0,265; 0,286) (n= 6)			
<i>Дослідна група 1</i> Крововтрата 1 % від маси щура	0,220* (0,203; 0,233) (n= 9)	0,254 (0,239; 0,264) (n= 8)	0,309* (0,288; 0,330) (n= 8)
<i>Дослідна група 2</i> Крововтрата 2 % від маси щура	0,224* (0,200; 0,239) (n= 8)	0,284 (0,270; 0,291) (n= 6)	0,454* (0,437; 0,472) (n= 6)
p	>0,05	<0,05	<0,05

Порівняння дослідних груп між собою показало, що через 1 добу експерименту відмінності за ГР-активністю легень були статистично не вірогідними ($p > 0,05$). Через 3 і 7 діб показник у дослідній групі 2 виявився істотно більшим (відповідно на 11,8 та 46,1 %, $p < 0,05$).

Вміст ВГ у легенях (табл. 3.11, рис. 3.11) після моделювання гострої крововтрати в кількості 1 % від маси щура порівняно з контролем у всі терміни експерименту був статистично вірогідно меншим: через 1 добу – на 14,7 % ($p < 0,05$), через 3 доби – на 32,1 % ($p < 0,05$), через 7 діб – на 24,3 % ($p < 0,05$).

В динаміці показник до 3 доби знижувався і був на 20,4 % меншим, порівняно з результатом 1 доби ($p < 0,05$). Через 7 діб показник зростав, проте порівняно з результатом 1 доби відмінності виявилися статистично не вірогідними ($p > 0,05$).

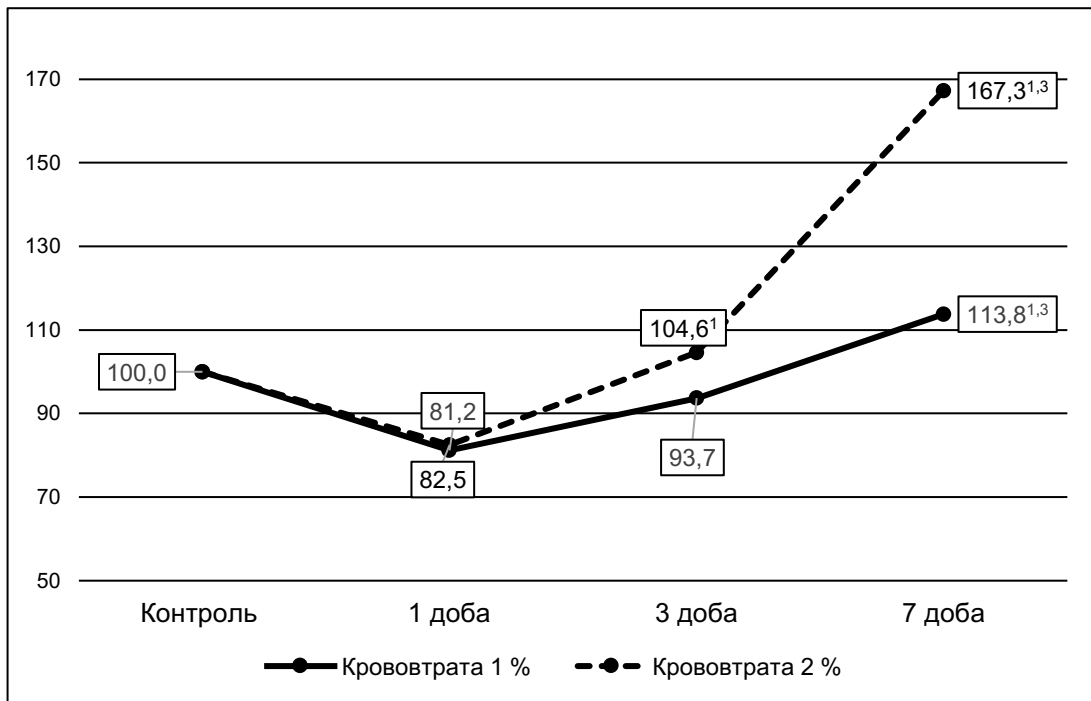


Рисунок 3.10 – Динаміка ГР-активності легень (у відсотках до рівня контрольної групи) після гострої крововтрати різної тяжкості

Таблиця 3.11 – Вміст ВГ у легенях (ммоль·кг⁻¹) після гострої крововтрати різної тяжкості (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній кuartилі)

Дослідна група	Термін після гострої крововтрати		
	1 доба	3 доби	7 діб
Контроль = 0,333 (0,317; 0,357) (n= 6)			
Дослідна група 1 Крововтрата 1 % від маси щура	0,284* (0,258; 0,287) (n= 9)	0,226* (0,213; 0,238) (n= 8)	0,252* (0,242; 0,272) (n= 8)
Дослідна група 2 Крововтрата 2 % від маси щура	0,279* (0,200; 0,290) (n= 8)	0,184* (0,170; 0,194) (n= 6)	0,164* (0,144; 0,182) (n= 6)
p	>0,05	<0,05	<0,05

Моделювання гострої крововтрати в кількості 2 % від маси щура теж у всі терміни експерименту викликало статистично значуще зниження вмісту ВГ у легенях.

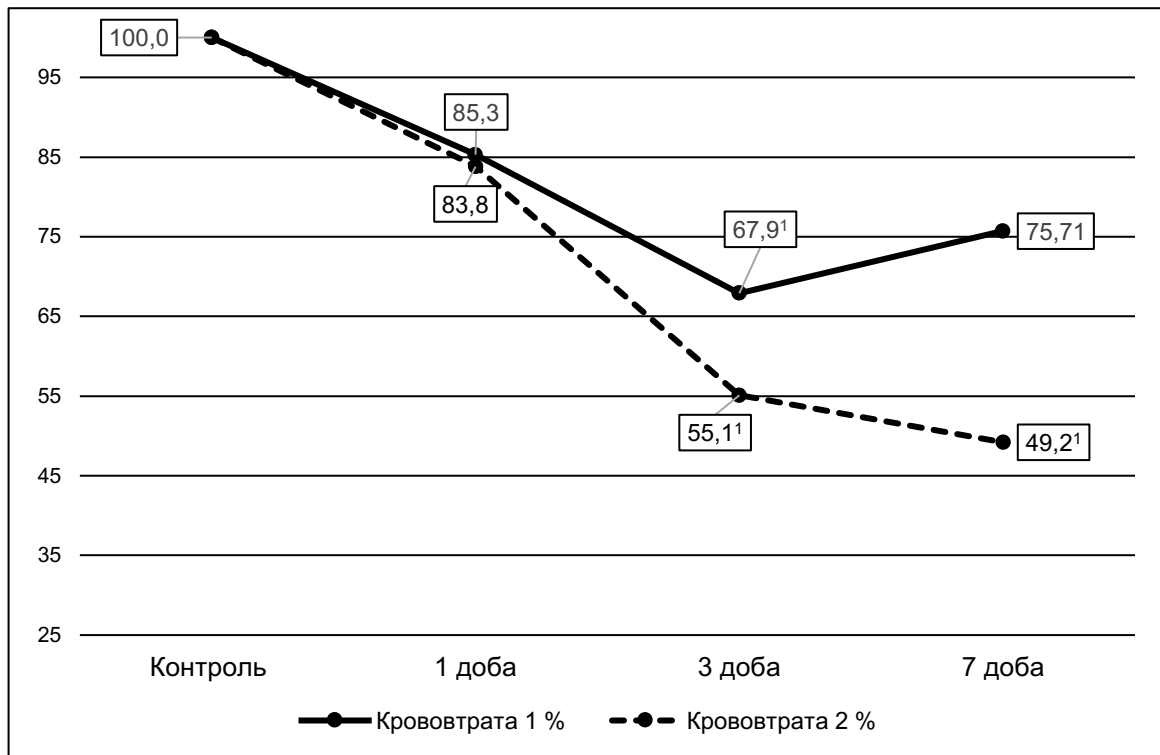


Рисунок 3.11 – Динаміка ВГ у легенях (у відсотках до рівня контрольної групи) після гострої крововтрати різної тяжкості

Через 1 добу показник знижувався порівняно з контролем на 16,2 % ($p < 0,05$), через 3 доби – на 44,9 % ($p < 0,05$), через 7 діб – на 50,8 % ($p < 0,05$). В динаміці показник поступово знижувався з 1 до 3 діб експерименту, ставав на 34,0 % меншим порівняно з результатом 1 доби експерименту ($p < 0,05$) і залишався на такому ж рівні до 7 доби ($p > 0,05$).

У свою чергу вміст ЦП у сироватці крові (табл. 3.12, рис. 3.12) після моделювання гострої крововтрати в кількості 1 % від маси щура зростав: через 1 добу експерименту на 17,2 % ($p < 0,05$), через 3 доби – на 67,0 % ($p < 0,05$), через 7 діб – на 28,5 % ($p < 0,05$). В динаміці показник досягав максимуму через 3 доби, ставав на 42,4 % більшим порівняно з результатом 1 доби експерименту, і в подальшому через 7 діб знижувався. В цей термін показник ставав на 23,0 % меншим, ніж через 3 доби ($p < 0,05$).

Після моделювання гострої крововтрати в кількості 2 % від маси щура динаміка ЦП сироватки крові була подібною. Показник через 1 добу порівняно з контролем зростав на 18,9 % ($p < 0,05$), через 3 доби – на 91,6 % ($p < 0,05$), через 7

діб – на 50,3 % ($p < 0,05$). В динаміці показник досягав максимуму через 3 доби, перевищував результат 3 доби на 61,2 % ($p < 0,05$) і в подальшому знижувався. В цей термін показник ставав меншим, ніж через 3 доби на 51,5 % ($p < 0,05$), проте залишався на 26,5 % більшим, ніж через 1 добу ($p < 0,05$).

Таблиця 3.12 – Вміст ЦП у сироватці крові ($\text{г}\cdot\text{л}^{-1}$) після гострої крововтрати різної тяжкості (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній квантилі)

Дослідна група	Термін після гострої крововтрати		
	1 доба	3 доби	7 діб
Контроль = 4,44 (4,17; 4,72) (n= 6)			
<i>Дослідна група 1</i> Крововтрата 1 % від маси щура	5,21* (5,12; 5,42) (n= 9)	7,42* (7,32; 7,61) (n= 8)	5,71* (5,53; 5,95) (n= 8)
<i>Дослідна група 2</i> Крововтрата 2 % від маси щура	5,28* (5,15; 5,46) (n= 8)	8,51* (8,23; 8,69) (n= 6)	6,68* (6,39; 6,87) (n= 6)
p	>0,05	<0,05	<0,05

Порівняння дослідних груп показало, що через 1 добу експерименту відмінності були не істотними ($p > 0,05$). Через 3 і 7 діб у дослідній групі 2 показник виявився статистично вірогідно більшим, ніж у дослідній групі 1 (відповідно на 14,5 і 17,0 %, $p < 0,05$).

Таким чином, за умов моделювання гострої крововтрати в кількості 1 % від маси щура порівняно з контролем відмічають поступове зростання СОД-активності легень, коливальні порушення каталазної активності з періодом зростання понад контрольний рівень через 1-3 доби і нормалізацію через 7 діб, поступове зниження величини АПІ до 7 доби. Під впливом модельованої патології настають коливальні порушення показників глутатіонової антиоксидантної системи зі зниженням порівняно з контролем ГП- та ГР-активності легень через 1 добу та наступним статистично значущим підвищенням через 7 діб, поступовим зниженням вмісту ВГ у легенях через 3-7

діб та коливальним зростанням вмісту ЦП у сироватці крові з досягненням максимуму через 3 доби та наступним зниженням до 7 доби, яке не досягає рівня контролю.

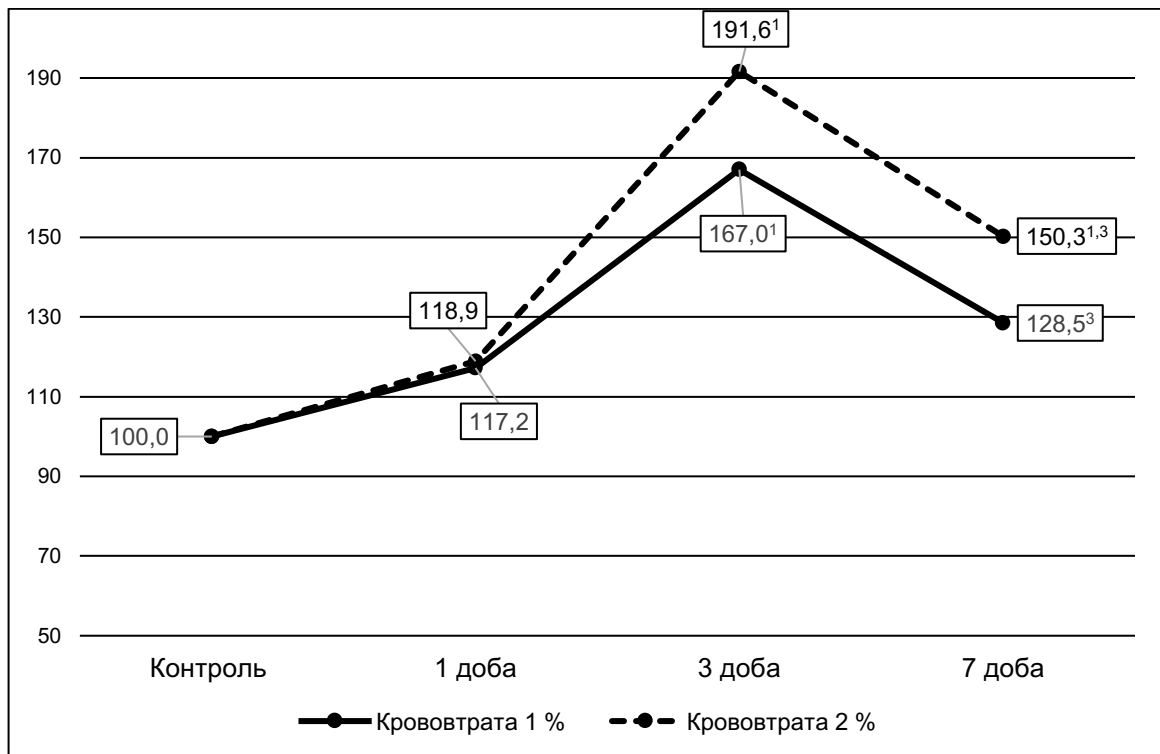


Рисунок 3.12 – Динаміка вмісту ЦП сироватки крові (у відсотках до рівня контрольної групи) після гострої крововтрати різної тяжкості.

Моделювання гострої крововтрати в кількості 2 % від маси щура порівняно з контролем до 7 доби експерименту викликає істотне зростання СОД-активності легень, коливальні порушення каталазної активності з максимальним зростанням через 3 і нормалізацією через 7 діб експерименту, зниження порівняно з контролем величини АПІ, коливальні порушення ГП- та ГР-активності легень з періодом зниження порівняно з контролем через 1 добу та підвищення понад контрольний рівень через 7 діб експерименту, поступове зниження в легенях вмісту ВГ та підвищення вмісту в сироватці крові ЦП з досягненням максимального рівня через 3 доби та зниженням, яке не досягає рівня контролю через 7 діб.

У дослідній групі, в якій моделювали гостру крововтрату в кількості 2 %

від маси щура, порівняно з аналогічною групою з 1 % крововтратою виявлено коливальні порушення СОД-активність легень зі зменшенням через 1 добу та суттєвим зростанням – через 7 діб, більший рівень каталазної активності легень через 3 доби експерименту, меншу величину АПІ легень через 1 і 7 доби, більшу ГП- і ГР-активність легень та вміст ЦП у сироватці крові, а також менший вміст ВГ легень через 3 і 7 діб експерименту.

3.3 Динаміка показників імунних реакцій та ендогенної інтоксикації в сироватці крові та бронхоальвеолярному змиві

Дослідження вмісту ЦК у сироватці крові (табл. 3.13, рис. 3.13) після моделювання гострої крововтрати в кількості 1 % від маси щура показало, що показник через 1 і 3 доби експерименту зростав і виявився статистично вірогідно більшим, ніж у контролі (відповідно у 2,21 раза та 81,1 %, $p < 0,025$). В динаміці показник був найбільшим через 1 добу й поступово до 7 доби знижувався. Через 3 доби показник був на 17,9 % меншим, ніж через 1 добу ($p < 0,05$), через 7 діб – меншим, ніж через 1 і 3 доби експерименту (відповідно на 50,5 та 39,7 %, $p < 0,05$) й досягав рівня контролю ($p > 0,05$).

Моделювання гострої крововтрати в кількості 2 % від маси щура теж супроводжувалося найбільшим вмістом ЦК у сироватці крові порівняно з контролем через 1 добу експерименту (у 2,29 раза, $p < 0,05$). Показник залишався на такому ж рівні до 3 доби ($p > 0,05$), а далі знижувався й через 7 діб ставав на 45,8 % меншим, ніж через 1 добу експерименту ($p < 0,05$) та на 44,5 % порівняно з результатом 3 доби ($p < 0,05$).

Порівняння дослідних груп показало, що через 1 і 7 діб експерименту не відмічали істотних відмінностей концентрації ЦК у сироватці крові ($p > 0,05$). Разом з тим, через 3 доби у дослідній групі 3 показник виявився істотно більшим, ніж у дослідній групі 1 (на 23,3 %, $p < 0,05$).

Таблиця 3.13 – Вміст ЦК у сироватці крові (ум.од.) після гострої крововтрати різної тяжкості (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній квантилі)

Дослідна група	Термін після гострої крововтрати		
	1 доба	3 доби	7 діб
Контроль = 87,5 (86,3; 93,3) (n= 6)			
Дослідна група 1 Крововтрата 1 % від маси щура	193,0* (189,0; 198,0) (n= 9)	158,5* (153,0; 165,5) (n= 8)	95,5 (89,8; 106,8) (n= 8)
Дослідна група 2 Крововтрата 2 % від маси щура	200,0* (187,0; 205,0) (n= 8)	195,5* (189,3; 214,5) (n= 6)	108,5* (94,3; 120,5) (n= 6)
p	>0,05	<0,05	>0,05

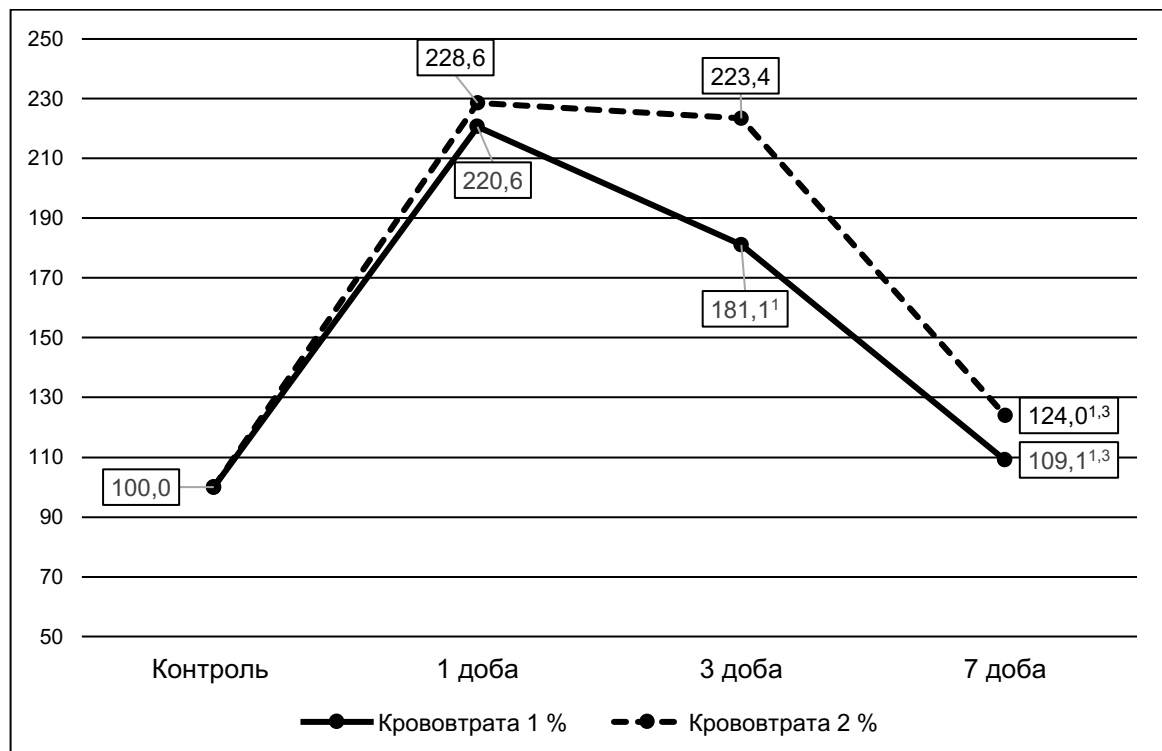


Рисунок 3.13 – Динаміка вмісту ЦК у сироватці крові (у відсотках до рівня контрольної групи) після гострої крововтрати різної тяжкості

Вміст фракції MCM_{254} у сироватці крові (табл. 3.14, рис. 3.14) під впливом гострої крововтрати в кількості 1 % від маси щура порівняно з контролем підвищувався. Показник досягав максимуму через 3 доби (на 46,2 %, $p < 0,05$) і залишався на такому ж рівні до 7 доби ($p > 0,05$).

Таблиця 3.14 – Вміст MCM_{254} у сироватці крові (ум.од.) після гострої крововтрати різної тяжкості (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній квантилі)

Дослідна група	Термін після гострої крововтрати		
	1 доба	3 доби	7 днів
Контроль = 0,026 (0,023; 0,029) (n= 6)			
Дослідна група 1 Крововтрата 1 % від маси щура	0,028 (0,026; 0,028) (n= 9)	0,038* (0,036; 0,038) (n= 8)	0,036* (0,031; 0,038) (n= 8)
Дослідна група 2 Крововтрата 2 % від маси щура	0,030 (0,028; 0,032) (n= 8)	0,043* (0,042; 0,045) (n= 6)	0,053* (0,051; 0,054) (n= 6)
p	>0,05	<0,05	<0,05

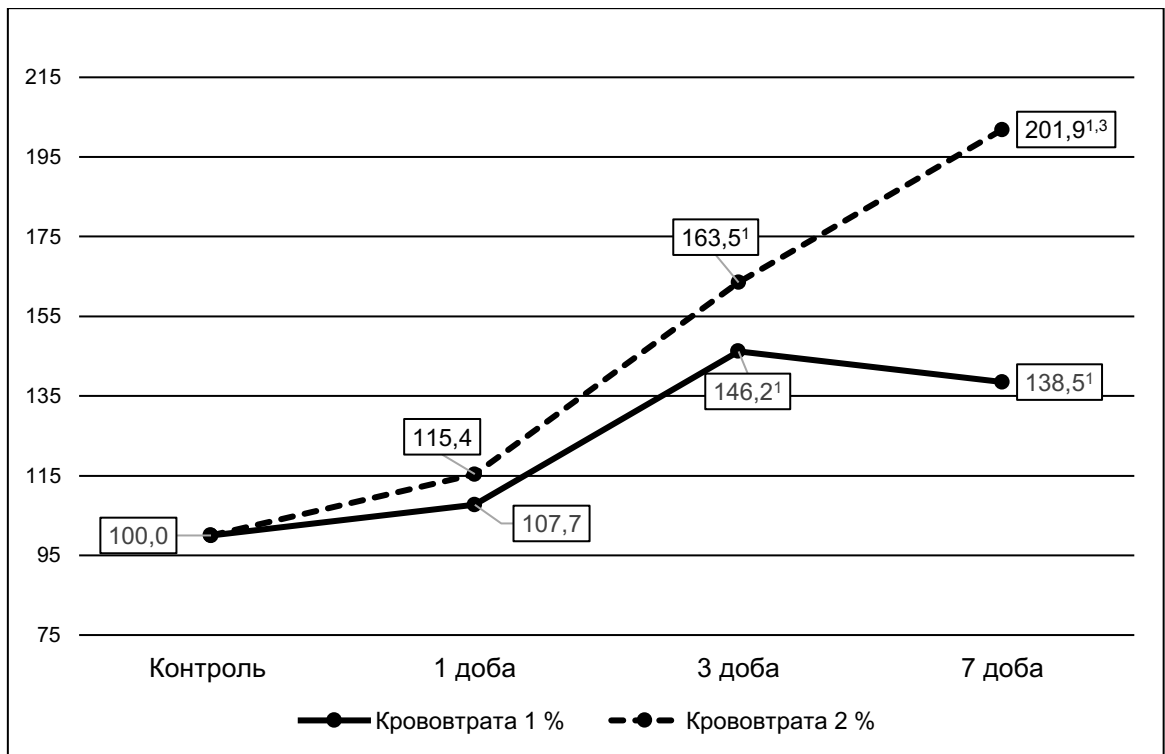


Рисунок 3.14 – Динаміка вмісту MCM_{254} у сироватці крові (у відсотках до рівня контрольної групи) після гострої крововтрати різної тяжкості

Після гострої крововтрати в кількості 2 % від маси щура показник поступово зростав з 1 до 7 днів експерименту і ставав статистично вірогідно більшим від контролю через 3 і 7 днів (відповідно на 63,5 % та у 2,02 раза, $p < 0,05$). В цей термін показник перевищував результат 1 і 3 днів експерименту відповідно

на 76,7 та 23,2 % ($p < 0,05$).

Порівняння дослідних груп між собою виявили, що у дослідній групі 2 вміст фракції МСМ₂₅₄ у сироватці крові був статистично вірогідно більшим через 3 і 7 діб експерименту (відповідно на 13,2 та 47,2 %, $p < 0,05$).

У свою чергу вміст у крові фракції МСМ₂₈₀ у сироватці крові (табл. 3.15, рис. 3.15) за умов моделювання гострої крововтрати в кількості 1 % від маси щура у всі терміни експерименту істотно перевищував контроль: через 1 добу – 18,6 % ($p < 0,05$), через 3 доби – на 75,5 % ($p < 0,05$), через 7 діб – на 58,5 % ($p < 0,05$). В динаміці показник досягав максимуму через 3 доби, суттєво перевищував результат 1 доби експерименту (на 47,6 %, $p < 0,05$) й залишався на такому ж рівні до 7 доби ($p > 0,05$).

Таблиця 3.15 – Вміст МСМ₂₈₀ у сироватці крові (ум.од.) після гострої крововтрати різної тяжкості (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній квартилі)

Дослідна група	Термін після гострої крововтрати		
	1 доба	3 доби	7 діб
Контроль = 0,053 (0,046; 0,058) (n= 6)			
<i>Дослідна група 1</i> Крововтрата 1 % від маси щура	0,063* (0,059; 0,066) (n= 9)	0,093* (0,088; 0,095) (n= 8)	0,084* (0,072; 0,091)(n= 8)
<i>Дослідна група 2</i> Крововтрата 2 % від маси щура	0,080* (0,077; 0,095) (n= 8)	0,112* (0,106; 0,117) (n= 6)	0,100* (0,095; 0,105) (n= 6)
P	<0,05	<0,05	<0,05

Після моделювання гострої крововтрати в кількості 2 % від маси щура порушення вмісту фракції МСМ₂₈₀ у сироватці крові були більшими. Через 1 добу експерименту показник порівняно з контролем збільшився на 50,9 % ($p < 0,05$), через 3 доби – у 2,11 раза ($p < 0,05$), через 7 діб – на 88,5 % ($p < 0,05$). В динаміці показник теж досягав максимуму через 3 доби. В цей термін показник перевищував результат 1 доби експерименту на 40,0 % ($p < 0,05$). В подальшому до 7 доби показник знижувався, ставав на 10,7 % меншим, ніж через 3 доби

($p < 0,05$), проте залишався на 25,0 % більшим, ніж через 1 добу експерименту ($p < 0,05$).

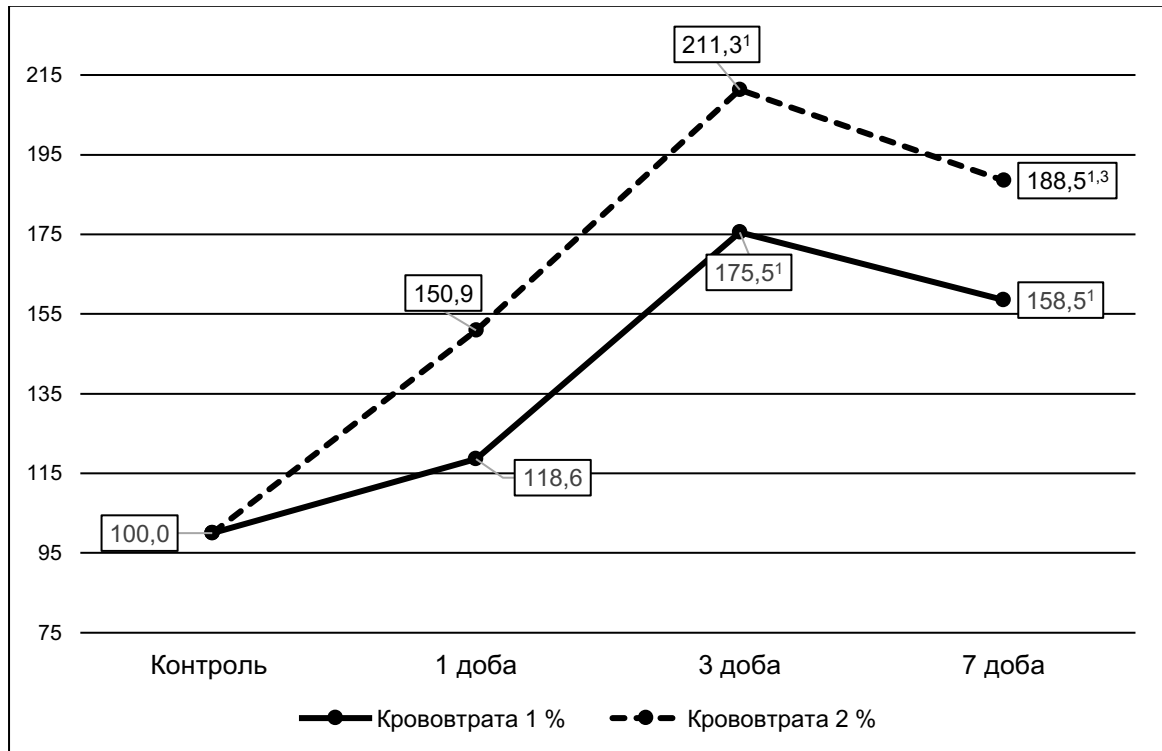


Рисунок 3.15 – Динаміка вмісту МСМ₂₈₀ у сироватці крові (у відсотках до рівня контрольної групи) після гострої крововтрати різної тяжкості

Порівняння дослідних груп між собою показало, що у всі терміни посттравматичного періоду вміст у сироватці крові фракції МСМ₂₈₀ за умов гострої крововтрати в кількості 2 % від маси щура був статистично вірогідно більшим, ніж після моделювання гострої крововтрати в кількості 1 % від маси щура (відповідно на 27,0, 20,4 та 19,0 %, $p < 0,05$).

Під впливом модельованої гострої крововтрати спостерігали суттєве зростання досліджуваних фракцій МСМ і в БАЗ. Так, вміст фракції МСМ₂₅₄ (табл. 3.16, рис. 3.16) після моделювання гострої крововтрати в кількості 1 % від маси щура порівняно з контролем через 1 добу зростав на 7,6 %, через 3 доби – на 34,1 %, через 7 діб – на 13,9 %. Результат через 3 і 7 діб виявився статистично вірогідним ($p < 0,05$).

Таблиця 3.16 – Вміст МСМ₂₅₄ у бронхоальвеолярному змиві (ум.од.) після гострої крововтрати різної тяжкості (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній квартилі)

Дослідна група	Термін після гострої крововтрати		
	1 доба	3 доби	7 діб
Контроль = 0,396 (0,370; 0,421) (n= 6)			
<i>Дослідна група 1</i> Крововтрата 1 % від маси щура	0,426 (0,412; 0,434) (n= 9)	0,531* (0,490; 0,568) (n= 8)	0,451* (0,427; 0,466) (n= 8)
<i>Дослідна група 2</i> Крововтрата 2 % від маси щура	0,523* (0,499; 0,540) (n= 8)	0,730* (0,690; 0,787) (n= 6)	0,644* (0,629; 0,677) (n= 6)
P	<0,05	<0,05	<0,05

Після моделювання гострої крововтрати в кількості 2 % від маси щура вміст у БАЗ фракції МСМ₂₅₄ через 1 добу зростав на 22,7 %, через 3 доби – на 84,3 %, через 7 діб – на 62,6 % (p<0,05 у всі терміни спостереження). В динаміці при гострій крововтраті в дослідних групах 1 і 2 показник зростав до 3 доби, а далі через 7 діб знижувався, що було статистично вірогідним порівняно з результатом 3 доби (p<0,05).

Порівняння дослідних груп з різною тяжкістю гострої крововтрати показало, що у дослідній групі 2 вміст у БАЗ фракції МСМ₂₅₄ у всі терміни спостереження був істотно більшим: через 1 добу – на 22,8 %, через 3 доби – на 37,5 %, через 7 діб – на 42,8 % (p<0,05 у всі терміни спостереження).

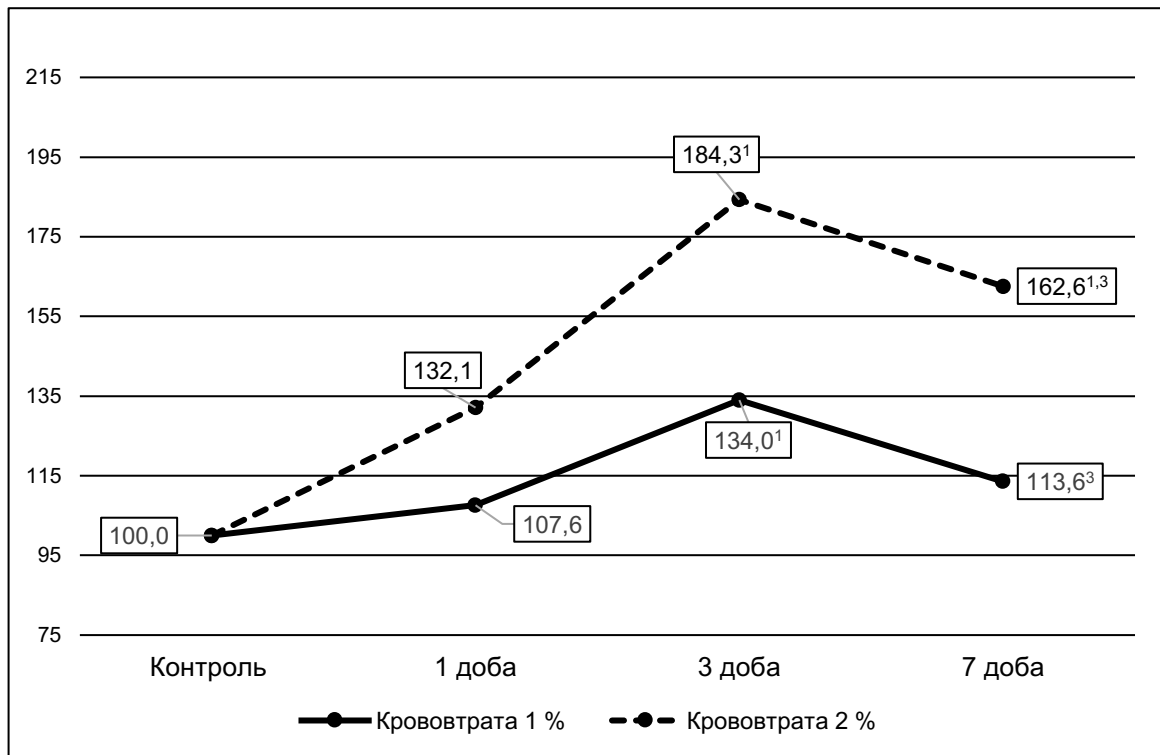


Рисунок 3.16 – Динаміка вмісту МСМ₂₅₄ у бронхоальвеолярному змиві (у відсотках до рівня контрольної групи) після гострої крововтрати різної тяжкості

У свою чергу вміст у БАЗ фракції МСМ₂₈₀ (табл. 3.17, рис. 3.17) після моделювання гострої крововтрати в кількості 1 % від маси щура у всі терміни спостереження порівняно з контрольною групою статистично вірогідно зростає: відповідно на 14,6, 26,0 та 42,3 % ($p < 0,05$). Після моделювання гострої крововтрати в кількості 2 % від маси порушення досліджуваного показника були ще більшими. Через 1 добу порівняно з контролем показник зростає на 17,9 %, через 3 доби – на 49,6 %, через 7 днів – на 79,3 % ($p < 0,05$ у всі терміни спостереження).

Порівняння дослідних груп 1 і 2, в яких моделювали гостру крововтрату різного ступеня, показало, що при крововтраті в кількості 2 % від маси щура через 3 і 7 днів вміст у БАЗ фракції МСМ₂₈₀ був істотно більшим, ніж після крововтрати в кількості 1 % від маси щура (відповідно на 18,7 та 26,0 %, $p < 0,05$).

Таким чином, після моделювання гострої крововтрати в кількості 1 % від маси щура у сироватці крові суттєво збільшується вміст ЦК вже з 1 доби експерименту, який поступово знижується до 7 доби і досягає рівня контролю.

Таблиця 3.17 – Вміст МСМ₂₈₀ у бронхоальвеолярному змиві (ум.од.) після гострої крововтрати різної тяжкості (Ме (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній кuartилі)

Дослідна група	Термін після гострої крововтрати		
	1 доба	3 доби	7 діб
Контроль = 0,246 (0,232; 0,258) (n= 6)			
Дослідна група 1 Крововтрата 1 % від маси щура	0,282* (0,264; 0,312) (n= 9)	0,310* (0,270; 0,322) (n= 8)	0,350* (0,325; 0,371) (n= 8)
Дослідна група 2 Крововтрата 2 % від маси щура	0,290* (0,275; 0,327) (n= 8)	0,368* (0,339; 0,379) (n= 6)	0,441* (0,433; 0,462) (n= 6)
p	>0,05	<0,05	<0,05

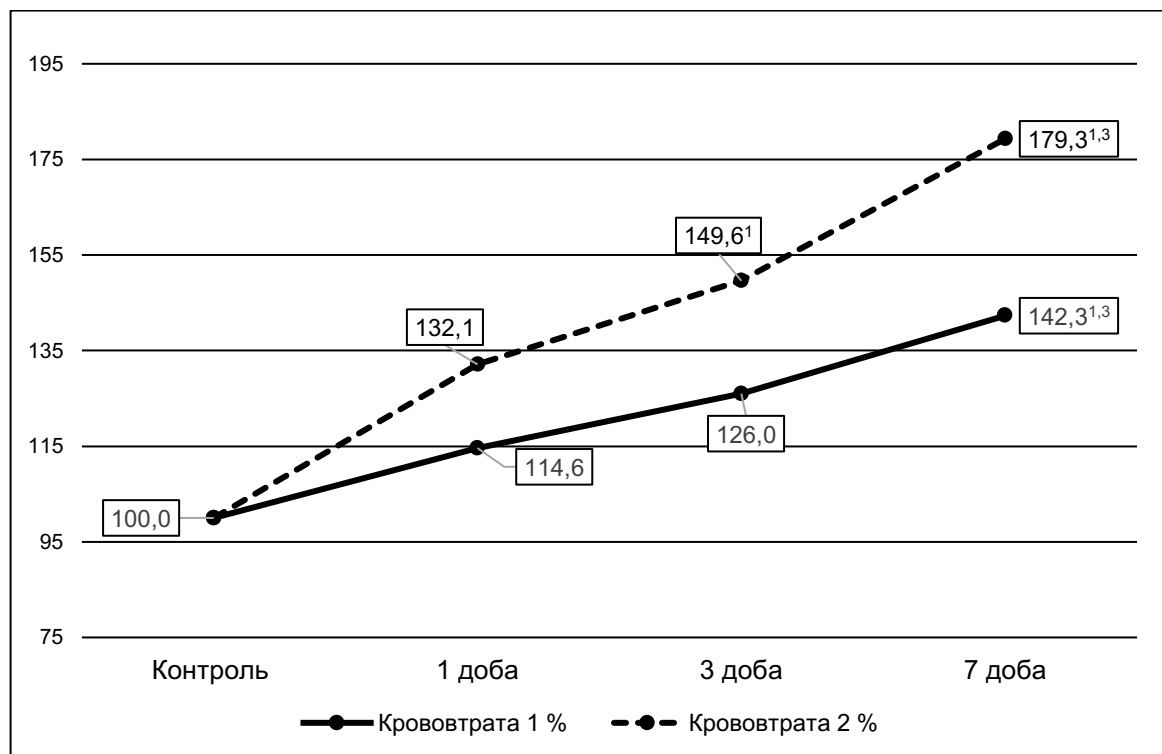


Рисунок 3.17 – Динаміка вмісту МСМ₂₈₀ у бронхоальвеолярному змиві (у відсотках до рівня контрольної групи) після гострої крововтрати різної тяжкості

За цих умов до 3 доби у сироватці крові зростає вміст фракцій МСМ₂₅₄₋₂₈₀. Показники досягають максимальної величини через 3 доби і залишаються на такому ж рівні до 7 доби. Водночас відмічають накопичення фракцій МСМ у

БАЗ, вміст яких у всі терміни посттравматичного періоду статистично вірогідно більший, ніж у контролі. Вміст у БАЗ фракції МСМ₂₅₄ до 3 доби зростає і в подальшому знижується, не досягаючи рівня контролю. Вміст фракції МСМ₂₈₀ поступово наростає з 1 до 7 діб експерименту.

Після моделювання гострої крововтрати в кількості 2 % від маси щура порушення досліджуваних показників були більшими. Вміст ЦК у сироватці крові за цих умов порівняно з контролем істотно більший у всі терміни експерименту. Звертає на себе увагу той факт, що через 1 і 3 доби досягає максимальної величини і тільки через 7 діб знижується не досягаючи рівня контролю. Через 3 доби показник істотно більший порівняно з групою з 1 % крововтратою. За цих умов вміст фракції МСМ₂₅₄ у сироватці крові поступово наростає з 1 до 7 діб експерименту й в усі терміни суттєво перевищує рівень контролю. Вміст фракції МСМ₂₈₀ досягає максимуму через 3 доби, а далі знижується до 7 доби. В усі терміни експерименту показник статистично вірогідно більший, ніж у контрольній групі. Варто зазначити, що вміст фракцій МСМ₂₅₄₋₂₈₀ статистично вірогідно перевищує результат дослідної групи з 1 % крововтратою у всі терміни експерименту. Аналогічно за умов 2 % крововтрати зростає вміст фракцій МСМ й у БАЗ. Збільшення вмісту фракції МСМ₂₅₄ носить коливальний характер зі зростанням через 3 доби та зниженням – через 7 діб, яке не досягає рівня контролю. У свою чергу вміст фракції МСМ₂₈₀ у БАЗ поступово наростає з 1 до 7 діб експерименту. У всі терміни експерименту показники статистично вірогідно більші, порівняно з дослідною групою з 1 % крововтратою.

3.4 Динаміка показників легеневого набряку

Дослідження показали, що маса вологих легень (табл. 3.18, рис. 3.18) після моделювання гострої крововтрати в кількості 1 % від маси щура протягом експерименту практично не змінювалися і статистично вірогідно не відрізнялися від рівня контрольної групи ($p > 0,05$).

Таблиця 3.18 Маса вологих легень (г) після гострої крововтрати різної тяжкості (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній кuartилі)

Дослідна група	Термін після гострої крововтрати		
	1 доба	3 доби	7 діб
Контроль = 1,100 (1,080; 1,225) (n= 6)			
Дослідна група 1 Крововтрата 1 % від маси щура	1,280 (1,260; 1,360) (n= 9)	1,320 (1,175; 1,400) (n= 8)	1,300 (1,160; 1,400) (n= 8)
Дослідна група 2 Крововтрата 2 % від маси щура	1,450* (1,365; 1,485) (n= 8)	2,170* (2,138; 2,180) (n= 6)	1,950* (1,895; 2,005) (n= 6)
p	<0,05	<0,05	<0,05

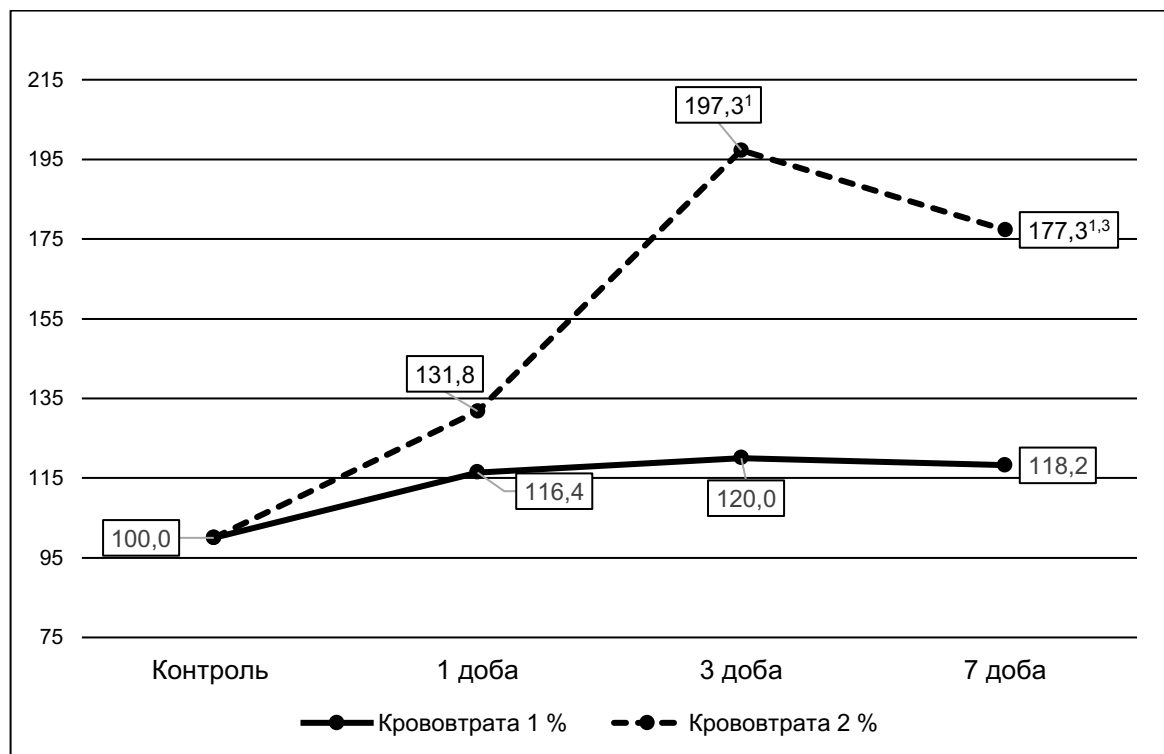


Рисунок 3.18 – Динаміка маси вологих легень (у відсотках до рівня контрольної групи) після гострої крововтрати різної тяжкості

Водночас моделювання гострої крововтрати в кількості 2 % від маси щура в усі терміни експерименту супроводжувалося статистично вірогідним зростанням маси вологих легень у всі терміни спостереження: через 1 добу –

31,8 % ($p < 0,05$), через 3 доби – на 97,3 % ($p < 0,05$), через 7 діб – на 77,3 % ($p < 0,05$). В динаміці показник до 3 доби зростав, ставав на 49,7 % більшим ніж через 1 добу експерименту ($p < 0,05$) і в подальшому до 7 доби знижувався (на 10,1 % порівняно з результатом 3 доби екс, $p < 0,05$). Через 7 діб показник залишався на 77,3 % більшим, ніж у контролі ($p < 0,05$).

Порівняння дослідних груп показало, що у дослідній групі 2 маса вологих легень у всі терміни експерименту була статистично вірогідно більшою, ніж у дослідній групі 1: відповідно на 13,9, 64,4 та 50,0 % ($p < 0,05$).

У свою чергу маса сухих легень (табл. 3.19, рис. 3.19) під впливом гострої крововтрати в кількості 1 % від маси щура порівняно з контрольною групою зростала і досягала максимуму через 3 доби. В цей термін показник на 12,0 % перевищував рівень контрольної групи ($p < 0,05$). У подальшому показник знижувався, досягав рівня контролю ($p > 0,05$) і ставав статистично вірогідно меншим, ніж через 3 доби ($p < 0,05$).

Таблиця 3.19 Маса сухих легень (г) після гострої крововтрати різної тяжкості (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній квантилі)

Дослідна група	Термін після гострої крововтрати		
	1 доба	3 доби	7 діб
Контроль = 0,326 (0,315; 0,334) (n= 6)			
<i>Дослідна група 1</i> Крововтрата 1 % від маси щура	0,328 (0,322; 0,338) (n= 9)	0,365* (0,357; 0,375) (n= 8)	0,340 (0,326; 0,344) (n= 8)
<i>Дослідна група 2</i> Крововтрата 2 % від маси щура	0,356* (0,344; 0,371) (n= 8)	0,458* (0,453; 0,473) (n= 6)	0,377* (0,354; 0,380) (n= 6)
p	<0,05	<0,05	<0,05

Під впливом гострої крововтрати в кількості 2 % від маси щура порівняно з контрольною групою маса сухих легень була статистично вірогідно більшою у всі терміни спостереження: через 1 добу – на 9,2 % ($p < 0,05$), через 3 доби – на

40,6 % ($p < 0,05$), через 7 діб – на 15,5 % ($p < 0,05$). Як видно, в динаміці показник досягав максимальної величини через 3 доби. В цей термін він істотно перевищував результат 1 доби (на 28,6 %, $p < 0,05$). До 7 доби показник знижувався й був на 17,7 % меншим, ніж через 3 доби експерименту ($p < 0,05$).

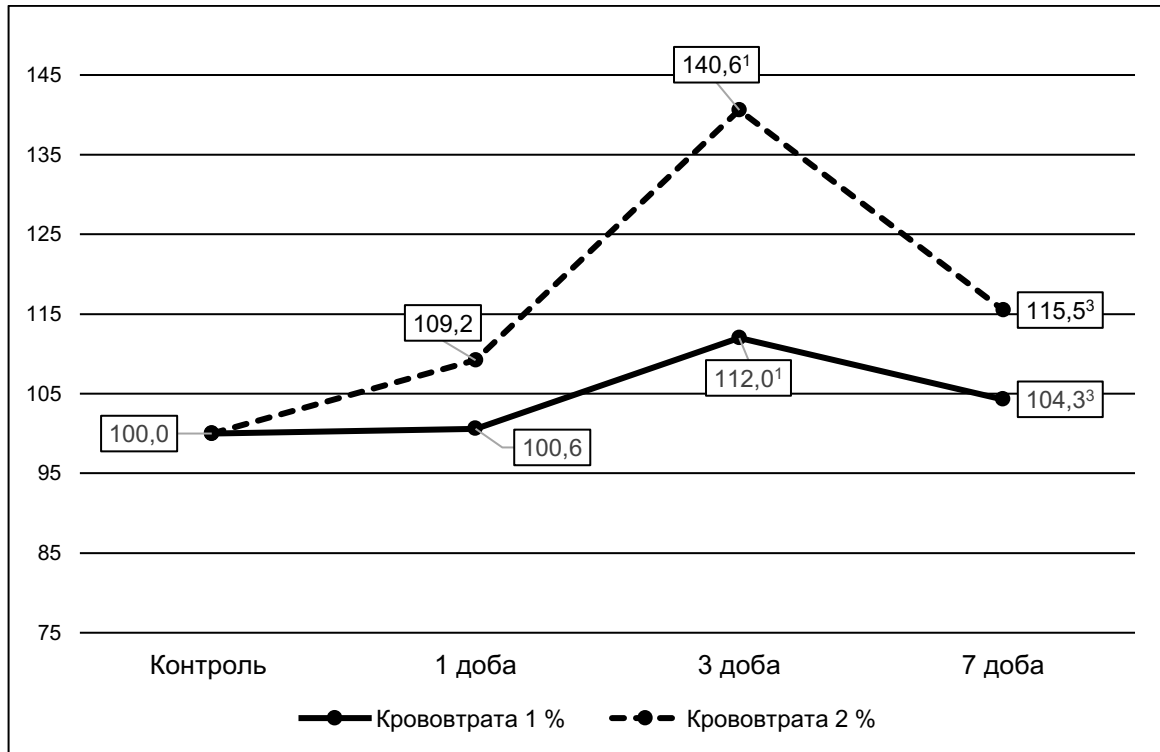


Рисунок 3.19 – Динаміка маси сухих легень (у відсотках до рівня контрольної групи) після гострої крововтрати різної тяжкості

Порівняння дослідних груп показало, що в усі терміни експерименту маса сухих легень була статистично вірогідно більшою в дослідній групі 2 порівняно з дослідною групою 1, особливо через 3 і 7 діб експерименту: відповідно на 25,5 та 10,9 % ($p < 0,05$).

Дослідження набряку легень (табл. 3.20, рис. 3.20) показало, що після моделювання гострої крововтрати в кількості 1 % від маси щура через 1 добу експерименту порівняно з контролем статистично вірогідно зростав індекс набряку легень – на 18,0 % ($p < 0,05$). Показник залишався на такому ж рівні до 3 доби ($p > 0,05$) і в подальшому знижувався до рівня контролю ($p > 0,05$). Після моделювання гострої крововтрати в кількості 2 % від маси щура порушення

досліджуваного показника ставали більшими. Через 1 добу індекс набряку легень порівняно з контролем зростав на 27,1 % ($p < 0,05$), через 3 доби досягав максимальної величини: на 96,5 % порівняно з контролем ($p < 0,05$) та на 54,4 % порівняно з результатом 1 доби експерименту ($p < 0,05$). Через 7 діб показник знижувався і ставав на 13,5 % меншим порівняно з результатом 3 доби експерименту ($p < 0,05$), проте продовжував залишатися істотно більшим, як порівняно з контролем (на 69,8 %, $p < 0,05$), так і порівняно з результатом 1 доби експерименту (на 33,5 %, $p < 0,05$).

Таблиця 3.20 – Індекс набряку легень (%) після гострої крововтрати різної тяжкості (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній квантилі)

Дослідна група	Термін після гострої крововтрати		
	1 доба	3 доби	7 діб
Контроль = 0,647 (0,638; 0,689) (n= 6)			
<i>Дослідна група 1</i> Крововтрата 1 % від маси щура	0,764* (0,753; 0,788) (n= 9)	0,771* (0,728; 0,821) (n= 8)	0,737 (0,696; 0,780) (n= 8)
<i>Дослідна група 2</i> Крововтрата 2 % від маси щура	0,823* (0,788; 0,862) (n= 8)	1,271* (1,203; 1,348) (n= 6)	1,099* (1,053; 1,171) (n= 6)
p	>0,05	<0,05	<0,05

Порівняння дослідних груп з різним обсягом гострої крововтрати показало, що починаючи з 3 доби експерименту індекс набряку легень у дослідній групі 2 з гострою крововтратою в кількості 2 % від маси щура був статистично вірогідно більшим – відповідно на 64,8 та 49,1 % ($p_{1-2} < 0,05$).

У свою чергу рівень легеневого ексудату (табл. 3.21, рисю. 3.21) під впливом гострої крововтрати в кількості 1 % від маси щура порівняно з контролем збільшувався, що ставало статистично вірогідним через 3 доби (на 13,8 %, $p < 0,05$). До 7 доби показник зменшувався (на 9,2 %, $p < 0,05$) й досягав рівня контролю ($p > 0,05$).

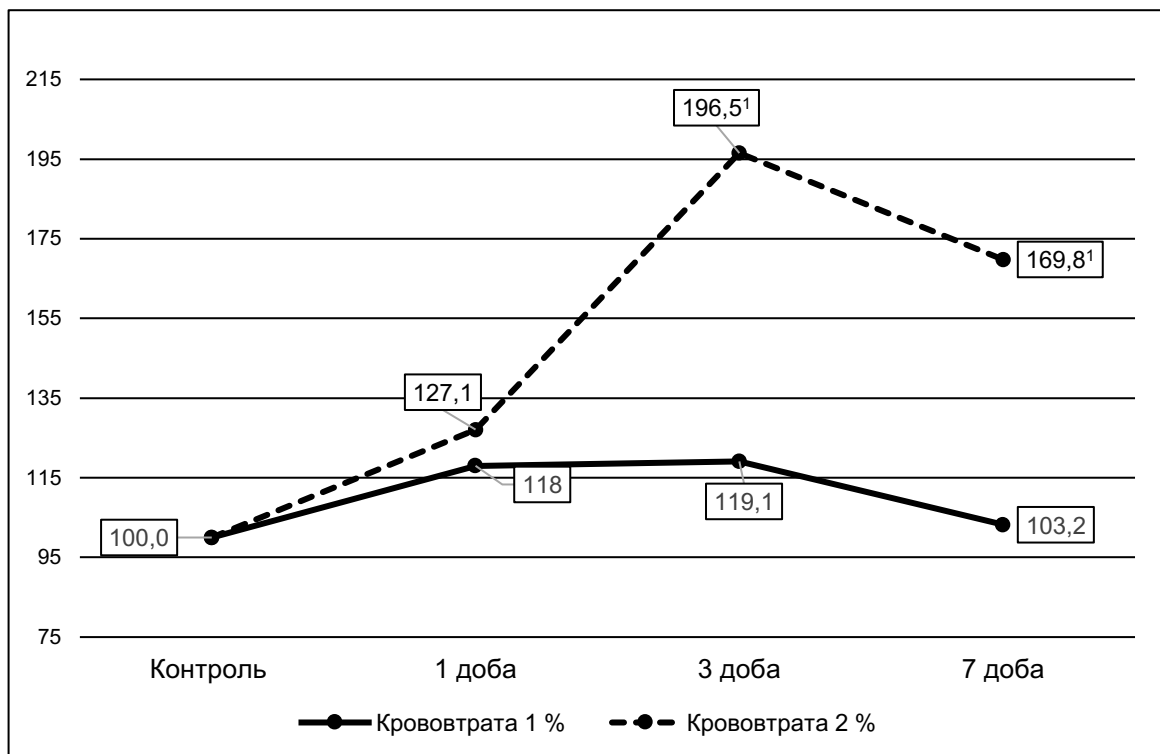


Рисунок 3.20 – Динаміка індексу набряку легеневої тканини (у відсотках до рівня контрольної групи) після гострої крововтрати різної тяжкості

Таблиця 3.21 Вміст легеневого ексудату (%) після гострої крововтрати різної тяжкості (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній кватилі)

Дослідна група	Термін після гострої крововтрати		
	1 доба	3 доби	7 діб
Контроль = 0,191 (0,188; 0,194) (n= 6)			
Дослідна група 1 Крововтрата 1 % від маси щура	0,193 (0,179; 0,199) (n= 9)	0,217* (0,215; 0,218) (n= 8)	0,197 (0,192; 0,199) (n= 8)
Дослідна група 2 Крововтрата 2 % від маси щура	0,210* (0,197; 0,213) (n= 8)	0,274* (0,264; 0,284) (n= 6)	0,216* (0,203; 0,219) (n= 6)
p	>0,05	<0,05	<0,05

Моделювання гострої крововтрати в кількості 2 % від маси щура супроводжувалася статистично вірогідним збільшенням рівня легеневого ексудату у всі терміни експерименту: через 1 добу показник збільшувався на 10,1 % ($p < 0,05$), через 3 доби – на 43,3 % ($p < 0,05$), через 7 діб – на 11,8 % ($p < 0,05$).

В динаміці показник досягав максимуму через 3 доби, ставав на 30,2 % більшим, ніж через 1 добу ($p < 0,05$). Через 7 діб показник знижувався і ставав на 21,2 % меншим, ніж через 3 доби ($p < 0,05$).

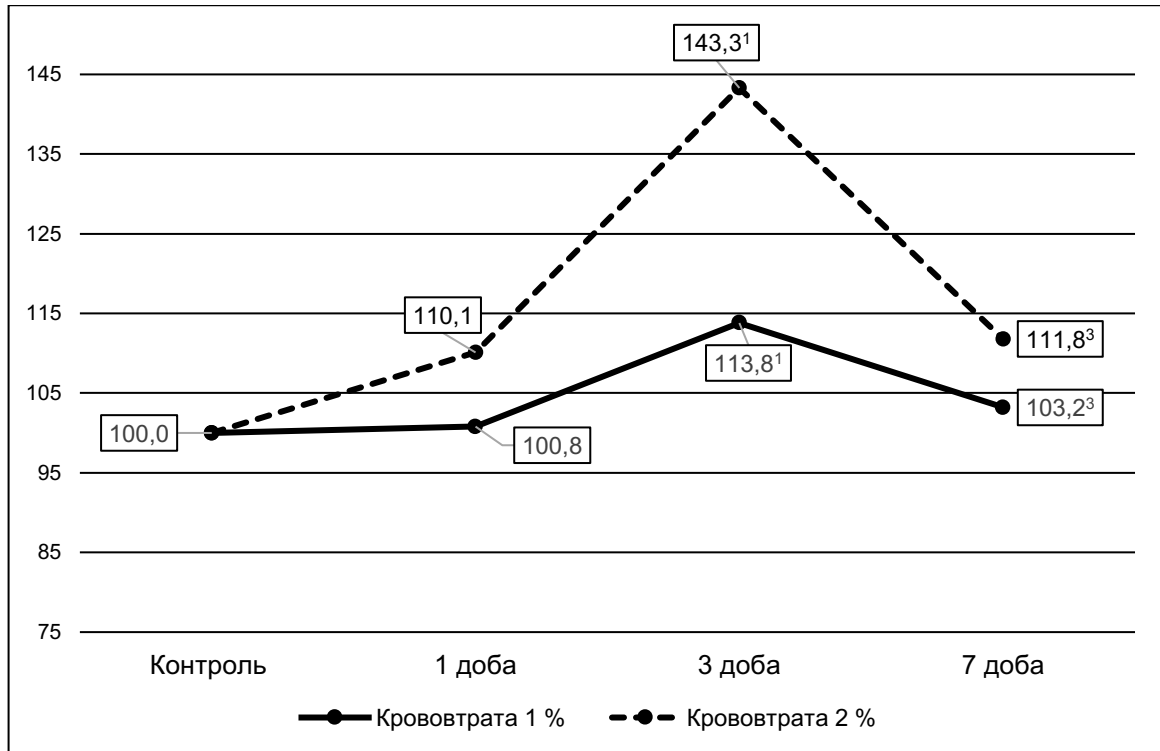


Рисунок 3.21 – Динаміка рівня легеневого ексудату (у відсотках до рівня контрольної групи) після гострої крововтрати різної тяжкості

Порівняння дослідних груп між собою показало, що через 3 і 7 діб посттравматичного періоду рівень легеневого ексудату в дослідній групі 2 був статистично вірогідно більшим, ніж у дослідній групі 1 (відповідно на 26,3 та 9,6 %, $p < 0,05$).

Натомість вміст води у легенях (табл. 3.22, рис. 3.22) за гострої крововтрати в кількості 1 % від маси щура суттєво не змінювався стосовно контрольної групи ($p > 0,05$). Після моделювання гострої крововтрати в кількості 2 % від маси щура показник поступово зростав з 1 до 7 діб експерименту і через 3 та 7 діб був статистично вірогідно більшим ніж у контролі (відповідно на 11,9 та 15,2 %, $p < 0,05$). Через 3 і 7 діб показник також суттєво перевищував результат 1 доби експерименту ($p < 0,05$).

Таблиця 3.22 Вміст води у легенях (%) після гострої крововтрати різної тяжкості (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній кuartилі)

Дослідна група	Термін після гострої крововтрати		
	1 доба	3 доби	7 діб
Контроль = 70,40 (69,58; 72,32) (n= 6)			
Дослідна група 1 Крововтрата 1 % від маси щура	73,81 (73,44; 76,32) (n= 9)	71,36 (70,04; 73,31) (n= 8)	74,18 (71,30; 74,91) (n= 8)
Дослідна група 2 Крововтрата 2 % від маси щура	75,20 (73,92; 75,65) (n= 8)	78,76* (78,31; 79,06) (n= 6)	81,05* (80,41; 81,52) (n= 6)
p	>0,05	<0,05	<0,05

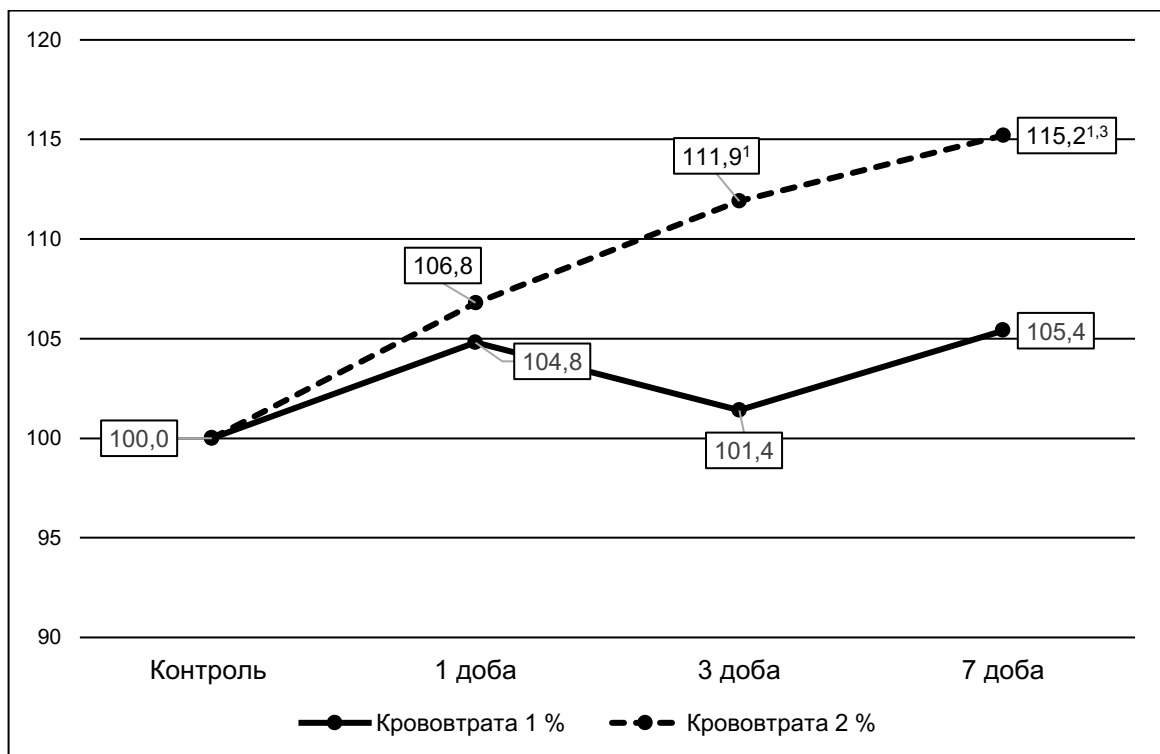


Рисунок 3.22 – Динаміка вмісту води в легенях (у відсотках до рівня контрольної групи) після гострої крововтрати різної тяжкості

Порівняння дослідних груп показало, що через 1 добу експерименту не спостерігали суттєвих відмінностей між дослідними групами ($p > 0,05$). Проте через 3 і 7 діб експерименту вміст води в легенях у дослідній групі 2 ставав

статистично вірогідно більшим, ніж у дослідній групі 1 – відповідно на 10,4 та 9,3 % ($p < 0,05$).

Аналіз співвідношення маси вологої до маси сухої легені (табл. 3.23, рис. 3.23) після гострої крововтрати в кількості 1 % від маси щура порівняно з контролем викликало збільшення досліджуваного показника через 1 добу експерименту (на 13,0 %, $p < 0,05$). В інші терміни показник стосовно контрольної групи статистично вірогідно не відрізнявся ($p > 0,05$).

Таблиця 3.23 Співвідношення маси вологої до маси сухої легені після гострої крововтрати різної тяжкості (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній квартилі)

Дослідна група	Термін після гострої крововтрати		
	1 доба	3 доби	7 діб
Контроль = 3,38 (3,29; 3,62) (n= 6)			
<i>Дослідна група 1</i> Крововтрата 1 % від маси щура	3,82* (3,76; 4,22) (n= 9)	3,49 (3,34; 3,75) (n= 8)	3,88 (3,48; 3,99) (n= 8)
<i>Дослідна група 2</i> Крововтрата 2 % від маси щура	4,03* (3,84; 4,11) (n= 8)	4,71* (4,61; 4,78) (n= 6)	5,28* (5,11; 5,41) (n= 6)
p	>0,05	<0,05	<0,05

Після моделювання гострої крововтрати в кількості 2 % від маси щура величина співвідношення маси вологої до маси сухої легені поступово зростала й в усі терміни експерименту ставала статистично вірогідно більшою, ніж у контролі: через 1 добу – на 19,3 % ($p < 0,05$), через 3 доби – на 39,3 % ($p < 0,05$), через 7 діб – на 56,2 % ($p < 0,05$). В динаміці через 3 доби показник ставав на 16,9 % більшим, ніж через 1 добу ($p < 0,05$), через 7 діб перевищував результати 1 і 3 діб (відповідно на 31,0 та 12,1 %, $p < 0,05$).

Порівняння дослідних груп між собою показало, що через 1 добу не спостерігали статистично значущих відмінностей ($p > 0,05$).

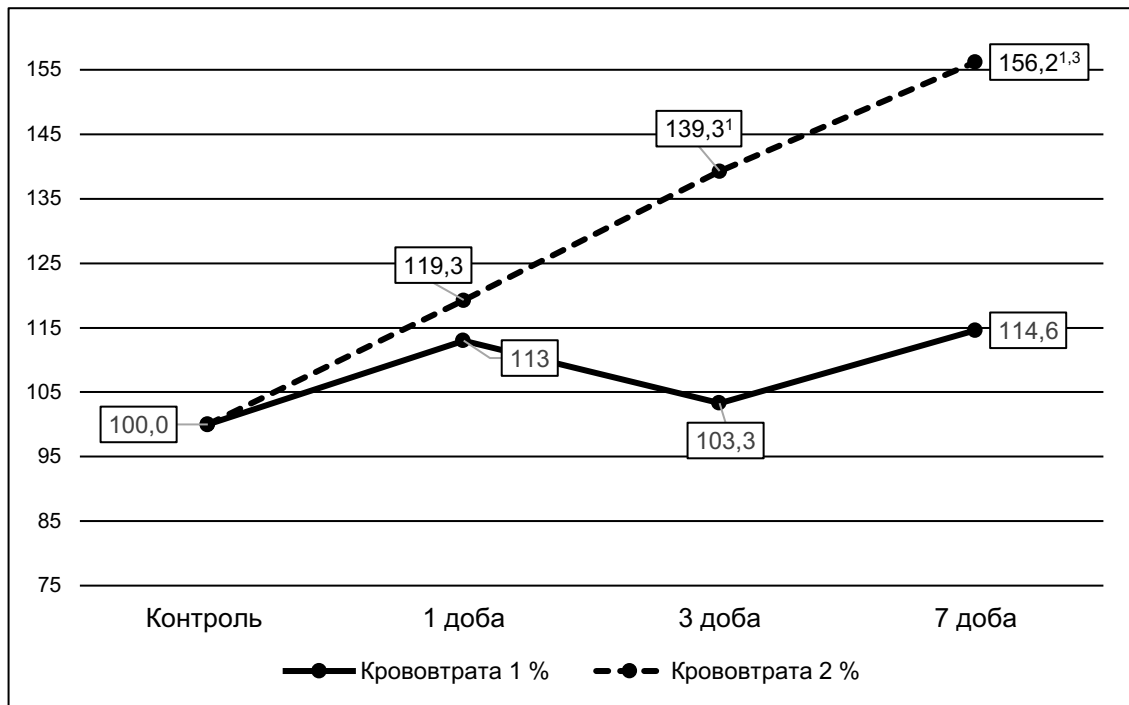


Рисунок 3.23 – Динаміка співвідношення маси вологої до маси сухої легені (у відсотках до рівня контрольної групи) після гострої крововтрати різної тяжкості

Проте через 3 і 7 діб посттравматичного періоду показник у дослідній групі 2 був статистично вірогідно більшим, ніж у дослідній групі 1 (відповідно на 35,0 та 36,1 %, $p < 0,05$).

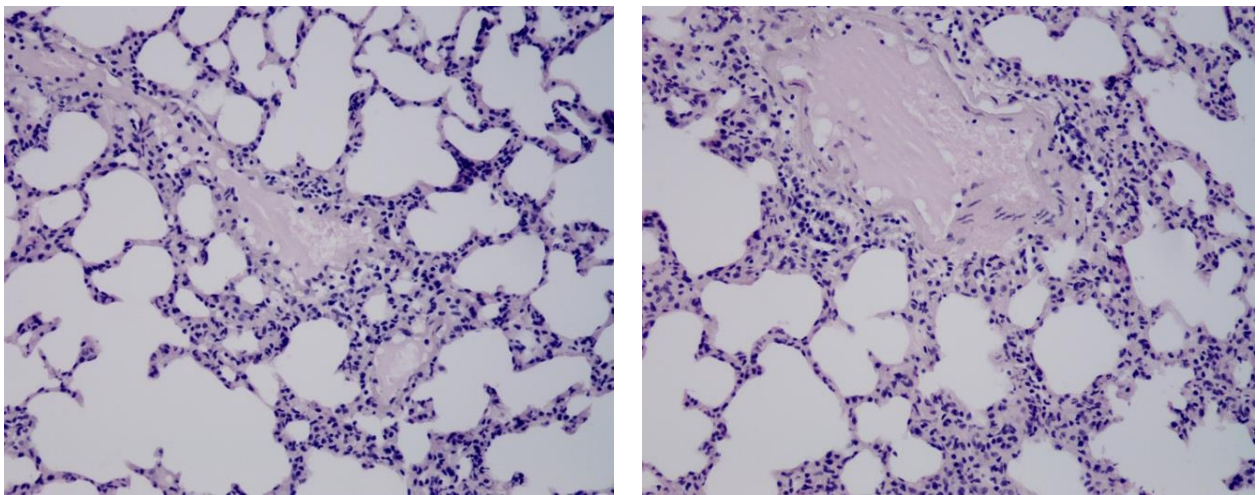
Таким чином, моделювання гострої крововтрати в кількості 1 % від маси щура порівняно з контролем практично не впливало на масу вологих легень, вміст води у легенях, викликало істотне збільшення через 3 доби експерименту – маси сухих легень та рівня легеневого ексудату, через 1 і 3 доби – індексу набряку легень, через 1 добу – співвідношення маси вологої легені до маси сухої легені.

Водночас моделювання гострої крововтрати в кількості 1 % від маси щура порівняно з контролем у всі терміни експерименту викликало статистично вірогідне збільшення маси вологих легень, маси сухих легень, рівня легеневого ексудату, співвідношення маси вологої легені до маси сухої легені; через 3 і 7 діб – вмісту води у легенях. В динаміці маса вологих легень, маса сухих легень, рівень легеневого ексудату досягав максимуму через 3 доби й до 7 доби знижувався, не досягаючи рівня контролю. Водночас вміст води у легенях та

співвідношення маси вологої легені до маси сухої легені поступово зростала з 1 до 7 діб експерименту.

3.5 Морфологічні зміни в легенях

Гістологічне дослідження легені тварин через 1 добу після моделювання гострої крововтрати в кількості 1 % від маси щура встановило прояви переважно зниженого кровонаповнення судин (рис. 3.24). Колагенова строма міжальвеолярних перетинок незначна, просвіти судин дещо розширені, зі зниженою кількістю еритроцитів. Визначали помірну кількість спазмованих артеріол та артеріол з ознаками паретичерго розширення. В окремих судинах візуалізувалась сепарація крові (рис. 3.24б). Навколо судин візуалізувалась незначна вогнищева лімфо-гістіоцитарна інфільтрація, периваскулярний набряк не спостерігався. Міжальвеолярні перетинки місцями незначно потовщувались, в окремих ділянках – стоншувались. Окремі альвеоли розширювались із формуванням ділянок емфіземи (рис. 3.24а), їх просвіти не містили ексудату та клітинних елементів. Зміни в альвеолоцитах візуалізувались слабо.

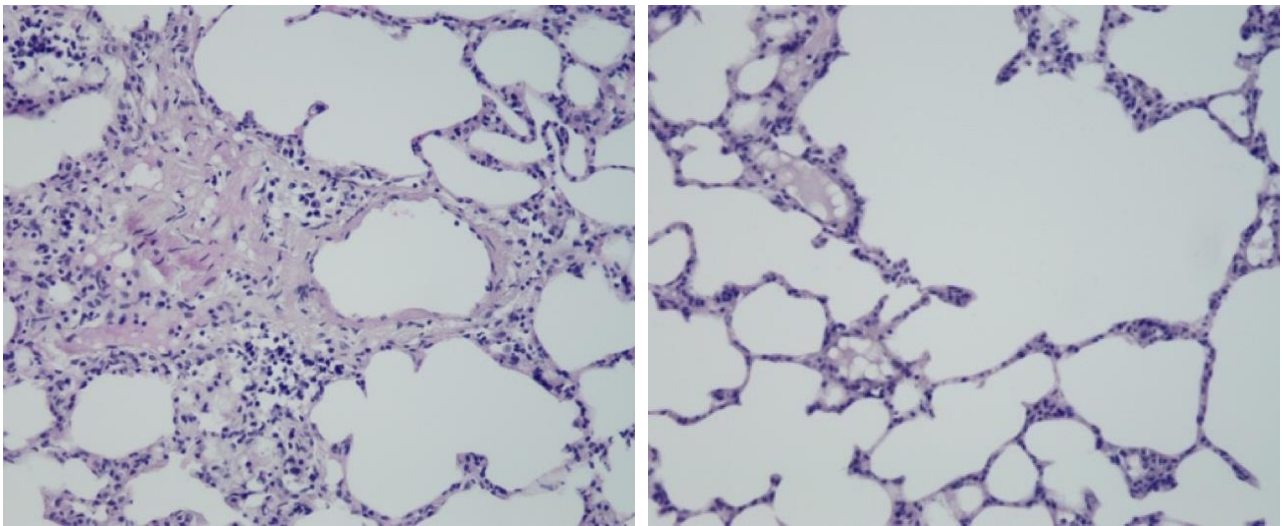


а)

б)

Рисунок 3.24 – Структура легені тварини через 1 добу після моделювання гострої крововтрати в кількості 1 % від маси щура: а) дрібні ділянки емфізематозного розширення ацинусів; б) розширення судин середнього калібру, сепарація крові. Забарвлення гематоксиліном та еозином. × 200

Через 1 добу після моделювання гострої крововтрати в кількості 2 % від маси щура (рис. 3.25) спостерігалось різко знижене кровонаповнення судин та їх паретичне розширення. В просвітах судин середнього калібру візуалізувалась різко зменшена кількість еритроцитів у поєднанні із сепарацією крові. Периваскулярно візуалізувалась вогнищева лімфо-гістіоцитарна інфільтрація та незначний периваскулярний набряк. Поряд із цим у колагеновій стромі міжальвеолярних перетинок спостерігався мукоїдний набряк (рис. 3.252а). Міжальвеолярна строма помірно потовщувалась за рахунок незначної лімфо-гістіоцитарної інфільтрації. Поряд із цим значно збільшувалась кількість ділянок емфізематозного розширення ацинусів (рис. 3.25б). В окремих альвеолах з'являвся білковий ексудат (рис. 3.25б). Значна частина альвеолоцитів деформувались, що поєднувалось із наростанням проявів білкової дистрофії.



а)

б)

Рисунок 3.25. – Структура легені тварини через 1 добу після моделювання гострої крововтрати в кількості 2 % від маси щура: а) нерівномірне кровонаповнення судин, помірний периваскулярний набряк та мукоїдний набряк колагенової стромі; б) вогнищева емфізема, просвіти окремих альвеол виповнені ексудатом. Забарвлення гематоксиліном та еозином.

× 200

Через 3 доби після моделювання гострої крововтрати в кількості 1 % від маси щура спостерігалось нерівномірне, переважно різко знижене кровонаповнення судин (рис. 3.26).

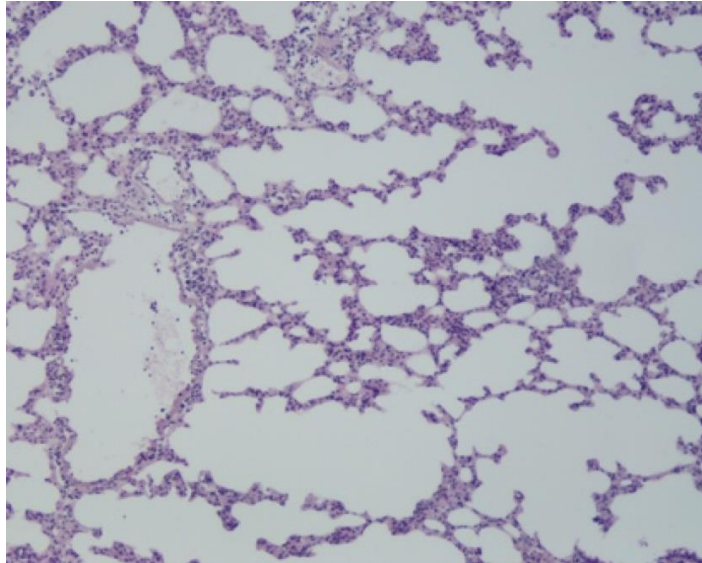


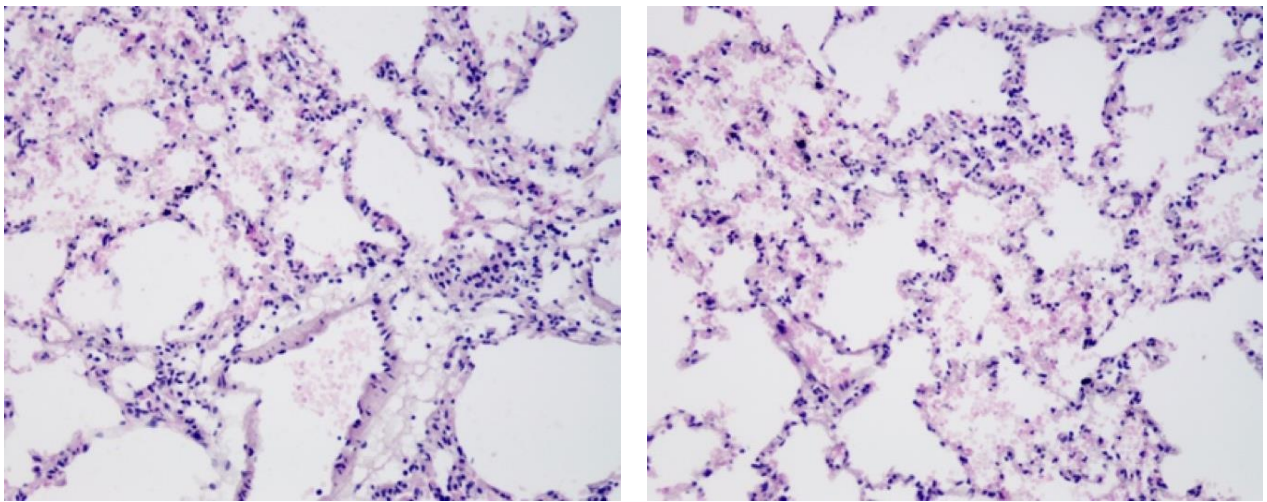
Рисунок 3.26 – Структура легені тварини через 3 добу після моделювання гострої крововтрати в кількості 1 % від маси щура. Ділянки емфізематозного розширення ацинусів, помірна лімфо-гістіоцитарна інфільтрація міжальвеолярних перетинок. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 100$

Строма незначна, помірно потовщена, із невеликою кількістю лімфо- та гістіоцитів. Просвіти судин візуалізувались слабо, із низьким кровонаповненням, що свідчило про переважання спазму судин дрібного калібру. Просвіти судин більшого калібру розширені, із незначною кількістю еритроцитів. Зростала кількість ділянок емфізематозного розширення ацинусів. Лише в поодиноких альвеолах з'являлась незначна кількість білкового ексудату. В альвеолоцитах наростали прояви білкової дистрофії, проте значної кількості некрозів клітин не виявлено.

Через 3 доби після моделювання гострої крововтрати в кількості 2 % від маси щура візуалізувався різко виражений набряк стромы (рис. 3.27а).

Судини мікроциркуляторного русла малокровні, їх просвіти дещо розширені, в стінках спостерігались прояви мукоїдного набряку.

Периваскулярно спостерігався виражений набряк у поєднанні із незначною лімфо-гістіоцитарною інфільтрацією, який поширювався по міжальвеолярних перетинках. Ацинуси помірно розширені, із ознаками емфізематозних змін (рис. 3.27а) . В просвітах окремих ацинусів візуалізується білковий інфільтрат. В значній кількості епітеліоцитів спостерігається прогресування білкової гіаліново-крапельної дистрофії у поєднанні із некротичними змінами, про що свідчить збільшення кількості без'ядерних клітин та злушення їх в просвіти альвеол (рис. 3.27б).



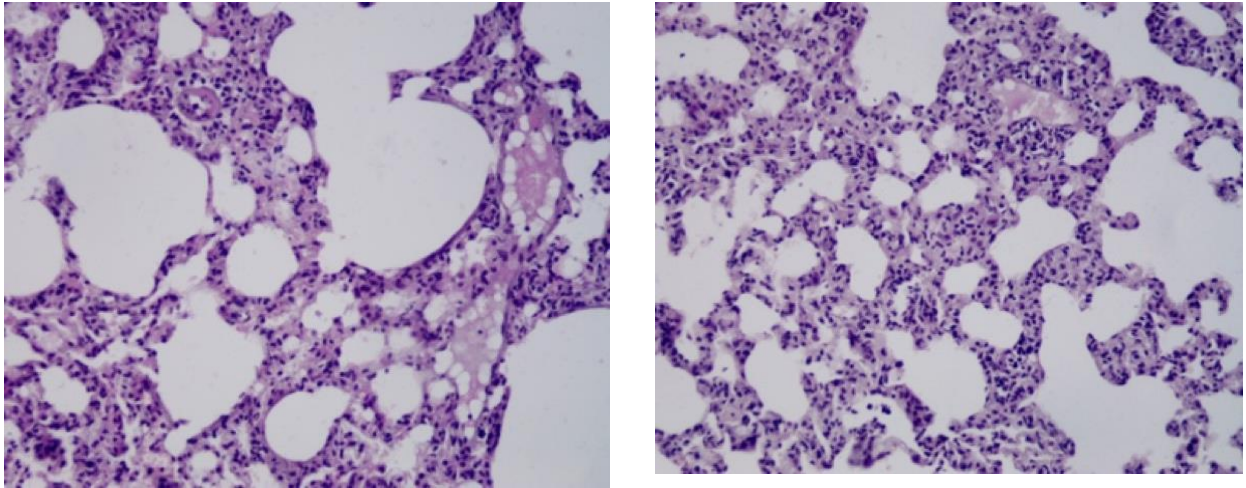
а)

б)

Рисунок 3.27 – Структура легені тварини через 3 доби після моделювання гострої крововтрати в кількості 2 % від маси щура: а) виражений набряк стромы у поєднанні із лімфо-гістіоцитарною інфільтрацією; б) прояви дистелектазів, дистрофічно-некротичні зміни епітеліоцитів. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 200$

Через 7 діб після моделювання гострої крововтрати в кількості 1 % від маси щура в легенях спостерігалось знижене, кровонаповнення судин дрібного і середнього калібру. Просвіти судин містили поодинокі еритроцити. Значна частина судин дрібного калібру не візуалізувались. Строма помірно потовщена через виражене збільшення лімфо – та гістіоцитарної інфільтрації (рис. 3.28а). Периваскулярний набряк практично не візуалізувався. Спостерігалась значна

частина ділянок емфізематозного розширення ацинусів (рис. 3.28а) у поєднанні із ділянками спадання, що проявляється дистелектазами (рис. 3.28б). В просвітах окремих ацинусів містився білковий ексудат. В альвеолоцитах спостерігались прояви білкової дистрофії, проте значної кількості некрозів клітин не виявлено.



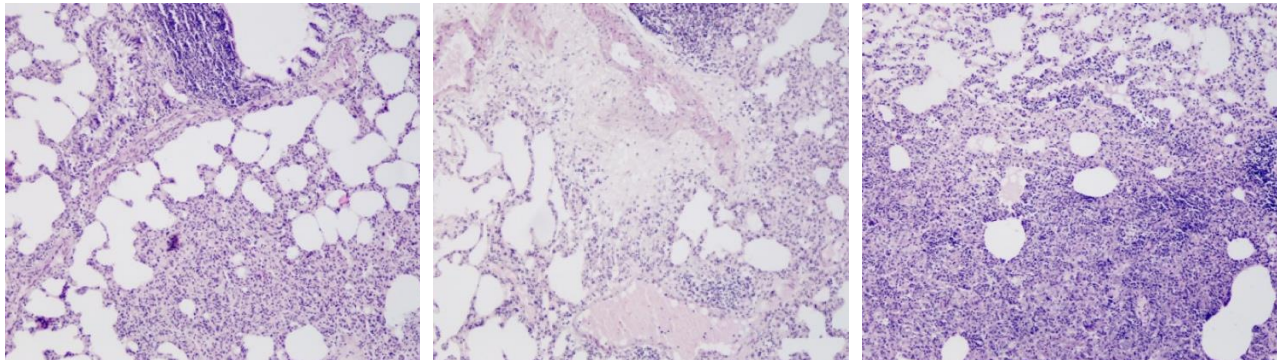
а)

б)

Рисунок 3.28 – Структура легені тварини через 7 діб після моделювання гострої крововтрати в кількості 1 % від маси тіла: а) потовщення міжальвеолярних перетинок через виражену лімфо-гістіоцитарну інфільтрацію, в просвітах поодиноких альвеол білковий ексудат; б) вогнищеві дистелектази. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 200$

Через 7 діб після моделювання гострої крововтрати в кількості 2 % від маси щура спостерігалось нерівномірне кровонаповнення судин дрібного і середнього калібру. Просвіти судин дрібного калібру практично не візуалізувались, просвіти судин середнього калібру дещо розширенні, із незначною кількістю еритроцитів. Строма значна, міжальвеолярні перетинки потовщувались через виражений набряк та лімфо-гістіоцитарну інфільтрацію. Міжальвеолярна строма різко потовщена через виражене збільшення лімфо – та гістіоцитарної інфільтрації, в окремих полях зору із формуванням лімфоїдних інфільтратів, особливо навколо бронхіол (рис. 3.29а). В паренхімі легень зростала площа дистелектазів. Периваскулярний набряк переважав у судин середнього калібру і поширювався

по стромі (рис. 3.29б), місцями із захопленням альвеол, де візуалізувався білковий ексудат. У значній частині альвеолоцитів спостерігались явища білкової дистрофії, проте значної кількості некрозів клітин не виявлено.



а)

б)

в)

Рисунок 3.29 – Структура легені тварини через 7 днів після гострої крововтрати в кількості 2 % від маси щура: а) зростання площі лімфоїдних структур навколо бронхіол; б) виражений периваскулярний набряк строми, в) значно потовщені міжальвеолярні перетинки. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 100$

Таким чином, гістологічне дослідження легень тварин із моделюванням крововтрати в кількості 1 % від маси щура у ранній період виявило наростання структурних змін з 1 до 7 днів експерименту у вигляді емфізематозного розширення паренхіми, формування дистелектазів та дрібновогнищевого набряку з наявністю дистрофічних змін епітеліоцитів.

При гострій крововтраті і кількості 2 % від маси щура виявлено розвиток емфіземи, яка ускладнювалась дистелектазами. Про глибину ураження вказував набряк строми, що поширювався на альвеоли. Ці прояви супроводжувались судинно-стромальною білковою дистрофією колагенової строми та стінок судин та паренхіматозною білковою дистрофією епітеліоцитів.

На основі наведених у розділі результатів можна сформулювати такі проміжні висновки:

1. Під впливом гострої крововтрати в кількості 1 % від маси щура в легенях порівняно з контролем відмічають посилення процесів ліпідної пероксидації, що

встановили на основі суттєвого збільшення вмісту досліджуваних первинних і вторинних продуктів ПОЛ. Вміст ДК і ТК у легенях статистично вірогідно перевищує контроль через 3 і 7 діб експерименту, вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ – у всі терміни. В динаміці показник поступово зростає з 1 до 7 діб, проте тільки за величинами вмісту ДК і ТБК-активних продуктів ПОЛ через 7 діб відмінності стають статистично значущими порівняно з усіма попередніми термінами спостереження, в той час як вміст ТК у відповідь на гостру крововтрату досягає максимуму через 3 доби й залишається на такому ж рівні до 7 доби експерименту.

2. Гостра крововтрата в кількості 2 % від маси щура порівняно з контролем викликає теж поступове підвищення величин досліджуваних показників з 1 до 7 діб експерименту. Вміст ДК і ТК у легенях статистично вірогідно більші стосовно контрольної групи через 3 і 7 діб експерименту, в той час як вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ – у всі терміни. В динаміці через 7 діб показники досягають максимальної величини, яка суттєво перевищує результати попередніх термінів спостереження.

3. Порівняння результату впливу гострої крововтрати різної тяжкості на показник ПОЛ у легенях, дозволяє констатувати, що гостра крововтрата в кількості 2 % від маси щура зумовлює статистично вірогідно більший вміст ДК і ТК у легенях через 7 діб експерименту, в той час як вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ істотно перевищує групу порівняння у всі терміни.

4. У БАЗ динаміка досліджуваних показників ліпідної пероксидації носила коливальний характер. Характерною рисою гострої крововтрати в кількості 1 % від маси щура є суттєве підвищення вмісту ДК і ТБК-активних продуктів ПОЛ через 3 доби з наступним зниженням, яке за вмістом ДК досягає рівня контролю. Після моделювання гострої крововтрати в кількості 2 % від маси щура показники теж досягають максимуму через 3 доби й залишаються на такому ж рівні до 7 доби. У цій групі вміст ДК у БАЗ статистично вірогідно більший порівняно з результатом гострої крововтрати в кількості 1 % від маси щура – через 3 і 7 діб експерименту, вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ – у всі терміни експерименту.

5. За умов моделювання гострої крововтрати в кількості 1 % від маси щура порівняно з контролем відмічають поступове зростання СОД-активності легень, коливальні порушення каталазної активності з періодом зростання понад контрольний рівень через 1-3 доби і нормалізацію через 7 діб, поступове зниження величини АПІ до 7 доби. Під впливом модельованої патології настають коливальні порушення показників глутатіонової антиоксидантної системи зі зниженням порівняно з контролем ГП- та ГР-активності легень через 1 добу та наступним статистично значущим підвищенням через 7 діб, поступовим зниженням вмісту ВГ у легенях через 3-7 діб та коливальним зростанням вмісту ЦП у сироватці крові з досягненням максимуму через 3 доби та наступним зниженням до 7 доби, яке не досягає рівня контролю.

6. Моделювання гострої крововтрати в кількості 2 % від маси щура порівняно з контролем до 7 доби експерименту викликає істотне зростання СОД-активності легень, коливальні порушення каталазної активності з максимальним зростанням через 3 і нормалізацією через 7 діб експерименту, зниження порівняно з контролем величини АПІ, коливальні порушення ГП- та ГР-активності легень з періодом зниження порівняно з контролем через 1 добу та підвищенням понад контрольний рівень через 7 діб експерименту, поступове зниження в легенях вмісту ВГ та підвищення вмісту в сироватці крові ЦП з досягненням максимального рівня через 3 доби та зниженням, яке не досягає рівня контролю через 7 діб.

7. У дослідній групі, в якій моделювали гостру крововтрату в кількості 2 % від маси щура, порівняно з аналогічною групою з 1 % крововтратою виявлено коливальні порушення СОД-активність легень зі зменшенням через 1 добу та суттєвим зростанням – через 7 діб, більший рівень каталазної активності легень через 3 доби експерименту, меншу величину АПІ легень через 1 і 7 доби, більшу ГП- і ГР-активність легень та вміст ЦП у сироватці крові, а також менший вміст ВГ легень через 3 і 7 діб експерименту.

8. Після моделювання гострої крововтрати в кількості 1 % від маси щура у сироватці крові суттєво збільшується вміст ЦК вже з 1 доби експерименту, який

поступово знижується до 7 доби і досягає рівня контролю. За цих умов до 3 доби у сироватці крові зростає вміст фракцій МСМ₂₅₄₋₂₈₀. Показники досягають максимальної величини через 3 доби і залишаються на такому ж рівні до 7 доби. Водночас відмічають накопичення фракцій МСМ у БАЗ, вміст яких у всі терміни посттравматичного періоду статистично вірогідно більший, ніж у контролі. Вміст у БАЗ фракції МСМ₂₅₄ до 3 доби зростає і в подальшому знижується, не досягаючи рівня контролю. Вміст фракції МСМ₂₈₀ поступово наростає з 1 до 7 діб експерименту.

9. Після моделювання гострої крововтрати в кількості 2 % від маси щура порушення досліджуваних показників були більшими. Вміст ЦК у сироватці крові за цих умов порівняно з контролем істотно більший у всі терміни експерименту. Звертає на себе увагу той факт, що через 1 і 3 доби досягає максимальної величини і тільки через 7 діб знижується не досягаючи рівня контролю. Через 3 доби показник істотно більший порівняно з групою з 1 % крововтратою. За цих умов вміст фракції МСМ₂₅₄ у сироватці крові поступово наростає з 1 до 7 діб експерименту й в усі терміни суттєво перевищує рівень контролю. Вміст фракції МСМ₂₈₀ досягає максимуму через 3 доби, а далі знижується до 7 доби. В усі терміни експерименту показник статистично вірогідно більший, ніж у контрольній групі. Варто зазначити, що вміст фракцій МСМ₂₅₄₋₂₈₀ статистично вірогідно перевищує результат дослідної групи з 1 % крововтратою у всі терміни експерименту. Аналогічно за умов 2 % крововтрати зростає вміст фракцій МСМ й у БАЗ. Збільшення вмісту фракції МСМ₂₅₄ носить коливальний характер зі зростанням через 3 доби та зниженням – через 7 діб, яке не досягає рівня контролю. У свою чергу вміст фракції МСМ₂₈₀ у БАЗ поступово наростає з 1 до 7 діб експерименту. У всі терміни експерименту показники статистично вірогідно більші, порівняно з дослідною групою з 1 % крововтратою.

10. Моделювання гострої крововтрати в кількості 1 % від маси щура порівняно з контролем практично не впливало на масу вологих легень, вміст води у легенях, викликало істотне збільшення через 3 доби експерименту – маси

сухих легень та рівня легеневого ексудату, через 1 і 3 доби – індексу набряку легень, через 1 добу – співвідношення маси вологої легені до маси сухої легені.

11. Моделювання гострої крововтрати в кількості 2 % від маси щура порівняно з контролем у всі терміни експерименту викликало статистично вірогідне збільшення маси вологих легень, маси сухих легень, рівня легеневого ексудату, співвідношення маси вологої легені до маси сухої легені; через 3 і 7 доби – вмісту води у легенях. В динаміці маса вологих легень, маса сухих легень, рівень легеневого ексудату досягав максимуму через 3 доби й до 7 доби знижувався, не досягаючи рівня контролю. Водночас вміст води у легенях та співвідношення маси вологої легені до маси сухої легені поступово зростала з 1 до 7 діб експерименту.

12. Гістологічне дослідження легень тварин із моделюванням крововтрати в кількості 1 % від маси щура у ранній період виявило наростання структурних змін з 1 до 7 діб експерименту у вигляді емфізематозного розширення паренхіми, формування дистелектазів та дрібновогнищевого набряку з наявністю дистрофічних змін епітеліоцитів.

13. При гострій крововтраті і кількості 2 % від маси щура виявлено розвиток емфіземи, яка ускладнювалась дистелектазами. Про глибину ураження вказував набряк строми, що поширювався на альвеоли. Ці прояви супроводжувались судинно-стромальною білковою дистрофією колагенової строми та стінок судин та паренхіматозною білковою дистрофією епітеліоцитів.

Наведені в розділі результати знайшли своє відображення у наукових працях автора [201-207].

РОЗДІЛ 4

МЕТАБОЛІЧНІ ПОРУШЕННЯ ТА МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ В ЛЕГЕНЯХ У ДИНАМІЦІ ГОСТРОЇ КРОВОВТРАТИ ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ РОЗЧИНОМ РІНГЕРА ЛАКТАТУ В КОМБІНАЦІЇ З 2-ЕТИЛ-6-МЕТИЛ-3-ГІДРОКСИПІРИДИНУ СУКЦИНАТОМ

4.1 Динаміка показників ліпідної пероксидації в легенях та бронхоальвеолярному змиві

Дослідження показали, що під впливом корекції розчином Рінгера лактату у щурів з гострою крововтратою в кількості 2 % від маси щура (дослідна група 2) вміст ДК у легенях (табл. 4.1, рис. 4.1) поступово збільшувався і через 3 і 7 діб експерименту ставав статистично вірогідно більшим, ніж у контролі (відповідно на 99,6 % та у 2,87 раза, $p < 0,05$). В динаміці показник поступово зростав з 1 до 7 діб. Через 3 доби показник статистично вірогідно перевищував результат 1 доби на 56,9 % ($p < 0,05$), через 7 діб – результат 1 і 3 діб експерименту (відповідно у 2,23 раза та 42,0 %, $p < 0,05$). Порівняно з дослідною групою 1 вміст ДК у легенях через 3 і 7 діб ставав статистично вірогідно меншим: відповідно на 15,9 та 17,0 % ($p_{1-2} < 0,05$).

Під впливом корекції розчином Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом у щурів з гострою крововтратою в кількості 2 % від маси щура (дослідна група 3) вміст ДК у легенях теж поступово зростав з 1 до 7 діб експерименту й був через 3 і 7 діб статистично вірогідно більшим, ніж у контролі (відповідно на 40,9 та 67,0 %, $p < 0,05$). Через 3 доби показник перевищував результат 1 доби на 50,0 % ($p < 0,05$), через 7 діб – результат 1 і 3 діб експерименту (відповідно на 77,8 та 18,5 %, $p < 0,05$). Порівняно з дослідною групою 1 вміст ДК у легенях через 3 і 7 діб ставав статистично вірогідно меншим: відповідно на 29,4 та 41,8 % ($p_{1-3} < 0,05$).

Порівняння дослідних груп 2 і 3 показало, що через 1 добу експерименту відмінності вмісту ДК у легенях були статистично не вірогідними ($p_{2-3}>0,05$). Водночас через 3 і 7 діб показник у дослідній групі 3 виявився суттєво меншим, ніж у дослідній групі 2 (відповідно на 16,1 та 29,9 %, $p_{2-3}<0,05$).

Таблиця 4.1 – Вміст ДК у легенях ($\text{ммоль} \cdot \text{кг}^{-1}$) після гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси щура та їх корекція розчином Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній квартилі)

Дослідна група	Термін після гострої крововтрати		
	1 доба	3 доби	7 діб
Контроль = 1,150 (1,095; 1,265) (n= 6)			
<i>Дослідна група 1</i> Крововтрата 2 % від маси щура	1,255 (1,163; 1,313) (n= 8)	2,295* (2,253; 2,315) (n= 6)	3,300* (3,110; 3,340) (n= 6)
<i>Дослідна група 2</i> Крововтрата 2 % від маси щура + розчин Рінгера лактату	1,230 (1,150; 1,260) (n= 9)	1,930* (1,720; 2,315) (n= 8)	2,740* (3,110; 3,340) (n= 8)
<i>Дослідна група 3</i> Крововтрата 2 % від маси щура + розчин Рінгера лактату + 2-етил-6-метил-3-гідрокси-піридину сукцинат	1,080 (1,010; 1,200) (n= 10)	1,620* (1,410; 1,630) (n= 9)	1,920* (1,640; 2,080) (n= 9)
p_{1-2}	>0,05	<0,05	<0,05
p_{1-3}	>0,05	<0,05	<0,05
p_{2-3}	>0,05	<0,05	<0,05
Тут і в інших таблицях розділу 4: Примітка 1. * – відмінності стосовно контрольної групи статистично вірогідні ($p<0,05$). Примітка 2. p_{1-2} – вірогідність відмінностей між дослідними групами 1 і 2. Примітка 3. p_{1-3} – вірогідність відмінностей між дослідними групами 1 і 3. Примітка 4. p_{2-3} – вірогідність відмінностей між дослідними групами 2 і 3.			

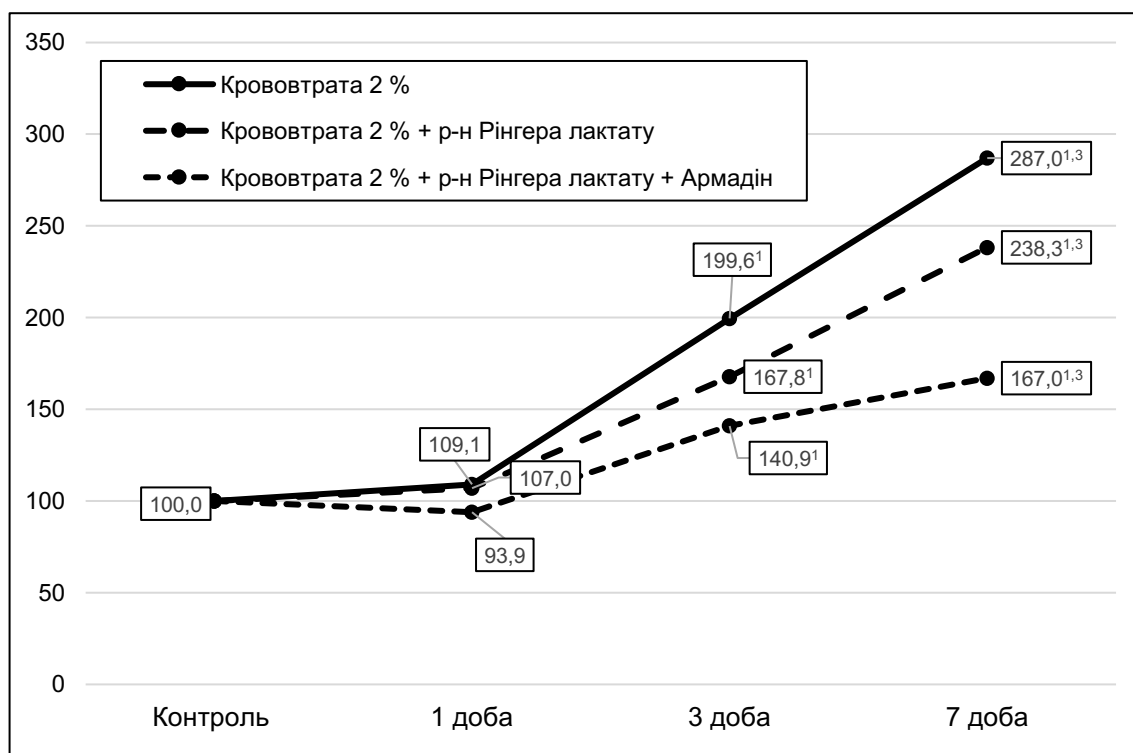


Рисунок 4.1 – Динаміка вмісту ДК у легенях (у відсотках до рівня контрольної групи) після гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси щура та їх корекція розчином Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом

Примітка. ^{1,3} – відмінності стосовно 1 і 3 діб спостереження статистично вірогідні ($p < 0,05$).

У свою чергу вміст ТК у легенях (табл. 4.2, рис. 4.2) під впливом корекції розчином Рінгера лактату у щурів з гострою крововтратою в кількості 2 % від маси щура (дослідна група 2) поступово збільшувався з 1 до 7 діб експерименту ставав статистично вірогідно більшим, ніж у контролі через 3 і 7 діб (відповідно на 80,9 % та у 2,34 раза, $p < 0,05$). В динаміці показник через 3 доби статистично вірогідно перевищував результат 1 доби на 74,4 % ($p < 0,05$), через 7 діб – результат 1 і 3 діб експерименту (відповідно у 2,25 раза та 29,4 %, $p < 0,05$). Порівняно з дослідною групою 1 вміст ТК у легенях через 1 і 3 доби експерименту істотно не відрізнявся ($p_{1-2} > 0,05$), проте через 7 діб ставав статистично вірогідно меншим на 17,8 % ($p_{1-2} < 0,05$).

Таблиця 4.2 – Вміст ТК у легенях (ммоль·кг⁻¹) (ммоль·кг⁻¹) після гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси щура та їх корекція розчином Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній кuartилі)

Дослідна група	Термін після гострої крововтрати		
	1 доба	3 доби	7 діб
Контроль = 1,205 (1,083; 1,313) (n= 6)			
<i>Дослідна група 1</i> Крововтрата 2 % від маси щура	1,290 (1,208; 1,328) (n= 8)	2,355* (2,260; 2,450) (n= 6)	3,430* (3,390; 3,515) (n= 6)
<i>Дослідна група 2</i> Крововтрата 2 % від маси щура + розчин Рінгера лактату	1,250 (1,160; 1,340) (n= 9)	2,180* (1,880; 2,260) (n= 8)	2,820* (2,650; 2,940) (n= 8)
<i>Дослідна група 3</i> Крововтрата 2 % від маси щура + розчин Рінгера лактату + 2-етил-6-метил-3-гідрокси-піридину сукцинат	1,305 (1,128; 1,355) (n= 10)	1,770* (1,560; 1,780) (n= 9)	2,220* (1,940; 2,260) (n= 9)
p ₁₋₂	>0,05	>0,05	<0,05
p ₁₋₃	>0,05	<0,05	<0,05
p ₂₋₃	>0,05	<0,05	<0,05

Під впливом корекції розчином Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом у щурів з гострою крововтратою в кількості 2 % від маси щура (дослідна група 3) вміст ТК у легенях теж поступово зростав з 1 до 7 діб експерименту й був через 3 і 7 діб статистично вірогідно більшим, ніж у контролі (відповідно на 46,9 та 84,2 %, p<0,05). Через 3 доби показник перевищував результат 1 доби на 35,6 % (p<0,05), через 7 діб – результат 1 і 3 діб експерименту (відповідно на 70,1 та 25,4 %, p<0,05). Порівняно з дослідною групою 1 вміст ТК у легенях через 3 і 7 діб ставав статистично вірогідно меншим: відповідно на 24,8 та 35,3 % (p₁₋₃<0,05).

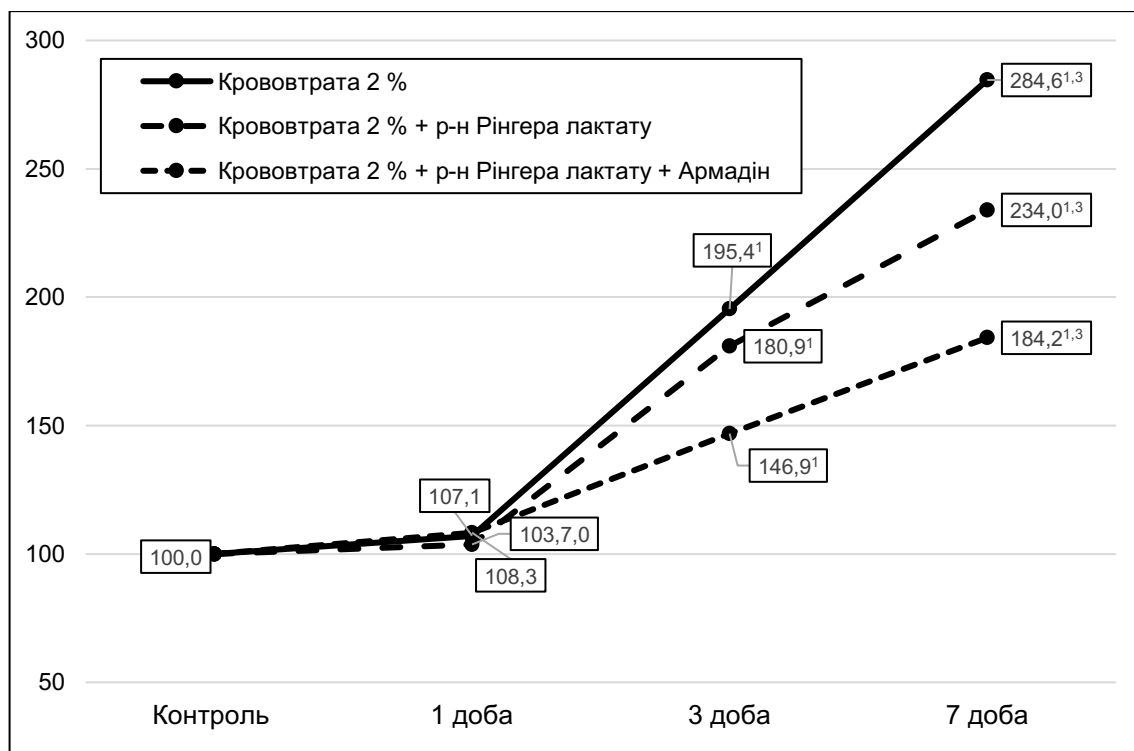


Рисунок 4.2 – Динаміка вмісту ТК у легенях (у відсотках до рівня контрольної групи) після гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси щура та їх корекція розчином Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом

Порівняння дослідних груп 2 і 3 показало, що через 1 добу експерименту відмінності вмісту ТК у легенях були статистично не вірогідними ($p_{2-3} > 0,05$). Водночас через 3 і 7 діб показник у дослідній групі 3 виявився суттєво меншим, ніж у дослідній групі 2 (відповідно на 18,8 та 21,3 %, $p_{2-3} < 0,05$).

Аналіз вмісту ТБК-активних продуктів ПОЛ у легенях (табл. 4.3, рис. 4.3) під впливом корекції показав, що застосування з метою корекції розчину Рінгера лактату в дозі 1:1 відносно об'єму крововтрати у щурів з крововтратою в кількості 2 % від маси щура (дослідна група 2) порівняно з контролем через 1 добу експерименту супроводжувалося зростанням вмісту досліджуваного показника на 26,2 %, через 3 доби – на 37,3 %, через 7 діб – на 69,0 % ($p < 0,05$ у всі терміни спостереження). За цих умов тільки через 7 діб величина досліджуваного показника статистично вірогідно перевищувала результат 1 та 3

дів спостереження (відповідно на 33,1 та 22,4 %, $p < 0,05$). Порівняно з аналогічними щурами без корекції (дослідна група 1), застосування розчину Рінгера лактату вже через 1 добу посттравматичного періоду викликало істотне зниження в легенях вмісту ТБК-активних продуктів ПОЛ (на 11,6 %, $p_{1-2} < 0,05$). Через 3 і 7 дів закономірність була аналогічною. Величина досліджуваного показника порівняно зі щурами без корекції залишалася відповідно на 10,8 та 11,8 % меншою, $p_{1-2} < 0,05$).

Таблиця 4.3 – Вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ у легенях ($\text{ммоль} \cdot \text{кг}^{-1}$) після гострої крововтрати в об'ємі 2 від маси щура та їх корекція розчином Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній кватилі)

Дослідна група	Термін після гострої крововтрати		
	1 доба	3 доби	7 дів
Контроль = 2,345 (2,173; 2,435) (n= 6)			
<i>Дослідна група 1</i> Крововтрата 2 % від маси щура	3,350* (3,150; 3,395) (n= 8)	3,610* (3,508; 3,690) (n= 6)	4,465* (4,268; 4,678) (n= 6)
<i>Дослідна група 2</i> Крововтрата 2 % від маси щура + розчин Рінгера лактату	2,960* (2,880; 3,120) (n= 9)	3,220* (3,000; 3,340) (n= 8)	3,940* (3,880; 4,020) (n= 8)
<i>Дослідна група 3</i> Крововтрата 2 % від маси щура + розчин Рінгера лактату + 2-етил-6-метил-3-гідрокси-піридину сукцинат	2,461 (2,410; 2,605) (n= 10)	2,860* (2,740; 2,960) (n= 9)	2,920* (2,820; 2,980) (n= 9)
p ₁₋₂	<0,05	<0,05	<0,05
p ₁₋₃	<0,05	<0,05	<0,05
p ₂₋₃	<0,05	<0,05	<0,05

Уведення щурам з гострою крововтратою в кількості 2 % від маси щура розчину Рінгера лактату в поєднанні з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину

сукцинатом супроводжувалося більшим позитивним ефектом, ніж застосуванням лише розчину Рінгера лактату. Так, через 1 добу експерименту вміст у легенях ТБК-активних продуктів ПОЛ порівняно з контролем суттєво не відрізнявся ($p>0,05$). Через 3 і 7 діб відмічали зростання величини показника відповідно на 22,0 та 24,5 %, що виявилось статистично значущим порівняно з контролем ($p<0,05$) та було істотно більшим, ніж через 1 добу експерименту ($p<0,05$).

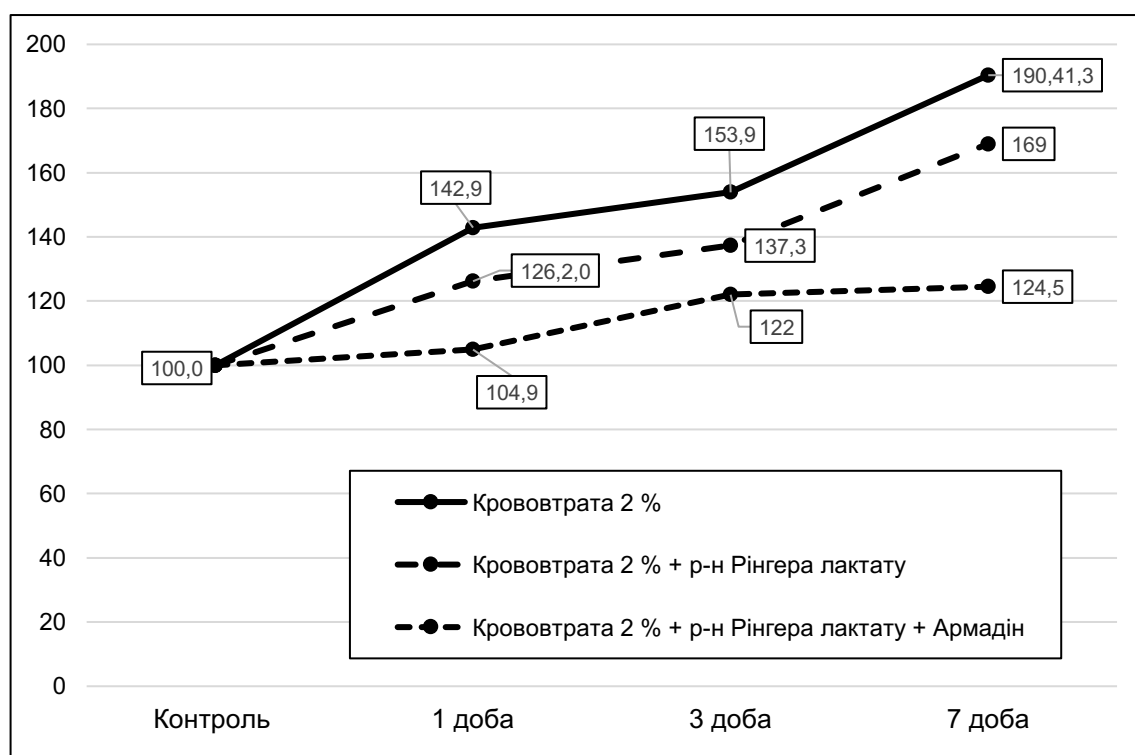


Рисунок 4.3 – Динаміка вмісту ТБК-активних продуктів ПОЛ у легенях (у відсотках до рівня контрольної групи) після гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси щура та їх корекція розчином Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом

Порівняно з аналогічними щурами без корекції (дослідна група 1) у всі терміни експерименту вміст у легенях ТБК-активних продуктів ПОЛ ставав істотно меншим – відповідно на 26,5, 20,8 та 34,6 % ($p_{1-3}<0,05$). Так само встановлено менший вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ у легенях порівняно з

дослідною групою 2, в якій з метою корекції застосовували лише розчин Рінгера лактату – відповідно на 16,8, 11,2 та 25,9 % ($p_{2-3}<0,05$).

Аналіз показників ПОЛ у БАЗ показав, що вміст ДК у БАЗ (табл. 4.4, рис. 4.4) під впливом корекції розчином Рінгера лактату у щурів з гострою крововтратою в кількості 2 % від маси щура (дослідна група 2) поступово збільшувався з 1 до 7 діб експерименту й порівняно з контролем ставав статистично вірогідно більшим через 3 і 7 діб (відповідно на 27,1 та 21,5 %, $p<0,05$). В динаміці показник через 3 доби досягав максимуму, перевищував результат 1 доби на 19,6 % ($p<0,05$) і залишався на такому ж рівня до 7 доби ($p>0,05$). Порівняно з дослідною групою 1 вміст ДК у БАЗ у всі терміни експерименту був статистично не вірогідним ($p_{1-2}>0,05$).

Таблиця 4.4 – Вміст ДК у бронхоальвеолярному змиві ($\text{ммоль}\cdot\text{л}^{-1}$) після гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси щура та їх корекція розчином Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній кuartилі)

Дослідна група	Термін після гострої крововтрати		
	1 доба	3 доби	7 діб
Контроль = 0,354 (0,321; 0,379) (n= 6)			
<i>Дослідна група 1</i> Крововтрата 2 % від маси щура	0,385 (0,351; 0,412) (n= 8)	0,466* (0,452; 0,487) (n= 6)	0,434* (0,407; 0,455) (n= 6)
<i>Дослідна група 2</i> Крововтрата 2 % від маси щура + розчин Рінгера лактату	0,376 (0,324; 0,412) (n= 9)	0,450* (0,420; 0,456) (n= 8)	0,430* (0,418; 0,452) (n= 8)
<i>Дослідна група 3</i> Крововтрата 2 % від маси щура + розчин Рінгера лактату + 2-етил-6-метил-3-гідрокси-піридину сукцинат	0,384 (0,354; 0,429) (n= 10)	0,418* (0,410; 0,420) (n= 9)	0,380 (0,347; 0,382) (n= 9)
p_{1-2}	>0,05	>0,05	>0,05
p_{1-3}	>0,05	<0,05	<0,05
p_{2-3}	>0,05	>0,05	<0,05

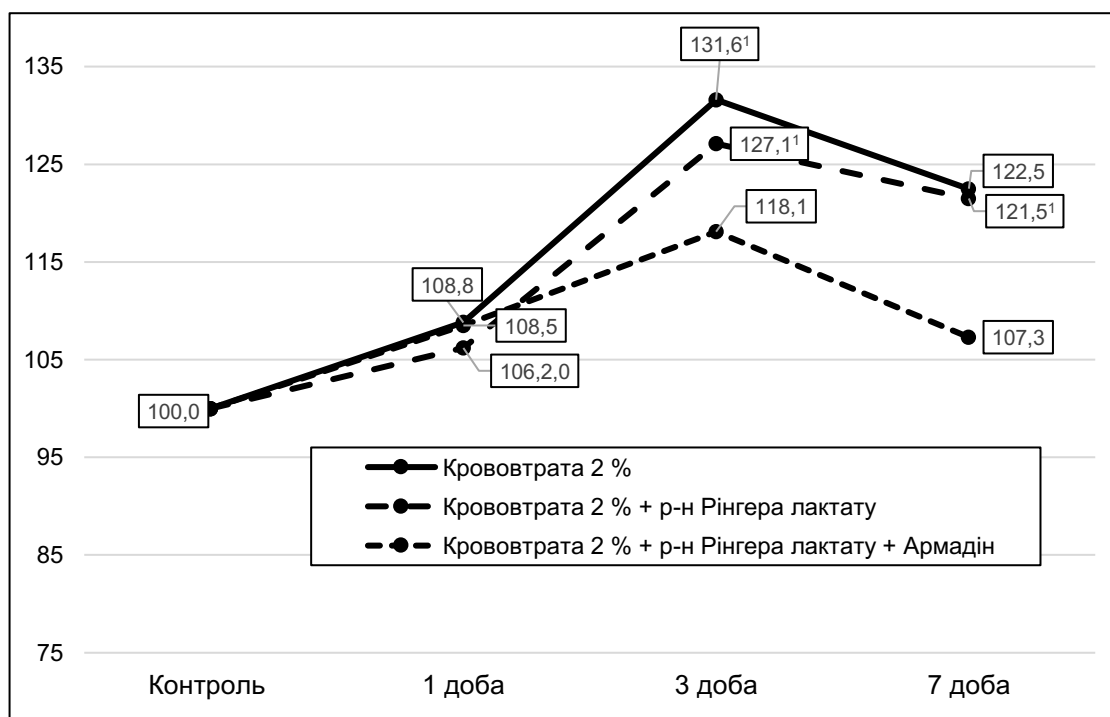


Рисунок 4.4 – Динаміка вмісту ДК у бронхоальвеолярному змиві (у відсотках до рівня контрольної групи) після гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси щура та їх корекція розчином Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом

Уведення щурам з гострою крововтратою в кількості 2 % від маси щура розчину Рінгера лактату в поєднанні з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом супроводжувалося більшим позитивним ефектом, ніж застосуванням лише розчину Рінгера лактату. Так, через 1 добу експерименту вміст у БАЗ ДК порівняно з контролем суттєво не відрізнявся ($p > 0,05$). Через 3 доби відмічали зростання величини показника порівняно з контролем 18,1 %, ($p < 0,05$) з наступним зниженням через 7 діб яке досягало рівня контрольної групи ($p > 0,05$).

Порівняно з аналогічними щурами без корекції (дослідна група 1) через 3 і 7 діб експерименту вміст у БАЗ ДК ставав істотно меншим – відповідно на 10,3, 20,8 та 12,4 % ($p_{1-3} < 0,05$). Порівняно з дослідною групою 2, в якій з метою корекції застосовували лише розчин Рінгера лактату, додаткове введення 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату викликало статистично вірогідне зменшення величини досліджуваного показника лише через 7 діб експерименту (на 11,6 %, $p_{2-3} < 0,05$).

Аналіз динаміки ТБК-активних продуктів ПОЛ у БАЗ (табл. 4.5, рис. 4.5) показав, що застосування з метою корекції розчину Рінгера лактату у щурів з крововтратою в кількості 2 % від маси щура порівняно з контролем через 1, 3 та 7 діб спостереження супроводжувалося збільшенням вмісту ТБК-активних продуктів ПОЛ у бронхоальвеолярному змиві (відповідно у 2,40, 3,51 та 3,26 рази, $p < 0,05$).

Таблиця 4.5 – Вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ у бронхоальвеолярному змиві ($\text{ммоль} \cdot \text{л}^{-1}$) після гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси щура та їх корекція розчином Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній квартилі)

Дослідна група	Термін після гострої крововтрати		
	1 доба	3 доби	7 діб
Контроль = 1,244 (1,137; 1,303) (n= 6)			
<i>Дослідна група 1</i> Крововтрата 2 % від маси щура	3,068* (2,666; 3,474) (n= 8)	4,621* (4,475; 5,099) (n= 6)	4,483* (4,202; 4,793) (n= 6)
<i>Дослідна група 2</i> Крововтрата 2 % від маси щура + розчин Рінгера лактату	2,988* (2,802; 3,112) (n= 9)	4,364* (4,000; 4,500) (n= 8)	4,050* (3,870; 4,330) (n= 8)
<i>Дослідна група 3</i> Крововтрата 2 % від маси щура + розчин Рінгера лактату + 2-етил-6-метил-3-гідрокси-піридину сукцинат	2,850* (2,527; 3,005) (n= 10)	3,564* (3,226; 3,642) (n= 9)	2,820* (2,820; 3,460) (n= 9)
p_{1-2}	>0,05	>0,05	>0,05
p_{1-3}	>0,05	<0,05	<0,05
p_{2-3}	>0,05	<0,05	<0,05

В динаміці показник досягав максимальної величини порівняно з контролем через 3 доби й залишався на такому ж рівні до 7 доби ($p > 0,05$). Звертає на себе увагу той факт, що отриманий результат у всі терміни посттравматичного

періоду статистично вірогідно не відрізнявся від аналогічної групи щурів без корекції ($p_{1-2} > 0,05$).

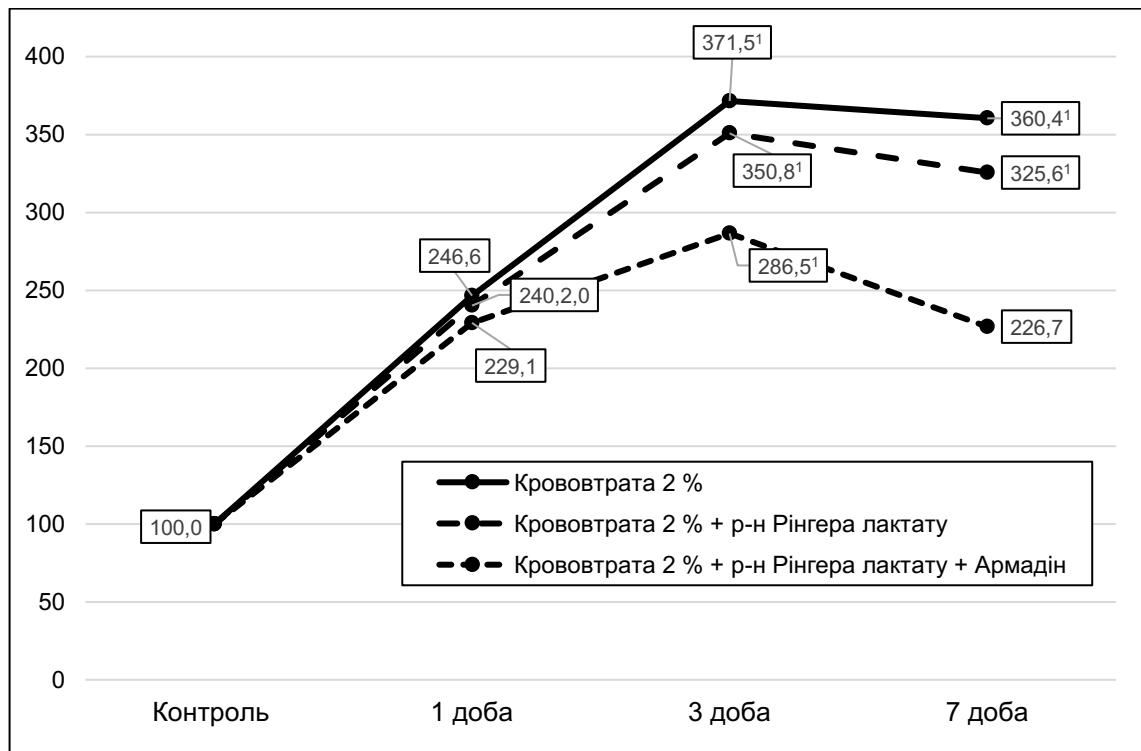


Рисунок 4.5 – Динаміка вмісту ТБК-активних продуктів ПОЛ у бронхоальвеолярному змиві (у відсотках до рівня контрольної групи) після гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси щура та їх корекція розчином Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом

Уведення щурам з гострою крововтратою в кількості 2 % від маси щура розчину Рінгера лактату в поєднанні з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом супроводжувалося більшою ефективністю. Вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ у бронхоальвеолярному змиві через 1 добу експерименту зріс порівняно з контролем у 2,40 раза ($p < 0,05$), досягав максимуму через 3 доби (у 2,86 раза, $p < 0,05$). Результат виявився статистично вірогідно більшим, ніж через 1 добу (на 10,0 %, $p < 0,05$). Через 7 діб показник зменшувався й досягав рівня контролю ($p > 0,05$). Порівняно зі щурами без корекції, починаючи з 3 доби експерименту відмічали істотне зменшення вмісту ТБК-активних продуктів ПОЛ (відповідно на 22,9 та 37,1 %, $p_{1-3} < 0,05$). Порівняно з аналогічною

дослідною групою, якій вводили лише розчин Рінгера лактату через 3 і 7 діб спостереження теж відмічали статистично вірогідно менший вміст у бронхоальвеолярному змиві ТБК-активних продуктів ПОЛ (відповідно на 18,3 та 30,4 %, $p_{2-3} < 0,05$).

Таким чином, застосування з метою корекції розчину Рінгера лактату у щурів з гострою крововтратою в кількості 2 % від маси щура порівняно зі щурами без корекції через 3 і 7 діб експерименту сприяє суттєвому зниженню у легенях вмісту ДК, через 7 діб ТК, у всі терміни експерименту ТБК-активних продуктів ПОЛ та не впливає на рівень ДК і ТБК-активних продуктів ПОЛ, який визначали у БАЗ.

Уведення щурам з гострою крововтратою в кількості 2 % від маси щура з метою корекції розчину Рінгера лактату в комбінації 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом порівняно зі щурами без корекції через 3 і 7 діб експерименту супроводжується статистично вірогідним зниженням вмісту в легенях ТК, ДК, у всі терміни експерименту – ТБК-активних продуктів ПОЛ, а також вмісту ДК і ТБК-активних продуктів ПОЛ, визначених у БАЗ.

Порівняння ефективності впливу на показники ПОЛ легень і БАЗ різних методів інфузійної терапії дозволяє констатувати, що додаткове застосування разом з розчином Рінгера лактату 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату в легенях викликає статистично значуще зниження вмісту ДК і ТК через 3 і 7 діб експерименту, ТБК-активних продуктів ПОЛ – в усі терміни спостереження; у БАЗ сприяє істотному зниженню ДК – через 7 діб експерименту ТБК-активних продуктів ПОЛ – через 3 і 7 діб.

4.2 Динаміка показників антиоксидантного захисту легень

Застосування з метою корекції розчину Рінгера лактату через 1 і 2 доби експерименту порівняно з контролем не супроводжувалося статистично значущими змінами величини СОД-активності легень (табл. 4.6, рис. 4.6). Через 7 діб відмічали зростання досліджуваного показника, що виявилось на 17,1 %

більшим від контролю ($p < 0,05$), однак результат порівняно з попередніми термінами спостереження виявився статично не вірогідним ($p > 0,05$).

Таблиця 4.6 – СОД-активність у легенях ($\text{пит.од.}\cdot\text{г}^{-1}$) після гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси щура та їх корекція розчином Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній кuartилі)

Дослідна група	Термін після гострої крововтрати		
	1 доба	3 доби	7 діб
Контроль = 1,640 (1,545; 1,780) (n= 6)			
<i>Дослідна група 1</i> Крововтрата 2 % від маси щура	1,510 (1,465; 1,595) (n= 8)	1,975* (1,933; 2,205) (n= 6)	3,260* (3,090; 3,363) (n= 6)
<i>Дослідна група 2</i> Крововтрата 2 % від маси щура + розчин Рінгера лактату	1,740 (1,620; 1,900) (n= 9)	1,880 (1,720; 1,980) (n= 8)	1,920* (1,840; 2,070) (n= 8)
<i>Дослідна група 3</i> Крововтрата 2 % від маси щура + розчин Рінгера лактату + 2-етил-6-метил-3-гідрокси-піридину сукцинат	1,920* (1,880; 2,110) (n= 10)	2,200* (2,030; 2,350) (n= 9)	2,320* (2,240; 2,460) (n= 9)
p ₁₋₂	<0,05	>0,05	<0,05
p ₁₋₃	<0,05	<0,05	<0,05
p ₂₋₃	<0,05	<0,05	<0,05

Після уведення щурам з гострою крововтратою розчину Рінгера лактату в поєднанні з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом порівняно з контролем відмічали істотне зростання СОД-активності у всі терміни спостереження: через 1 добу – на 17,1 % ($p < 0,05$), через 3 доби – на 34,2 % ($p < 0,05$), через 7 діб – на 41,5 % ($p < 0,05$). Звертає на себе увагу той факт, що в динаміці показник збільшувався від 1 до 7 діб. Через 7 діб показник ставав на 20,8 % більшим порівняно з результатом 1 доби експерименту ($p < 0,05$).

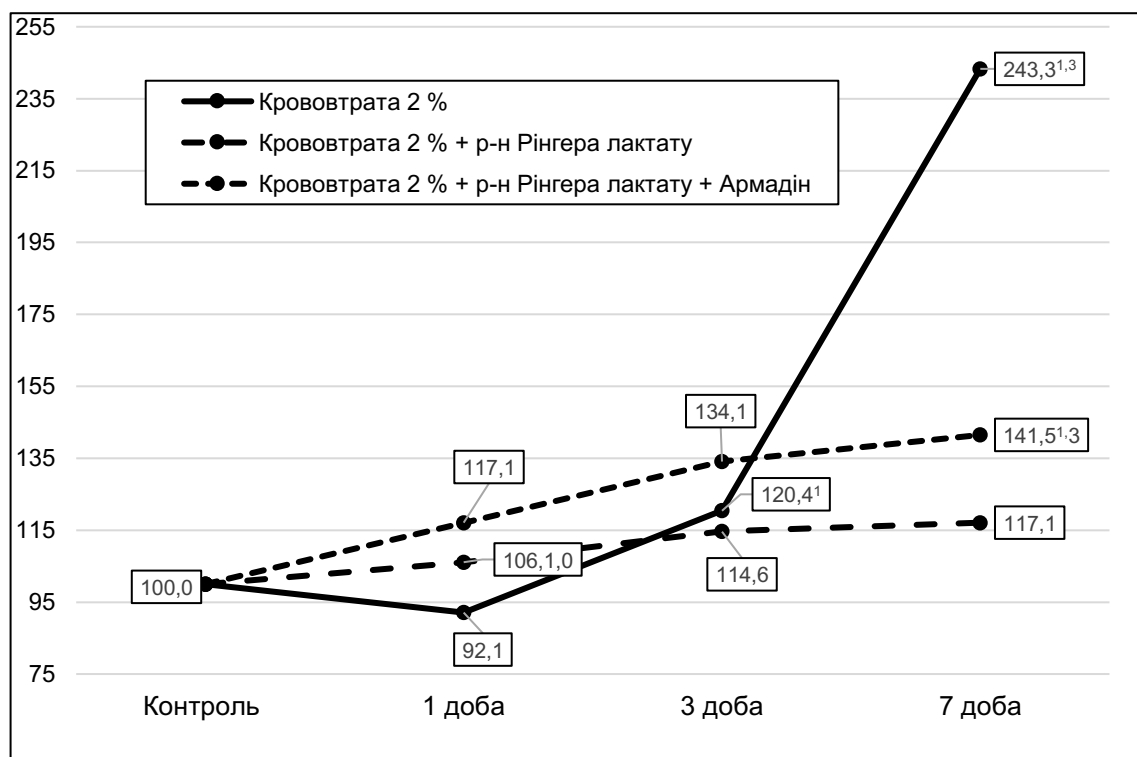


Рисунок 4.6 – Динаміка СОД-активності в легенях (у відсотках до рівня контрольної групи) після гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси щура та їх корекція розчином Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом

Порівняння дослідних груп між собою показало, що застосування з метою корекції лише розчину Рінгера лактату порівняно зі щурами без корекції через 1 добу експерименту супроводжувалося статистично вірогідно більшим зростанням величини СОД-активності легень (на 15,2 %, $p_{1-2} < 0,05$). Через 3 доби показник практично не відрізнявся від групи щурів без корекції ($p_{1-2} > 0,05$). Через 7 діб величина досліджуваного показника ставала, навпаки, суттєво меншою, ніж у групі щурів без корекції (на 41,1 %, $p_{1-2} < 0,05$).

Застосування з метою корекції розчину Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом порівняно зі щурами без корекції викликало статистично значуще збільшення СОД-активності легень: через 1 та 3 доби (відповідно на 27,2 та 11,4 %, $p_{1-3} < 0,05$). Через 7 діб показник порівняно зі щурами без корекції знижувався і ставав статистично вірогідно меншим (на 30,8 %, $p_{1-3} < 0,05$).

Порівняння дослідних груп 2 і 3, в яких застосовували різні види інфузійної терапії, показало, що СОД-активність легень після введення розчину Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом через 3 і 7 діб експерименту супроводжувалося статистично вірогідно більшою СОД-активністю в легенях, ніж введення лише розчину Рінгера лактату: відповідно на 17,0 та 20,8 % ($p_{2-3} < 0,05$). Через 1 добу експерименту відмінності між дослідними групами 2 і 3 були статистично не значущими ($p_{2-3} > 0,05$).

Після застосування з метою корекції розчину Рінгера лактату динаміка каталазної активності легень була подібною (табл. 4.7, рис. 4.7).

Таблиця 4.7 – Каталазна активність у легенях (мккат·кг⁻¹) після гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси щура та їх корекція розчином Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній квартилі)

Дослідна група	Термін після гострої крововтрати		
	1 доба	3 доби	7 діб
Контроль = 2,415 (2,340; 2,655) (n= 6)			
<i>Дослідна група 1</i> Крововтрата 2 % від маси щура	2,550 (2,425; 2,670) (n= 8)	3,460* (3,355; 3,790) (n= 6)	2,470 (2,403; 2,515) (n= 6)
<i>Дослідна група 2</i> Крововтрата 2 % від маси щура + розчин Рінгера лактату	2,600 (2,440; 2,700) (n= 9)	3,000* (2,880; 3,160) (n= 8)	2,480 (2,360; 2,640) (n= 8)
<i>Дослідна група 3</i> Крововтрата 2 % від маси щура + розчин Рінгера лактату + 2-етил-6-метил-3-гідрокси-піридину сукцинат	2,890* (2,755; 3,075) (n= 10)	3,300* (3,180; 3,340) (n= 9)	2,940* (2,880; 3,010) (n= 9)
p ₁₋₂	>0,05	<0,05	>0,05
p ₁₋₃	<0,05	>0,05	<0,05
p ₂₋₃	<0,05	>0,05	<0,05

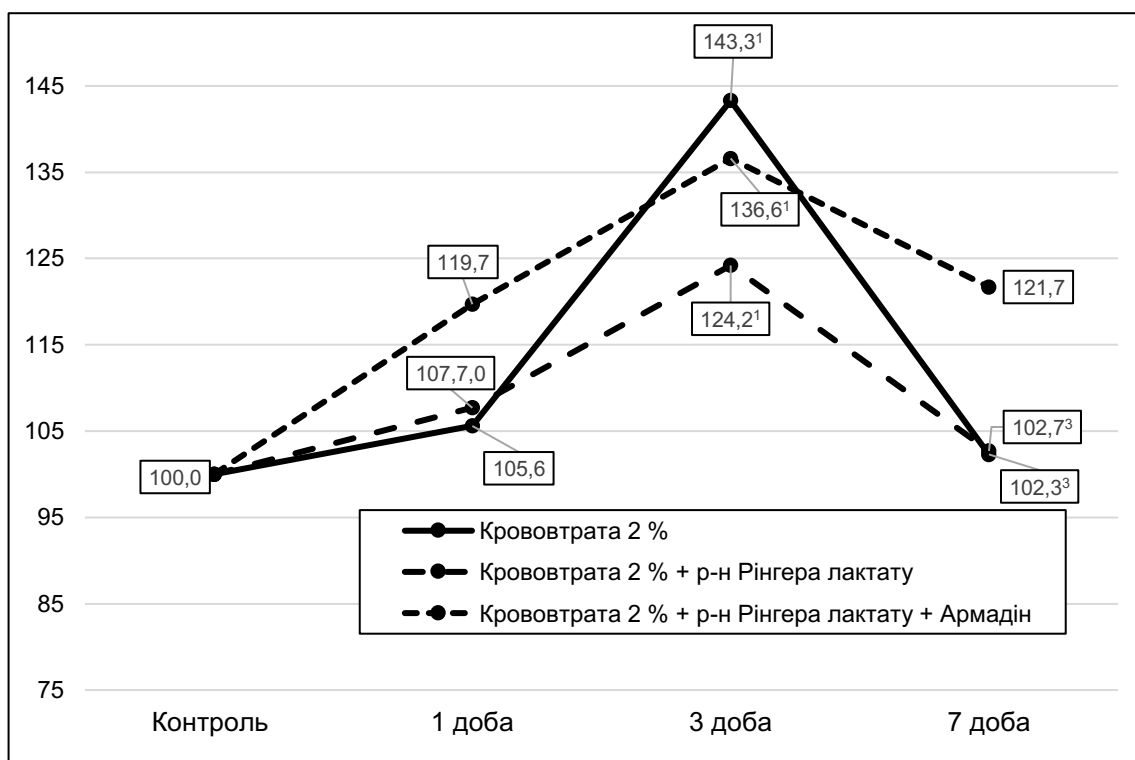


Рисунок 4.7 – Динаміка каталазної активності в легенях (у відсотках до рівня контрольної групи) після гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси щура та їх корекція розчином Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом

Показник через 1 добу експерименту теж суттєво не відрізнявся від величини контрольної групи ($p > 0,05$). Через 3 доби досягав максимальної величини і ставав на 24,2 % більшим, ніж у контролі ($p < 0,05$) та на 15,4 % – порівняно з результатом 1 доби експерименту ($p < 0,05$). Через 7 дів експерименту показник знижувався (на 17,3 % порівняно з результатом 3 доби, $p < 0,05$) й досягав рівня контрольної групи ($p > 0,05$).

Уведення щурам з гострою крововтратою розчину Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом порівняно з контролем супроводжувалося статистично вірогідним збільшенням каталазної активності легень: через 1 добу – на 13,3 %, через 3 доби – на 36,6 %, через 7 дів – на 21,7 % ($p < 0,05$ в усі терміни спостереження). В динаміці показник через 3 доби досягав максимальної величини і в цей термін на 14,2 % перевищував результат 1 доби експерименту ($p < 0,05$).

Порівняння дослідних груп між собою показало, що у групі, в якій застосовували з метою корекції лише розчину Рінгера лактату (дослідна група 2) через 1 та 7 діб експерименту каталазна активність істотно не відрізнялася від дослідної групи 1 – щурів без корекції ($p_{1-2} > 0,05$). Разом з тим, через 3 доби показник у дослідній групі 2 був статистично вірогідно меншим, ніж у дослідній групі 1 – на 13,3 % ($p_{1-2} < 0,05$).

Застосування з метою корекції розчину Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом порівняно зі щурами без корекції викликало статистично значуще збільшення каталазної активності легень через 1 та 7 діб експерименту (відповідно на 13,3 та 19,0 %, $p_{1-3} < 0,05$). Через 3 доби відмінності величини досліджуваного показника порівняно зі щурами без корекції були статистично не значущі ($p_{1-3} > 0,05$).

Порівняння дослідних груп 2 і 3, в яких застосовували різні види інфузійної терапії, показало, що каталазна активність легень після введення розчину Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом через 1 і 7 діб експерименту була статистично вірогідно більшою, ніж уведення лише розчину Рінгера лактату: відповідно на 11,2 та 18,5 % ($p_{2-3} < 0,05$). Через 3 доби експерименту відмінності між дослідними групами 2 і 3 були статистично не значущими ($p_{2-3} > 0,05$).

Дослідження величини АПІ (табл. 4.8, рис. 4.8), яка відображає співвідношення антиоксидантних і прооксидантних механізмів в організмі піддослідних щурів, було встановлено, що уведення щурам з гострою крововтратою в кількості 2 % від маси щура лише розчину Рінгера лактату порівняно з контролем супроводжувалося статистично вірогідно меншим рівнем досліджуваного показника: через 1 добу – на 28,9 % ($p < 0,05$), через 3 доби – на 18,7 %, через 7 діб – на 43,2 % ($p < 0,05$).

В динаміці показник знижувався через 1 добу експерименту, залишався на такому ж рівні до 3 доби, далі до 7 доби повторно знижувався, що виявилось

статистично вірогідно меншим порівняно з результатом 1 і 3 діб експерименту (відповідно на 20,2 та 30,3 %, $p < 0,05$).

Таблиця 4.8 – АПІ легень (ум.од.) після гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси щура та їх корекція розчином Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній квартилі)

Дослідна група	Термін після гострої крововтрати		
	1 доба	3 доби	7 діб
Контроль = 1,144 (1,065; 1,161) (n= 6)			
<i>Дослідна група 1</i> Крововтрата 2 % від маси щура	0,779* (0,690; 0,846) (n= 8)	0,984 (0,930; 1,069) (n= 6)	0,531* (0,528; 0,548) (n= 6)
<i>Дослідна група 2</i> Крововтрата 2 % від маси щура + розчин Рінгера лактату	0,813* (0,786; 1,000) (n= 9)	0,931* (0,814; 1,033) (n= 8)	0,649* (0,544; 0,717) (n= 8)
<i>Дослідна група 3</i> Крововтрата 2 % від маси щура + розчин Рінгера лактату + 2-етил-6-метил-3-гідрокси-піридину сукцинат	1,096 (1,025; 1,358) (n= 10)	1,137 (1,064; 1,168) (n= 9)	1,007 (0,929; 1,058) (n= 9)
p ₁₋₂	>0,05	>0,05	<0,05
p ₁₋₃	<0,05	>0,05	<0,05
p ₂₋₃	>0,05	<0,05	<0,05

Порівняно з дослідною групою 1 показник ставав істотно більшим лише через 7 діб експерименту (на 22,2 %, $p_{1-2} < 0,025$).

Після застосування розчину Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом величина АПІ легень у всі терміни експерименту статистично вірогідно не відрізнялася від рівня контрольної групи ($p < 0,05$). Порівняння з дослідною групою 1 показало, що показник через 1 і 7 діб експерименту виявився істотно більшим (відповідно на 40,7 та 89,6 %, $p_{1-3} < 0,05$).

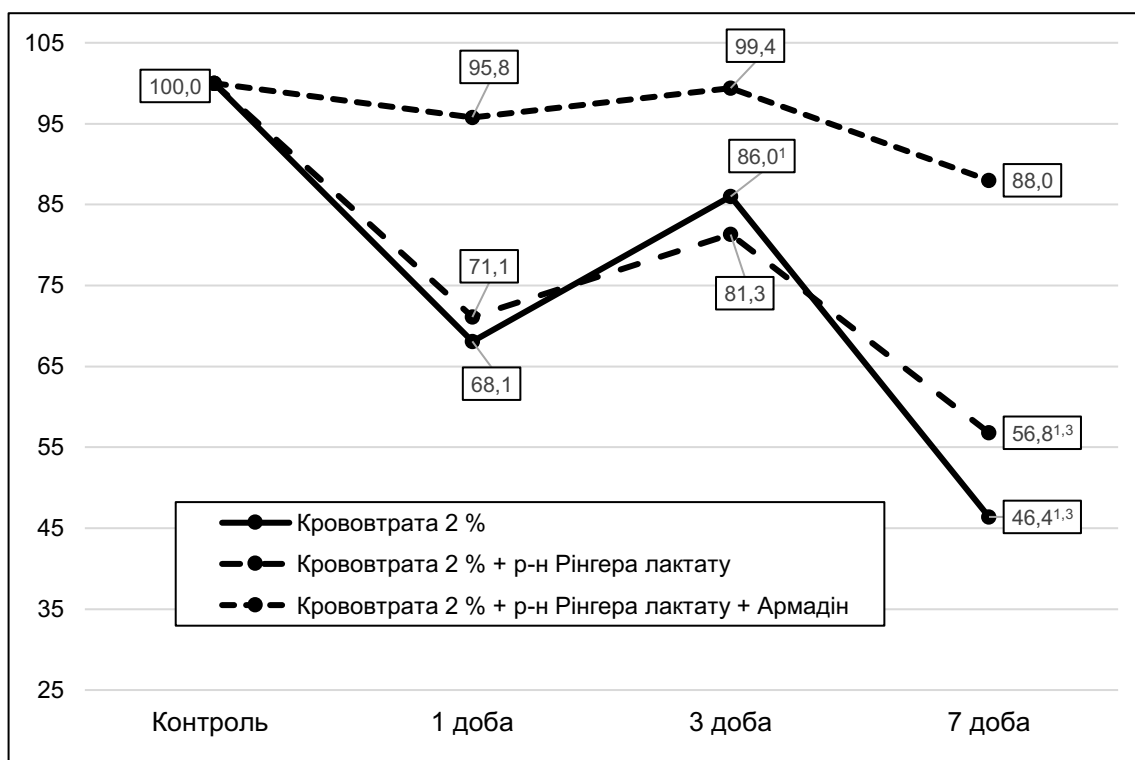


Рисунок 4.8 – Динаміка величини АПІ легень (у відсотках до рівня контрольної групи) після гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси щура та їх корекція розчином Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом

Порівняння дослідних груп 2 і 3 показало, що величина АПІ у дослідній групі 3 була істотно більшою, ніж у дослідній групі 2 (відповідно на 22,1 та 55,2 %, $p_{2-3} < 0,05$).

Аналіз показників глутатіонової антиоксидантної системи показав, що ГП-активність легень (табл. 4.9, рис. 4.9) під впливом гострої крововтрати в кількості 2 % від маси щура та її корекції розчином Рінгера лактату через 1 і 7 діб експерименту практично не відрізнялася від рівня контролю ($p > 0,05$). Водночас через 3 доби показник ставав істотно більшим (на 17,2 %, $p < 0,05$).

Порівняно з дослідною групою без корекції показник через 1 і 3 доби експерименту був істотно більшим: через 1 добу – на 17,6 % ($p_{1-2} < 0,05$), через 3 доби – на 15,5 % ($p_{1-2} < 0,05$). проте через 7 діб – ставав суттєво меншим (на 28,7 % ($p_{1-2} < 0,05$)).

Таблиця 4.9 – ГП-активність легень ($\text{ммоль}\cdot\text{хв}^{-1}\cdot\text{кг}^{-1}$) після гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси щура та їх корекція розчином Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній кuartилі)

Дослідна група	Термін після гострої крововтрати		
	1 доба	3 доби	7 діб
Контроль = 0,290 (0,281; 0,301) (n= 6)			
<i>Дослідна група 1</i> Крововтрата 2 % від маси щура	0,238* (0,229; 0,255) (n= 8)	0,277 (0,261; 0,296) (n= 6)	0,435* (0,391; 0,449) (n= 6)
<i>Дослідна група 2</i> Крововтрата 2 % від маси щура + розчин Рінгера лактату	0,280 (0,266; 0,316) (n= 9)	0,320* (0,316; 0,340) (n= 8)	0,310 (0,288; 0,334) (n= 8)
<i>Дослідна група 3</i> Крововтрата 2 % від маси щура + розчин Рінгера лактату + 2-етил-6-метил-3-гідрокси-піридину сукцинат	0,322* (0,309; 0,351) (n= 10)	0,340* (0,336; 0,366) (n= 9)	0,334* (0,321; 0,360) (n= 9)
p ₁₋₂	<0,05	<0,05	<0,05
p ₁₋₃	<0,05	<0,05	<0,05
p ₂₋₃	>0,05	>0,05	>0,05

Під впливом гострої крововтрати в кількості 2 % від маси щура та її корекції розчином Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом ГП-активність легень у всі терміни експерименту була статистично вірогідно більшою, ніж у контролі: через 1 добу – на 11,0 % ($p<0,05$), через 3 доби – на 17,2 % ($p<0,05$), через 7 діб – на 15,2 % ($p<0,05$). Порівняно з дослідною групою без корекції показник через 1 і 3 доби виявився статистично вірогідно більшим (відповідно на 35,3 та 22,7 %, $p_{1-3}<,005$), проте через 7 діб, навпаки був меншим (на 23,2 %, $p_{1-3}<0,05$).

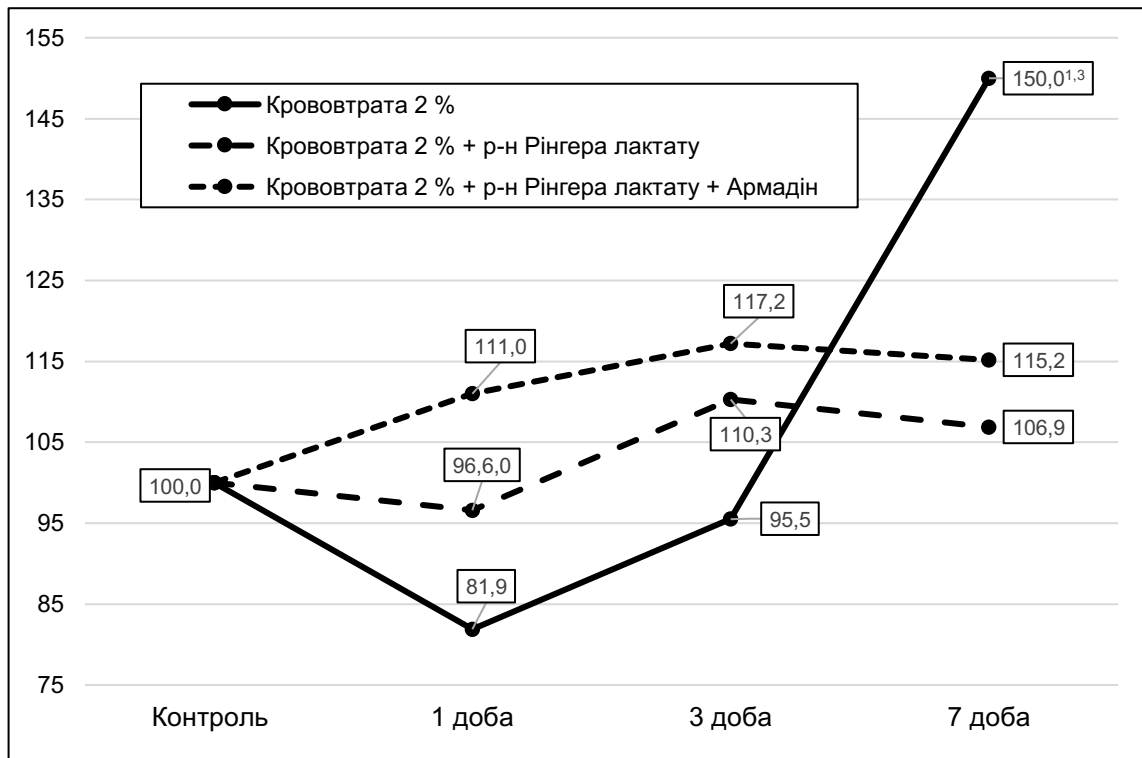


Рисунок 4.9 – Динаміка ГП-активності легень (у відсотках до рівня контрольної групи) після гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси щура та їх корекція розчином Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом

Порівняння дослідних груп 2 і 3 показало, що у всі терміни експерименту ГП-активність легень була більшою у дослідній групі 3, проте результат виявився статистично не вірогідним.

У свою чергу ГР-активність легень (табл. 4.10, рис. 4.10) у дослідній групі 2, в якій на тлі гострої крововтрати в кількості 2 % від маси щура з метою корекції застосовували розчин Рінгера лактату порівняно з контролем поступово зростала. Причому через 1 і 3 доби результат був статистично не вірогідним ($p > 0,05$), тоді як через 7 діб показник ставав більшим на 41,7 % ($p < 0,05$).

Порівняно з дослідною групою без корекції через 1 добу експерименту ГР-активність легень була істотно більшою (на 11,6 %, $p_{1-2} < 0,05$), але через 7 діб ставала суттєво меншою (на 15,4 %, $p_{1-2} < 0,05$).

Таблиця 4.10 – ГР-активність легень ($\text{ммоль} \cdot \text{хв}^{-1} \cdot \text{кг}^{-1}$) після гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси щура та їх корекція розчином Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній кuartилі)

Дослідна група	Термін після гострої крововтрати		
	1 доба	3 доби	7 діб
Контроль = 0,271 (0,265; 0,286) (n= 6)			
<i>Дослідна група 1</i> Крововтрата 2 % від маси щура	0,224* (0,200; 0,239) (n= 8)	0,284 (0,270; 0,291) (n= 6)	0,454* (0,437; 0,472) (n= 6)
<i>Дослідна група 2</i> Крововтрата 2 % від маси щура + розчин Рінгера лактату	0,250 (0,244; 0,266) (n= 9)	0,312 (0,288; 0,314) (n= 8)	0,384* (0,380; 0,416) (n= 8)
<i>Дослідна група 3</i> Крововтрата 2 % від маси щура + розчин Рінгера лактату + 2-етил-6-метил-3-гідрокси-піридину сукцинат	0,266 (0,248; 0,278) (n= 10)	0,294 (0,290; 0,316) (n= 9)	0,320* (0,292; 0,336) (n= 9)
p ₁₋₂	<0,05	>0,05	<0,05
p ₁₋₃	<0,05	>0,05	<0,05
p ₂₋₃	>0,05	>0,05	<0,05

Застосування з метою корекції щурам з гострою крововтратою в кількості 2 % від маси щура розчину Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом порівняно з контролем через 1 і 3 доби експерименту не викликав статистично значущих відмінностей величини ГР-активності ($p > 0,05$). Через 7 діб показник суттєво збільшувався – на 18,1 % ($p < 0,05$).

Порівняння з дослідною групою без корекції так само через 1 добу експерименту ГР-активність легень була істотно більшою (на 18,8 %, $p_{1-3} < 0,05$), але через 7 діб ставала суттєво меншою (на 29,5 %, $p_{1-3} < 0,05$).

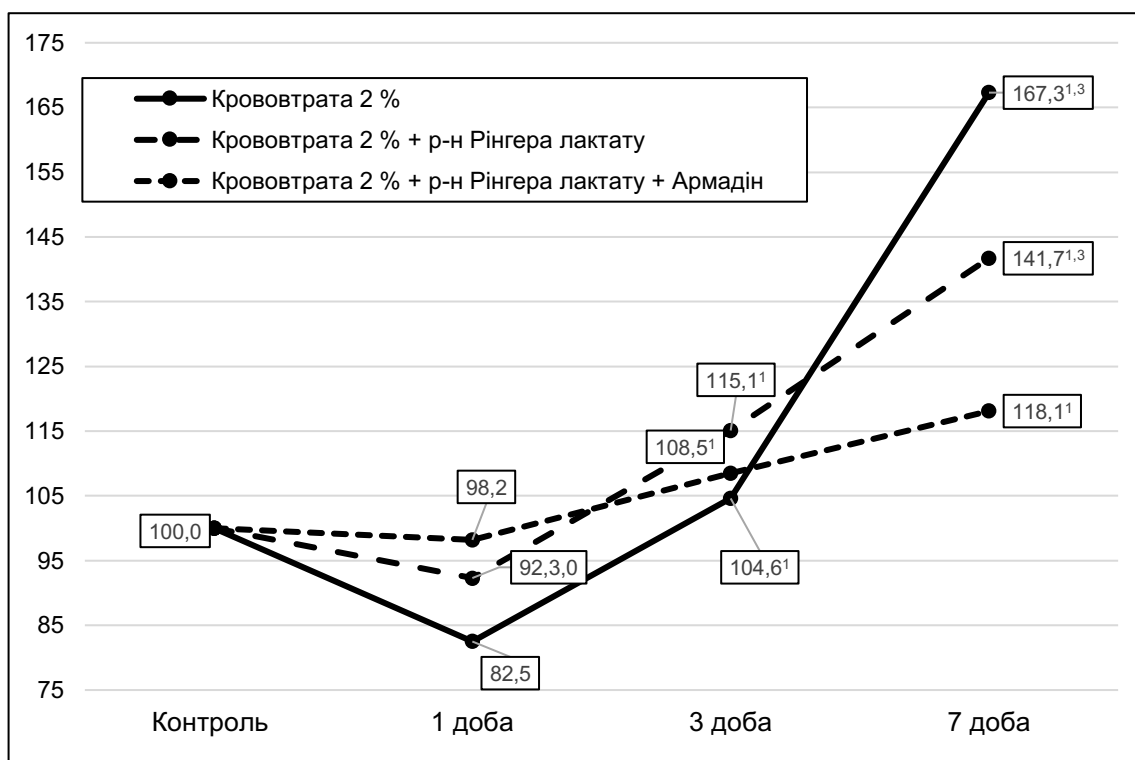


Рисунок 4.10 – Динаміка ГР-активності легень (у відсотках до рівня контрольної групи) після гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси щура та їх корекція розчином Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом

Водночас порівняння дослідних груп 2 і 3 не виявило статистично значущих відмінностей за величиною ГР-активності легень через 1 і 3 доби експерименту ($p_{2-3} > 0,05$), проте через 7 діб показник на тлі додаткового застосування 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату був істотно меншим (на 16,7 %, $p_{2-3} < 0,05$).

Головним субстратом для ГП у легенях є ВГ. Його концентрація у щурів з гострою крововтратою в кількості 2 % від маси щура під впливом розчину Рінгера лактату (табл. 4.11, рис. 4.11) у всі терміни експерименту порівняно з контролем продовжувала залишатися статистично вірогідно меншою: через 1 добу – на 14,7 % ($p < 0,05$), через 3 доби на 12,3 % ($p < 0,05$), через 7 діб – на 24,9 % ($p < 0,05$). В динаміці показник знижувався з 1 до 7 діб і в цей термін був на 12,0 % меншим, порівняно з результатом 1 доби експерименту ($p < 0,05$), порівняно з результатом 3 доби – на 14,4 % ($p < 0,05$).

Таблиця 4.11 – Вміст ВГ у легенях ($\text{ммоль} \cdot \text{кг}^{-1}$) після гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси щура та їх корекція розчином Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній кuartилі)

Дослідна група	Термін після гострої крововтрати		
	1 доба	3 доби	7 діб
Контроль = 0,333 (0,317; 0,357) (n= 6)			
<i>Дослідна група 1</i> Крововтрата 2 % від маси щура	0,279* (0,200; 0,290) (n= 8)	0,184* (0,170; 0,194) (n= 6)	0,164* (0,144; 0,182) (n= 6)
<i>Дослідна група 2</i> Крововтрата 2 % від маси щура + розчин Рінгера лактату	0,284* (0,276; 0,290) (n= 9)	0,292* (0,290; 0,302) (n= 8)	0,250* (0,246; 0,266) (n= 8)
<i>Дослідна група 3</i> Крововтрата 2 % від маси щура + розчин Рінгера лактату + 2-етил-6-метил-3-гідрокси-піридину сукцинат	0,291 (0,288; 0,316) (n= 10)	0,332 (0,306; 0,356) (n= 9)	0,348 (0,325; 0,368) (n= 9)
p ₁₋₂	>0,05	<0,05	<0,05
p ₁₋₃	>0,05	<0,05	<0,05
p ₂₋₃	>0,05	>0,05	<0,05

Порівняно з дослідною групою без корекції вміст ВГ у легенях через 3 і 7 діб експерименту ставав статистично вірогідно більшим (відповідно на 58,7 та 52,4 %, $p_{1-2} < 0,05$).

Після застосування щурам з гострою крововтратою в кількості 2 % від маси щура розчину Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом вміст ВГ у легенях у всі терміни експерименту істотно не відрізнявся від рівня контрольної групи ($p > 0,05$). Порівняно з дослідною групою без корекції показник через 3 і 7 діб виявився статистично вірогідно більшим (відповідно на 80,4 % та у 2,13 рази, $p_{1-3} < 0,05$).

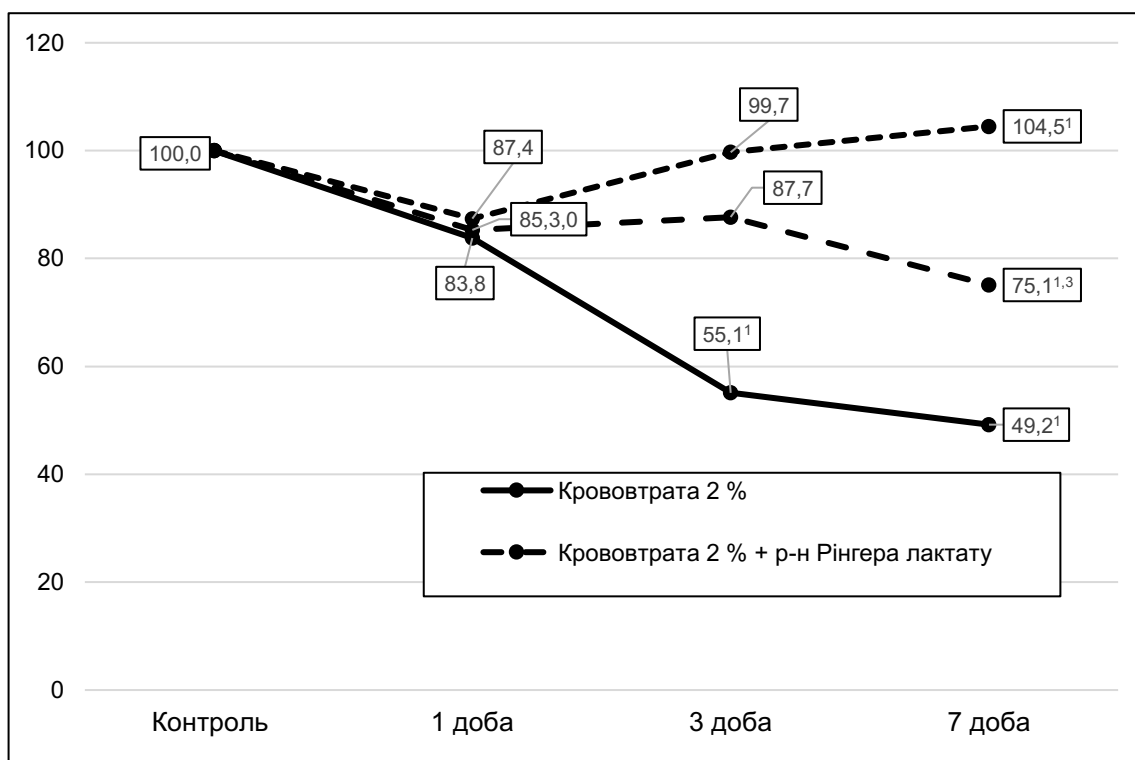


Рисунок 4.11 – Динаміка вмісту ВГ у легенях (у відсотках до рівня контрольної групи) після гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси щура та їх корекція розчином Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом

Порівняння з дослідною групою 2, вміст ВГ у легенях через 1 і 3 доби експерименту практично не відрізнявся ($p_{2-3} > 0,05$), проте через 7 діб показник ставав статистично вірогідно більшим (на 39,2 %, $p_{2-3} < 0,05$).

Аналіз вмісту ЦП у сироватці крові (табл. 4.12, рис. 4.12) показав, що в усі терміни експерименту показник у групі щурів з гострою крововтратою в кількості 2 % від маси щура застосування з метою корекції розчину Рінгера лактату порівняно з контрольною групою був статистично вірогідно більшим: через 1 добу – на 16,2 % ($p < 0,05$), через 3 доби – на 55,2 % ($p < 0,05$), через 7 діб – на 44,1 % ($p < 0,05$).

В динаміці показник досягав максимуму через 3 доби експерименту, ставав на 33,5 % більшим, ніж через 1 добу ($p < 0,05$) і залишався на такому ж рівні до 7 доби експерименту ($p > 0,05$).

Таблиця 4.12 – Вміст ЦП у сироватці крові ($\text{г}\cdot\text{л}^{-1}$) після гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси щура та їх корекція розчином Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній квантилі)

Дослідна група	Термін після гострої крововтрати		
	1 доба	3 доби	7 діб
Контроль = 4,44 (4,17; 4,72) (n= 6)			
<i>Дослідна група 1</i> Крововтрата 2 % від маси щура	5,28* (5,15; 5,46) (n= 8)	8,51* (8,23; 8,69) (n= 6)	6,68* (6,39; 6,87) (n= 6)
<i>Дослідна група 2</i> Крововтрата 2 % від маси щура + розчин Рінгера лактату	5,16* (5,08; 5,24) (n= 9)	6,89* (6,72; 7,00) (n= 8)	6,40* (6,22; 6,78) (n= 8)
<i>Дослідна група 3</i> Крововтрата 2 % від маси щура + розчин Рінгера лактату + 2-етил-6-метил-3-гідрокси-піридину сукцинат	5,04* (4,90; 5,20) (n= 10)	6,24* (6,02; 6,46) (n= 9)	5,46* (5,34; 5,84) (n= 9)
p ₁₋₂	>0,05	<0,05	>0,05
p ₁₋₃	>0,05	<0,05	<0,05
p ₂₋₃	>0,05	<0,05	<0,05

Порівняно з дослідною групою без корекції, вміст ЦП через 1 і 7 діб істотно не відрізнявся ($p_{1-2}>0,05$), проте через 3 доби виявився істотно меншим (на 19,0 %, $p_{1-2}<0,05$).

Застосування розчину Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом щурам з гострою крововтратою в об'ємі 2 % від маси щура теж у всі терміни експерименту супроводжувалося підвищеним рівнем ЦП у сироватці крові: через 1 добу – на 13,5 % ($p<0,05$), через 3 доби – на 40,5 % ($p<0,05$), через 7 діб – на 23,0 % ($p<0,05$). В динаміці показник досягав максимуму через 3 доби й був на 23,8 % більшим, ніж через 1 добу ($p<0,05$). Через 7 діб показник знижувався, ставав на 12,5 % меншим порівняно з

результатом 3 доби ($p < 0,05$), проте суттєво перевищував результат 1 доби експерименту ($p < 0,05$).

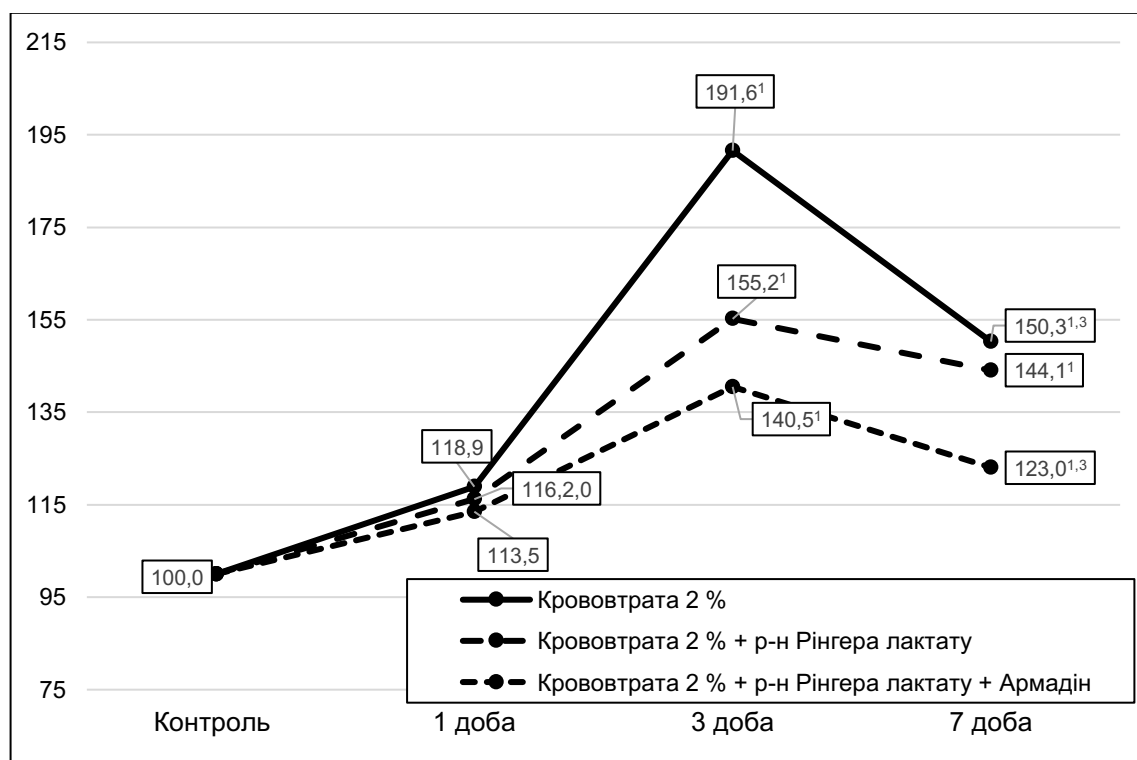


Рисунок 4.12 – Динаміка вмісту ЦП у сироватці крові (у відсотках до рівня контрольної групи) після гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси щура та їх корекція розчином Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом

Порівняно з дослідною групою без корекції вміст ЦП у сироватці крові через 3 і 7 діб експерименту виявився істотно меншим (відповідно на 26,7 та 18,2 %, $p_{1-3} < 0,05$). Порівняно з дослідною групою, в якій з метою корекції застосовували лише розчин Рінгера лактату показник теж через 3 і 7 діб експерименту був істотно меншим (відповідно на 9,4 та 14,7 %, $p_{2-3} < 0,05$).

Таким чином, під впливом гострої крововтрати в кількості 2 % від маси щура застосування з метою корекції розчину Рінгера лактату порівняно із групою з аналогічною крововтратою без корекції супроводжується статистично вірогідно більшою СОД-, ГП- і ГР-активністю легень через 1 добу експерименту та меншою через 7 діб. За цих умов каталазна активність легень стає істотно

меншою через 3 доби, величина АПІ легень зростає через 7 діб, вміст ВГ у легенях більший через 3 і 7 діб експерименту. Водночас вміст ЦП у сироватці крові за цих умов через 3 доби стає меншим.

За умов гострої крововтрати в кількості 2 % від маси щура застосування з метою корекції розчину Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом порівняно із групою з аналогічною крововтратою без корекції СОД- і ГП-активність легень суттєво більша у всі терміни експерименту, каталазна активність легень та величина АПІ легень більша через 1 і 7 діб експерименту. Величина ГР-активності легень під впливом корекції через 1 добу стає більшою, а через 7 діб – меншою порівняно порівняно зі щурами без корекції. За цих умов встановили також суттєво більший вміст у легенях ВГ через 3 і 7 діб експерименту та менший у ці терміни вміст ЦП у сироватці крові.

Порівняння дослідних груп 2 і 3 показує, що додаткове застосування 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату сприяє збільшенню в легенях СОД-активності у всі терміни експерименту, каталазної активності – через 1 і 7 доби, величини АПІ – через 3 і 7 діб, ВГ – через 7 діб. За цих умов суттєво не відрізняється між цими групами величина ГР-активності легень, тоді як через 7 діб меншою стає ГР-активність легень, через 3 і 7 діб – вміст ЦП у сироватці крові та практично не змінюється величина ГП-активності легень.

4.3 Динаміка показників імунних реакцій та ендогенної інтоксикації

Дослідження показали, що вміст ЦК у сироватці крові (табл. 4.13, рис. 4.13) на тлі гострої крововтрати в кількості 2 % від маси щура та корекції розчином Рінгера лактату у всі терміни експерименту був статистично вірогідно більшим, ніж у контролі: через 1 добу – на 78,3 % ($p < 0,05$), через 3 доби – на 82,9 % ($p < 0,05$), через 7 діб – на 25,7 % ($p < 0,05$). В динаміці показник досягав максимальної величини через 1 добу, залишався на такому ж рівні до 3 доби

експерименту, а далі суттєво знижувався порівняно з попередніми термінами спостереження (відповідно на 29,5 та 31,2 %, $p < 0,05$).

Таблиця 4.13 – Вміст ЦК у сироватці крові (ум.од.) після гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси щура та їх корекція розчином Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній квартилі)

Дослідна група	Термін після гострої крововтрати		
	1 доба	3 доби	7 діб
Контроль = 87,5 (86,3; 93,3) (n= 6)			
<i>Дослідна група 1</i> Крововтрата 2 % від маси щура	200,0* (187,0; 205,0) (n= 8)	195,5* (189,3; 214,5) (n= 6)	108,5* (94,3; 120,5) (n= 6)
<i>Дослідна група 2</i> Крововтрата 2 % від маси щура + розчин Рінгера лактату	156,0* (150,0; 167,0) (n= 9)	160,0* (134,0; 165,0) (n= 8)	110,0* (97,0; 116,0) (n= 8)
<i>Дослідна група 3</i> Крововтрата 2 % від маси щура + розчин Рінгера лактату + 2-етил-6-метил-3-гідрокси-піридину сукцинат	144,5* (133,2; 150,8) (n= 10)	132,0* (122,0; 156,0) (n= 9)	90,0 (74,0; 94,0) (n= 9)
p ₁₋₂	<0,05	<0,05	>0,05
p ₁₋₃	<0,05	<0,05	>0,05
p ₂₋₃	>0,05	>0,05	<0,05

Порівняно з дослідною групою 1, показник через 1 і 3 доби експерименту був статистично вірогідно меншим (відповідно на 22,0 і 18,2 %, $p_{1-2} < 0,05$).

Застосування з метою корекції гострої крововтрати в кількості 2 % від маси щура розчину Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом порівняно з контролем теж супроводжувалася істотно більшим вмістом ЦК у сироватці крові через 1 і 3 доби експерименту (відповідно на 65,1 та 50,9 %, $p < 0,05$). Водночас через 7 діб експерименту показник досягав рівня

контрольної групи ($p > 0,05$). В динаміці показник теж досягав максимального рівня через 1 добу, залишався на такому ж рівні до 3 доби і знижувався до 7 доби, що виявилось статистично вірогідним порівняно з результатом 1 і 3 діб експерименту (відповідно на 37,7 та 31,8 %, $p < 0,05$).

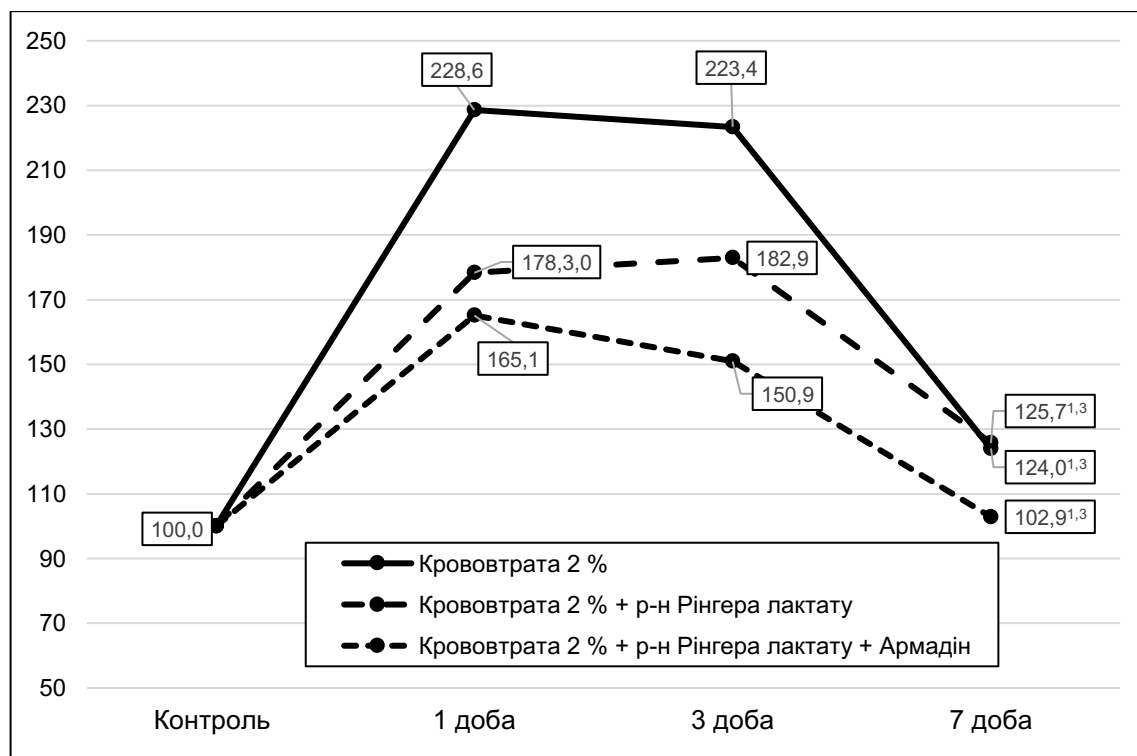


Рисунок 4.13 – Динаміка вмісту ЦІК у сироватці крові (у відсотках до рівня контрольної групи) після гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси щура та їх корекція розчином Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом

Порівняно з дослідною групою без корекції вміст ЦІК у сироватці крові через 1 і 3 доби експерименту був статистично вірогідно меншим: відповідно на 27,8 та 32,5 % ($p_{1-3} < 0,05$). Через 7 діб відмінності були не істотними ($p_{1-3} > 0,05$). Порівняно з дослідною групою 2 показник через 1 і 3 діб посттравматичного періоду суттєво не відрізнявся ($p_{2-3} > 0,05$). Проте через 7 діб показник виявився істотно меншим (на 18,2 %, $p_{2-3} < 0,05$).

У свою чергу вміст у сироватці крові фракції МСМ₂₅₄ (табл. 4.14, рис. 4.14) за умов гострої крововтрати в кількості 2 % від маси щура та корекції розчином Рінгера

лактату порівняно з контролем через 3 і 7 діб посттравматичного періоду був істотно більшим (відповідно на 46,2 та 53,8 %, $p < 0,05$).

Таблиця 4.14 – Вміст MCM_{254} у сироватці крові (ум.од.) після гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси щура та їх корекція розчином Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній квартилі)

Дослідна група	Термін після гострої крововтрати		
	1 доба	3 доби	7 діб
Контроль = 0,026 (0,023; 0,029) (n= 6)			
<i>Дослідна група 1</i> Крововтрата 2 % від маси щура	0,030 (0,028; 0,032) (n= 8)	0,043* (0,042; 0,045) (n= 6)	0,053* (0,051; 0,054) (n= 6)
<i>Дослідна група 2</i> Крововтрата 2 % від маси щура + розчин Рінгера лактату	0,026 (0,024; 0,028) (n= 9)	0,038* (0,036; 0,040) (n= 8)	0,040* (0,038; 0,042) (n= 8)
<i>Дослідна група 3</i> Крововтрата 2 % від маси щура + розчин Рінгера лактату + 2-етил-6-метил-3-гідрокси-піридину сукцинат	0,028 (0,026; 0,030) (n= 10)	0,034* (0,032; 0,035) (n= 9)	0,032* (0,030; 0,033) (n= 9)
p_{1-2}	>0,05	<0,05	<0,05
p_{1-3}	>0,05	<0,05	<0,05
p_{2-3}	>0,05	>0,05	<0,05

В динаміці показник досягав максимального рівня через 3 доби, був на 46,2 % більшим, ніж через 1 добу ($p < 0,05$) й залишався на такому ж рівні до 7 доби експерименту ($p > 0,05$). Порівняно з дослідною групою 1 показник через 3 і 7 діб експерименту був статистично вірогідно меншим (відповідно на 11,6 та 24,5 %, $p_{1-2} < 0,05$).

Застосування розчину Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом умов гострої крововтрати в кількості 2 % від маси

щура та корекції порівняно з контрольною групою теж через 3 і 7 діб експерименту супроводжувалося істотно більшим вмістом у сироватці крові фракції MCM_{254} відповідно на 30,8 та 23,1 % ($p < 0,05$). В динаміці показник теж досягав максимуму через 3 доби, був на 21,4 % більшим, ніж через 1 добу ($p < 0,05$) та залишався на такому ж рівні до 7 доби ($p > 0,05$).

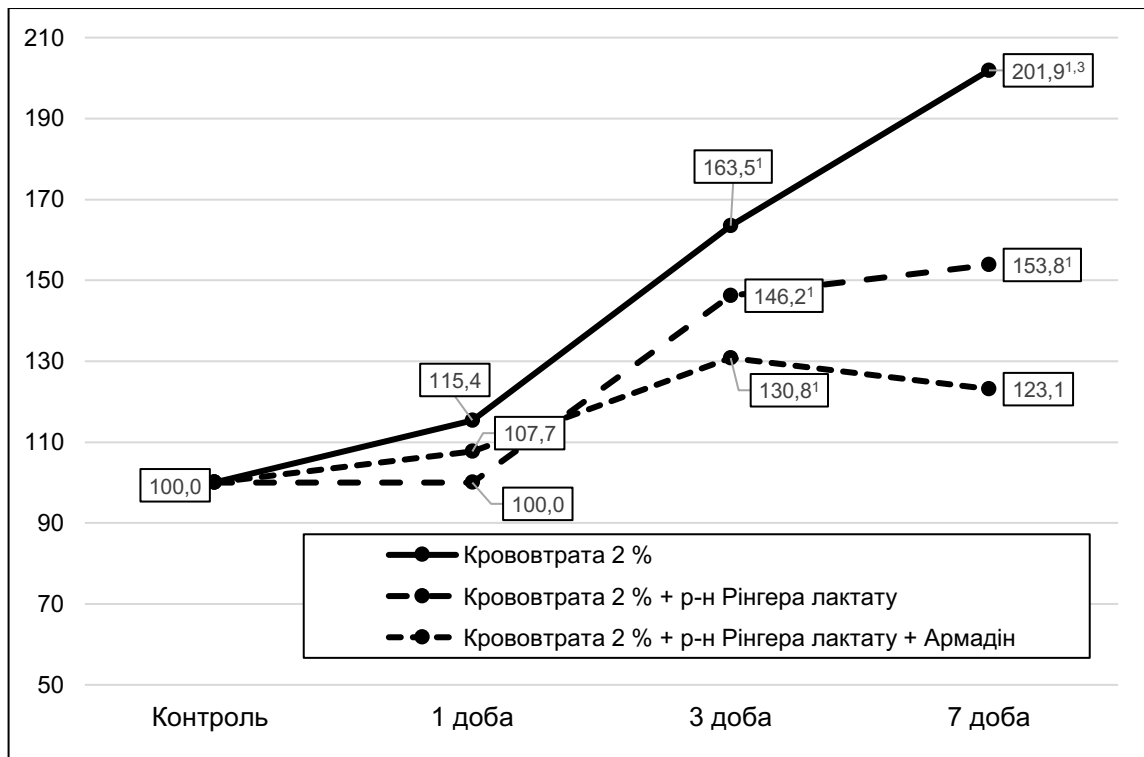


Рисунок 4.14 – Динаміка вмісту MCM_{254} у сироватці крові (у відсотках до рівня контрольної групи) після гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси щура та їх корекція розчином Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом

Порівняно з дослідною групою без корекції вміст MCM_{254} через 3 і 7 діб експерименту був статистично вірогідно меншим (відповідно на 20,9 та 39,6 %, $p_{1-3} < 0,05$). Порівняно з дослідною групою 2 показник виявився істотно меншим лише через 7 діб експерименту (на 20,0 %, $p_{2-3} < 0,05$).

Вміст у сироватці крові фракції MCM_{280} (табл. 4.14, рис. 4.14) за умов гострої крововтрати в кількості 2 % від маси щура на тлі застосування з метою корекції розчину Рінгера лактату порівняно з контролем був статистично

вірогідно більшим у всі терміни спостереження: через 1 добу – на 43,4 % ($p < 0,05$), через 3 доби – на 73,6 % ($p < 0,05$), через 7 діб – на 62,2 % ($p < 0,05$).

Таблиця 4.15 – Вміст MCM_{280} у сироватці крові (ум.од.) після гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси щура та їх корекція розчином Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній квартилі)

Дослідна група	Термін після гострої крововтрати		
	1 доба	3 доби	7 діб
Контроль = 0,053 (0,046; 0,058) (n= 6)			
<i>Дослідна група 1</i> Крововтрата 2 % від маси щура	0,080* (0,077; 0,095) (n= 8)	0,112* (0,106; 0,117) (n= 6)	0,100* (0,095; 0,105) (n= 6)
<i>Дослідна група 2</i> Крововтрата 2 % від маси щура + розчин Рінгера лактату	0,076* (0,072; 0,077) (n= 9)	0,092* (0,088; 0,094) (n= 8)	0,086* (0,082; 0,087) (n= 8)
<i>Дослідна група 3</i> Крововтрата 2 % від маси щура + розчин Рінгера лактату + 2-етил-6-метил-3-гідрокси-піридину сукцинат	0,066* (0,061; 0,067) (n= 10)	0,072* (0,066; 0,072) (n= 9)	0,070* (0,069; 0,074) (n= 9)
p_{1-2}	>0,05	<0,05	<0,05
p_{1-3}	<0,05	<0,05	<0,05
p_{2-3}	<0,05	<0,05	<0,05

В динаміці показник досягав максимального рівня через 3 доби був на 21,0 % більшим, ніж через 1 добу ($p < 0,05$) і залишався на такому ж рівні до 7 доби ($p > 0,05$). Порівняно з дослідною групою 1 показник ставав статистично вірогідно меншим через 3 і 7 діб експерименту (відповідно на 17,8 та 14,0 %, $p_{1-2} < 0,05$).

Уведення з метою корекції розчину Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом за умов гострої крововтрати в кількості

2 % від маси щура порівняно з контролем супроводжувалося статистично вірогідно більшим вмістом фракції MCM_{280} у всі терміни спостереження: через 1 добу – на 24,5 % ($p < 0,05$), через 3 доби – 35,8 % ($p < 0,05$), через 7 діб – на 32,1 % ($p < 0,05$). В динаміці показник поступово зростав і досягав максимального рівня через 7 діб експерименту. В цей термі показник ставав статистично вірогідно більшим, ніж через 1 добу ($p < 0,05$).

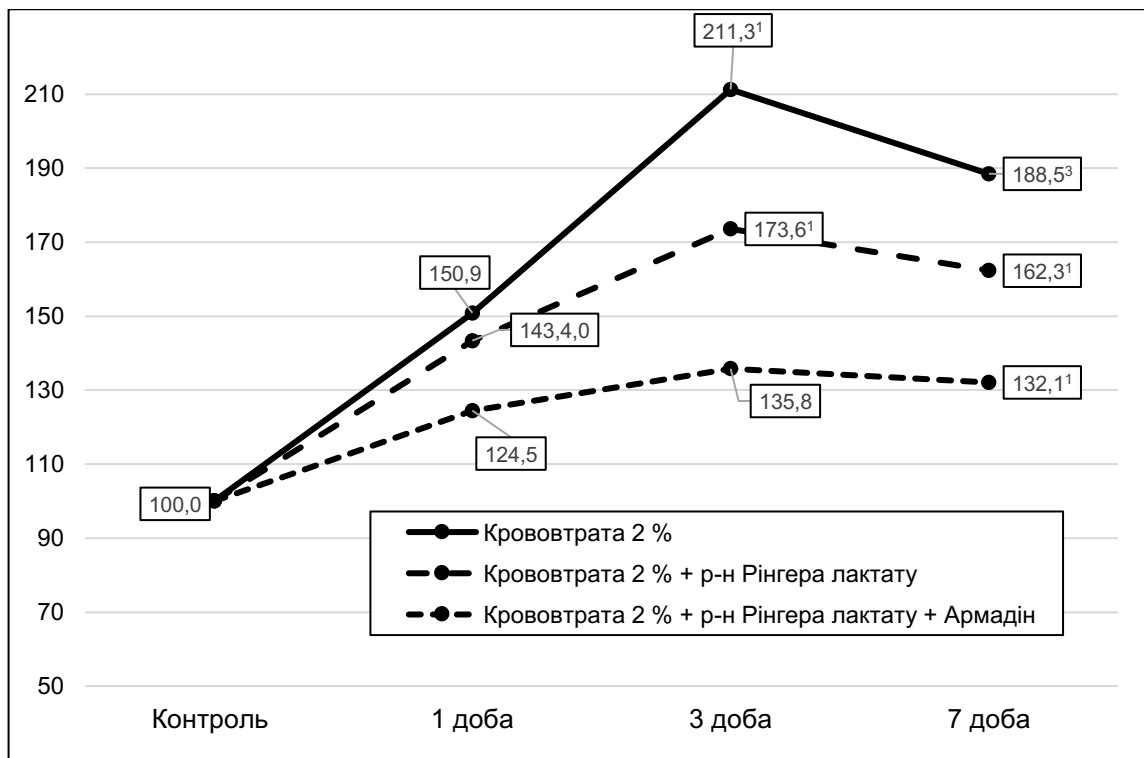


Рисунок 4.15 – Динаміка вмісту MCM_{280} у сироватці крові (у відсотках до рівня контрольної групи) після гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси щура та їх корекція розчином Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом

Порівняно з дослідною групою 1, вміст фракції MCM_{280} у сироватці крові у всі терміни експерименту виявився статистично вірогідно меншим: відповідно на 17,5, 35,7 та 30,0 % ($p_{1-3} < 0,05$). Порівняно з дослідною групою 2 показник теж виявився істотно меншим (відповідно на 13,2, 21,7 та 18,6 %, $p_{2-3} < 0,05$).

Застосування з корегувальною метою розчину Рінгера лактату у щурів з

гострою крововтратою в кількості 2 % від маси щура порівняно з контрольними щурами супроводжувалося статистично вірогідно більшим вмістом фракції МСМ₂₅₄ у БАЗ (табл. 4.16, рис. 4.16) у всі термін експерименту: відповідно на 32,1, 64,1 та 32,8 % ($p < 0,05$). В динаміці показник досягав максимуму через 3 доби й був на 24,3 % більшим, ніж через 1 добу ($p < 0,05$). Через 7 діб показник знижувався, що виявилось статистично вірогідним порівняно з результатом 3 доби експерименту (на 19,1 %, $p < 0,05$).

Таблиця 4.16 – Вміст МСМ₂₅₄ у бронхоальвеолярному змиві (ум.од.) після гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси щура та їх корекція розчином Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній кuartилі)

Дослідна група	Термін після гострої крововтрати		
	1 доба	3 доби	7 діб
Контроль = 0,396 (0,370; 0,421) (n= 6)			
<i>Дослідна група 1</i> Крововтрата 2 % від маси щура	0,523* (0,499; 0,540) (n= 8)	0,730* (0,690; 0,787) (n= 6)	0,644* (0,629; 0,677) (n= 6)
<i>Дослідна група 2</i> Крововтрата 2 % від маси щура + розчин Рінгера лактату	0,490* (0,478; 0,512) (n= 9)	0,650* (0,632; 0,667) (n= 8)	0,526* (0,495; 0,534) (n= 9)
<i>Дослідна група 3</i> Крововтрата 2 % від маси щура + розчин Рінгера лактату + 2-етил-6-метил-3-гідрокси-піридину сукцинат	0,455 (0,415; 0,487) (n= 10)	0,535* (0,495; 0,578) (n= 9)	0,460 (0,402; 0,526) (n= 9)
p ₁₋₂	>0,05	<0,05	<0,05
p ₁₋₃	<0,05	<0,05	<0,05
p ₂₋₃	>0,05	<0,05	>0,05

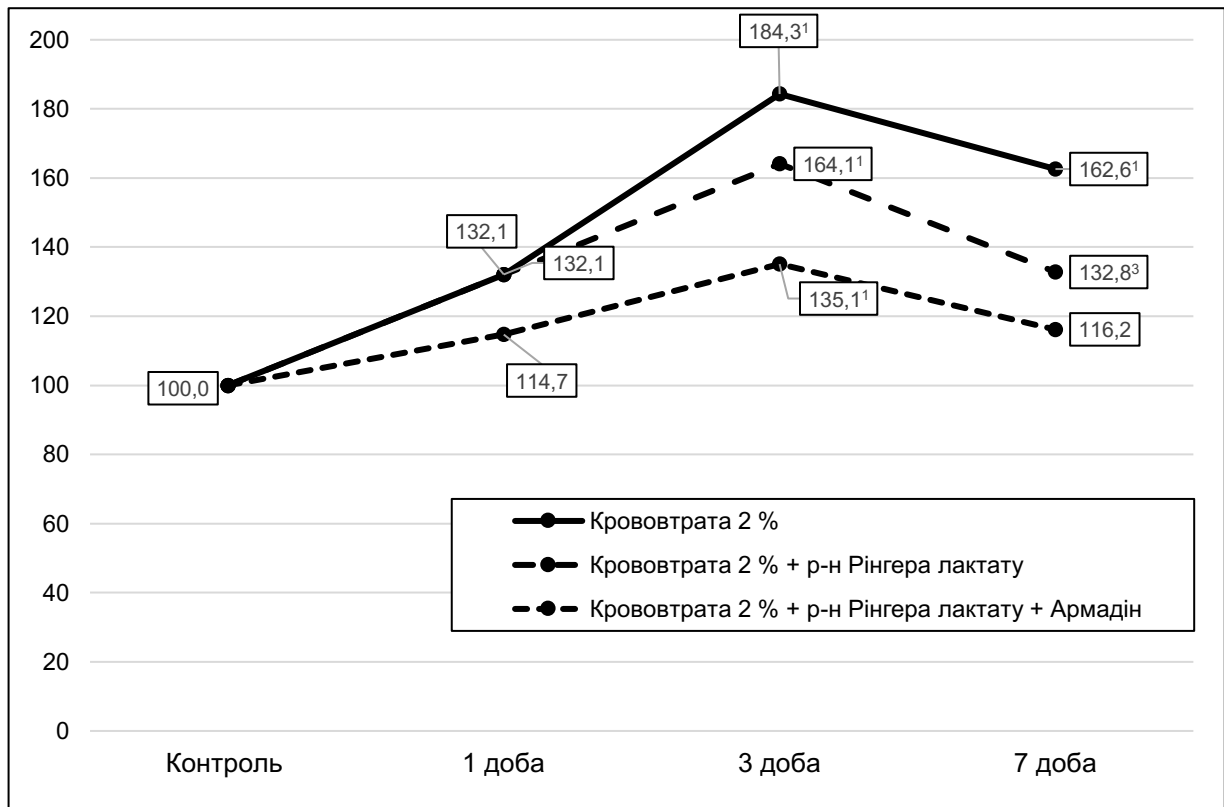


Рисунок 4.16 – Динаміка вмісту MCM_{254} у бронхоальвеолярному змиві (у відсотках до рівня контрольної групи) після гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси щура та їх корекція розчином Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом

Порівняно зі щурами без корекції вміст фракції MCM_{254} у БАЗ був статистично вірогідно меншим через 3 і 7 діб.

Застосування з корегувальною метою розчину Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом у щурів з гострою крововтратою в кількості 2 % від маси щура порівняно з контрольними щурами викликало більший вміст фракції MCM_{254} у БАЗ лише через 3 доби експерименту (на 35,1 %, $p < 0,05$). В цей термін показник досягав максимальної величини й був на 17,6 % більшим, ніж через 1 добу спостереження ($p < 0,05$). На такому ж рівні показник залишався й до 7 доби ($p > 0,05$).

Порівняно зі щурами без корекції вміст фракції MCM_{254} у БАЗ у всі терміни спостереження був статистично вірогідно меншим: відповідно на 13,0, 26,7 та

28,6 % ($p_{1-3}<0,05$). Слід зауважити, що в цій дослідній групі показник через 1 і 7 діб істотно не відрізнявся від рівня контрольної групи ($p<0,05$).

Порівняння дослідних груп 2 і 3, в яких застосовували різні способи інфузійної терапії показало, що у всі терміни спостереження вміст у БАЗ фракції МСМ₂₅₄ був меншим після застосування комплексної інфузійної терапії (дослідна група 3), порівняно з монотерапією розчином Рінгера лактату (дослідна група 2), проте результат виявився статистично значущим лише через 3 доби експерименту – на 26,7 %, $p_{2-3}<0,05$).

Уведення з корегувальною метою розчину Рінгера лактату у щурів з гострою крововтратою в кількості 2 % від маси щура порівняно з контролем через 1 добу супроводжувалося нормалізацією вмісту в БАЗ фракції МСМ₂₈₀ ($p>0,05$) (табл. 4.17, рис. 4.17), проте через 3 і 7 діб величина досліджуваного показника була істотно більшою (відповідно на 39,8 та 56,5 %, $p<0,05$). Порівняно зі щурами з аналогічною крововтратою без корекції вміст у БАЗ фракції МСМ₂₈₀ за умов застосування розчину Рінгера лактату лише через 7 діб ставав статистично вірогідно меншим (на 12,7 %, $p_{1-2}<0,05$).

Таблиця 4.17 – Вміст МСМ₂₈₀ у бронхоальвеолярному змиві (ум.од.) після гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси щура та їх корекція розчином Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній кuartилі)

Дослідна група	Термін після гострої крововтрати		
	1 доба	3 доби	7 діб
1	2	3	4
Контроль = 0,246 (0,232; 0,258) (n= 6)			
Дослідна група 1 Крововтрата 2 % від маси щура	0,290* (0,275; 0,327) (n= 8)	0,368* (0,339; 0,379) (n= 6)	0,441* (0,433; 0,462) (n= 6)

Продовження таблиці 4.17

1	2	3	4
Дослідна група 2 Крововтрата 2 % від маси щура + розчин Рінгера лактату	0,280 (0,262; 0,288) (n= 9)	0,344* (0,322; 0,380) (n= 8)	0,385* (0,372; 0,400) (n= 8)
Дослідна група 3 Крововтрата 2 % від маси щура + розчин Рінгера лактату + 2-етил-6-метил-3-гідрокси-піридину сукцинат	0,278 (0,256; 0,308) (n= 10)	0,290* (0,268; 0,298) (n= 9)	0,322* (0,301; 0,334) (n= 9)
p ₁₋₂	>0,05	>0,05	<0,05
p ₁₋₃	>0,05	<0,05	<0,05
p ₂₋₃	>0,05	<0,05	<0,05

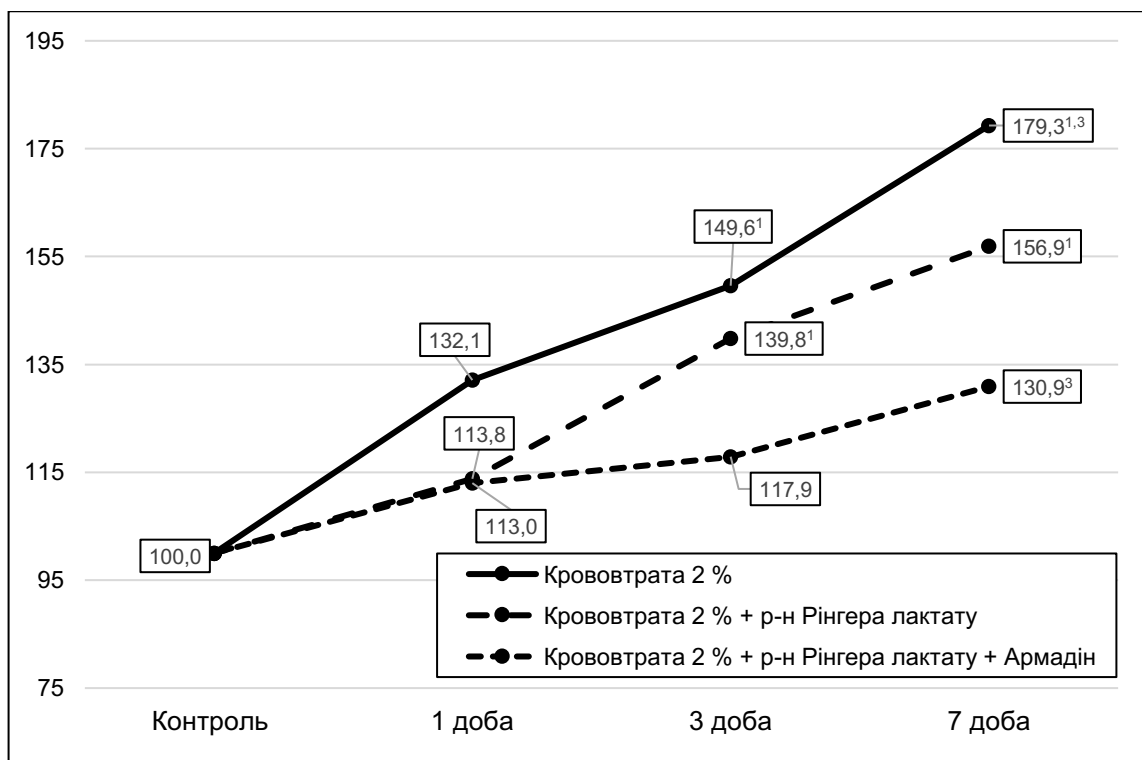


Рисунок 4.17 – Динаміка вмісту МСМ₂₈₀ у бронхоальвеолярному змиві (у відсотках до рівня контрольної групи) після гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси щура та їх корекція розчином Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом

У свою чергу застосування розчину Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом у щурів з гострою крововтратою в кількості 2 % від маси щура супроводжувалося більшим корегувальним ефектом. На тлі терапії вміст у БАЗ фракції МСМ₂₈₀ через 3 і 7 діб експерименту порівняно зі щурами без корекції ставав статистично вірогідно меншим: відповідно на 21,2 та 27,0 % ($p_{1-3}<0,05$). Важливо відмітити, що у ці ж терміни внаслідок комбінованої інфузійної терапії (дослідна група 4) показник ставав істотно меншим, порівняно із застосуванням монотерапії розчином Рінгера лактату (дослідна група 4) відповідно на 15,7 та 16,3 % ($p_{2-3}<0,05$). Незважаючи на виражений корегувальний ефект показник через 3 і 7 діб експерименту продовжував бути суттєво більшим, ніж у контролі ($p<0,05$).

Таким чином, застосування розчину Рінгера лактату у щурів з гострою крововтратою в кількості 2 % від маси щура порівняно зі щурами без корекції супроводжується статистично вірогідно меншим вмістом у сироватці крові ЦК через 1 і 3 доби експерименту, фракцій МСМ₂₅₄₋₂₈₀ сироватки крові – через 3 і 7 діб експерименту, а також вмісту фракції МСМ₂₅₄ у БАЗ – через 3 і 7 діб експерименту та фракції МСМ₂₈₀ БАЗ – через 7 діб експерименту.

Застосування розчину Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом у щурів з гострою крововтратою в кількості 2 % від маси щура порівняно зі щурами без корекції викликає статистично вірогідне зниження вмісту в сироватці крові ЦК через 1 і 3 доби експерименту, фракцій МСМ₂₅₄ – через 3 і 7 діб, фракції МСМ₂₈₀ – у всі терміни експерименту. В БАЗ за цих умов знижується вміст фракції МСМ₂₅₄ у всі терміни експерименту та вміст фракції МСМ₂₈₀ – через 3 і 7 діб.

Порівняння дослідних груп, яким застосовували різні методи інфузійної терапії, показує, що додаткове уведення 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату викликає статистично значуще зниження у сироватці крові вмісту ЦК, фракцій МСМ₂₅₄₋₂₈₀ через 7 діб експерименту, а також суттєве зменшення концентрації в БАЗ фракції МСМ₂₅₄ через 3 доби експерименту та фракції МСМ₂₈₀ – через 3 і 7 діб.

4.4 Динаміка показників легеневого набряку

Дослідження показали, що маса вологих легень (табл. 4.18, рис. 4.18) під впливом гострої крововтрати в кількості 2 % від маси щура на тлі застосування розчину Рінгера лактату у всі терміни експерименту була статистично вірогідно більшою, ніж у контролі (відповідно на 22,7, 51,8 та 50,0 %, $p < 0,05$).

Таблиця 4.18 – Маса вологих легень (г) після гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси щура та їх корекція розчином Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній квартилі)

Дослідна група	Термін після гострої крововтрати		
	1 доба	3 доби	7 діб
Контроль = 1,100 (1,080; 1,225) (n= 6)			
<i>Дослідна група 1</i> Крововтрата 2 % від маси щура	1,450* (1,365; 1,485) (n= 8)	2,170* (2,138; 2,180) (n= 6)	1,950* (1,895; 2,005) (n= 6)
<i>Дослідна група 2</i> Крововтрата 2 % від маси щура + розчин Рінгера лактату	1,350* (1,320; 1,360) (n= 9)	1,670* (1,600; 1,680) (n= 8)	1,650* (1,600; 1,670) (n= 8)
<i>Дослідна група 3</i> Крововтрата 2 % від маси щура + розчин Рінгера лактату + 2-етил-6-метил-3-гідрокси-піридину сукцинат	1,220 (1,185; 1,228) (n= 10)	1,370* (1,360; 1,400) (n= 9)	1,400* (1,380; 1,440) (n= 9)
p ₁₋₂	>0,05	<0,05	<0,05
p ₁₋₃	<0,05	<0,05	<0,05
p ₂₋₃	<0,05	<0,05	<0,05

В динаміці показник досягав максимальної величини через 3 доби експерименту, ставав на 23,7 % більшим, ніж через 1 добу ($p < 0,05$) й залишався на такому ж рівні до 7 доби ($p > 0,05$). Порівняно з дослідною групою без корекції, показник через 3 і 7 діб експерименту був статистично вірогідно меншим (відповідно на 22,0 та 15,4 %, $p_{1-2} < 0,05$).

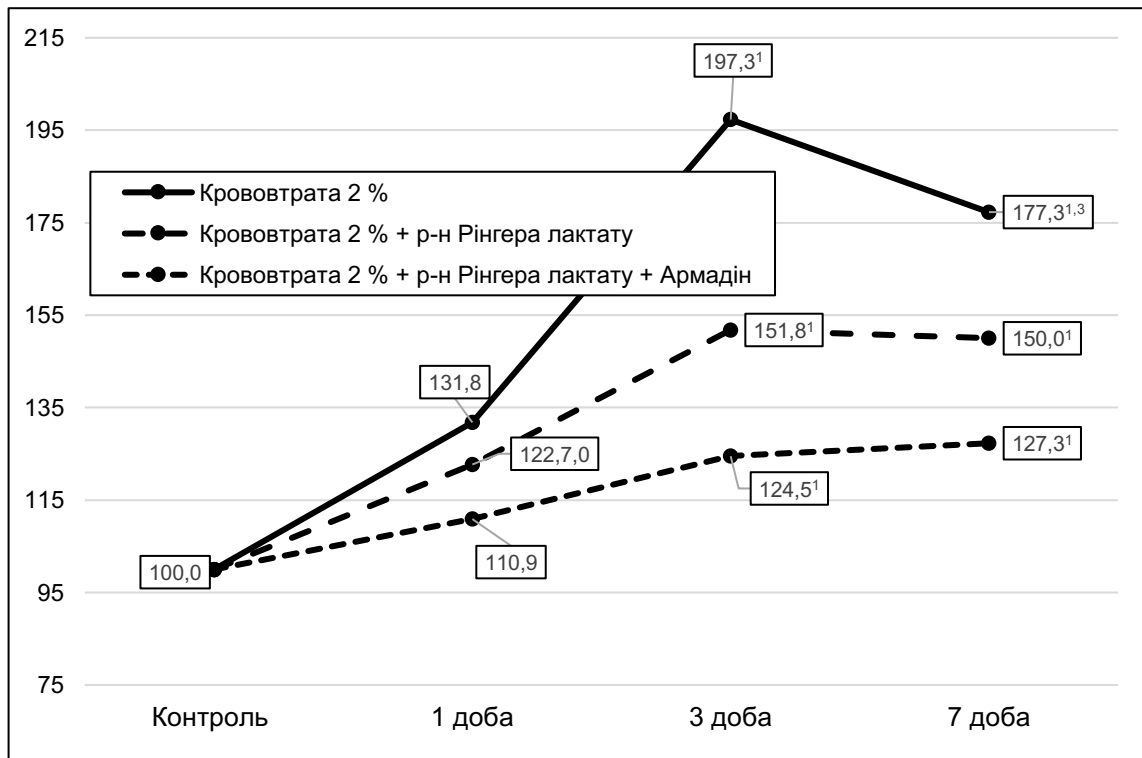


Рисунок 4.18 – Динаміка маси вологих легень (у відсотках до рівня контрольної групи) після гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси щура та їх корекція розчином Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом

Застосування розчину Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом супроводжувалося суттєво вищою порівняно з контролем масою вологих легень через 3 і 7 діб експерименту: відповідно на 24,5 та 27,3 %, $p < 0,05$). В динаміці показник зростав до 1 доби експерименту, ставав на 12,3 % більшим, ніж через 1 добу ($p < 0,05$) і залишався на такому ж рівні до 7 доби ($p > 0,05$). Порівняно з дослідною групою без корекції показник у всі терміни експерименту ставав статистично вірогідно меншим: через 1 добу – на 15,9 % ($p_{1-3} < 0,05$), через 3 доби – на 36,9 % ($p_{1-3} < 0,05$), через 7 діб – на 17,4 % ($p_{1-3} < 0,05$).

Порівняння з дослідною групою 2 показало, що додаткове уведення 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату супроводжувалося більшим зниженням маси вологих легень: через 1 добу – на 9,6 % ($p_{2-3} < 0,05$), через 3 доби – на 18,0 % ($p_{2-3} < 0,05$), через 7 діб – на 15,2 % ($p_{2-3} < 0,05$).

У свою чергу маса сухих легень теж на тлі гострої крововтрати в кількості

2 % від маси щура та застосування з метою корекції розчину Рінгера лактату (табл. 4.19, рис. 4.19) в усі терміни експерименту була статистично вірогідно більшою, ніж у контролі ($p < 0,05$).

Таблиця 4.19 – Маса сухих легень (г) після гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси щура та їх корекція розчином Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній квартилі)

Дослідна група	Термін після гострої крововтрати		
	1 доба	3 доби	7 діб
Контроль = 0,326 (0,315; 0,334) (n= 6)			
<i>Дослідна група 1</i> Крововтрата 2 % від маси щура	0,356* (0,344; 0,371) (n= 8)	0,458* (0,453; 0,473) (n= 6)	0,377* (0,354; 0,380) (n= 6)
<i>Дослідна група 2</i> Крововтрата 2 % від маси щура + розчин Рінгера лактату	0,348* (0,342; 0,350) (n= 9)	0,387* (0,384; 0,390) (n= 8)	0,366* (0,352; 0,367) (n= 8)
<i>Дослідна група 3</i> Крововтрата 2 % від маси щура + розчин Рінгера лактату + 2-етил-6-метил-3-гідрокси-піридину сукцинат	0,338 (0,336; 0,340) (n= 10)	0,354* (0,352; 0,356) (n= 9)	0,338 (0,335; 0,340) (n= 9)
p ₁₋₂	>0,05	<0,05	>0,05
p ₁₋₃	>0,05	<0,05	<0,05
p ₂₋₃	>0,05	<0,05	<0,05

В динаміці показник збільшувався до 3 доби експерименту, був на 11,2 % більшим, ніж через 1 добу експерименту ($p < 0,05$), а далі знижувався, не досягаючи контрольної групи ($p < 0,05$). Порівняно з групою щурів без корекції показник тільки через 3 доби експерименту ставав статистично вірогідно меншим – на 15,5 % ($p_{1-2} < 0,05$).

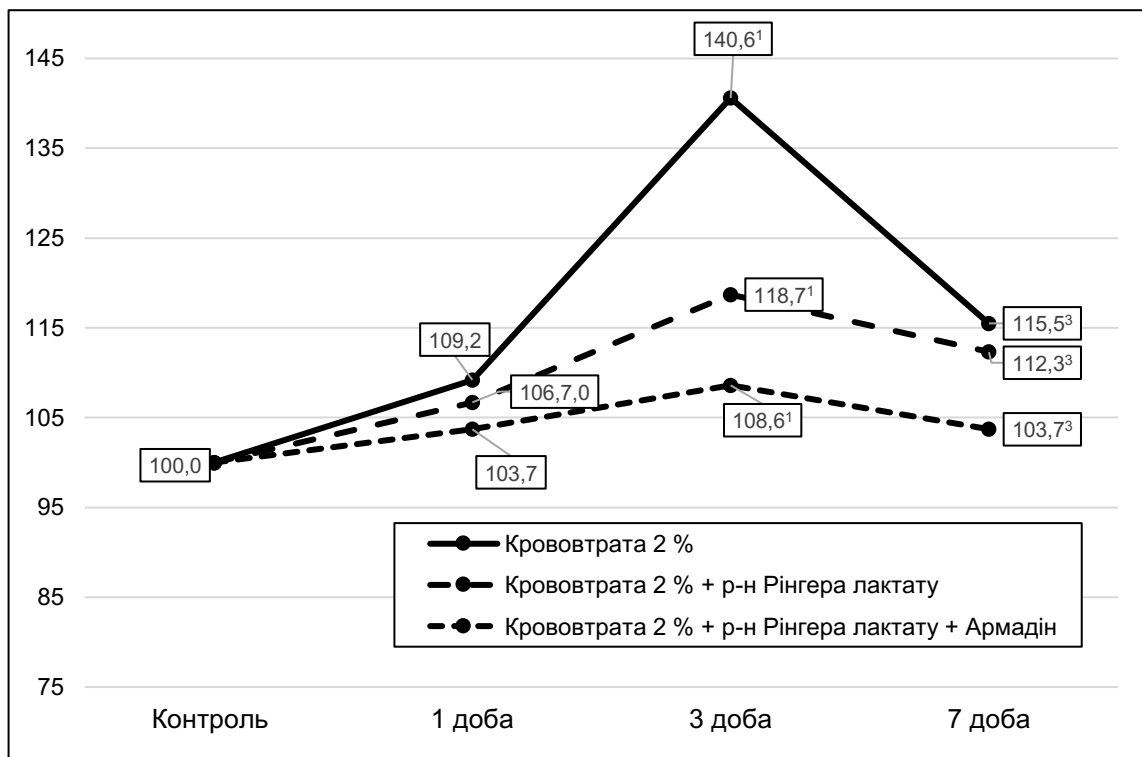


Рисунок 4.19 – Динаміка маси сухих легень (у відсотках до рівня контрольної групи) після гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси щура та їх корекція розчином Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом

При застосуванні з метою корекції розчину Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом теж в усі терміни спостереження порівняно з контролем відмічено істотно більшу масу сухих легень ($p < 0,05$). В динаміці показник зростав до 3 доби ($p < 0,05$ стосовно результату 1 доби спостереження), а далі знижувався й не досягав контрольної групи ($p > 0,05$). Порівняно з групою щурів без корекції в цій дослідній групі показник через 3 і 7 діб експерименту ставав статистично вірогідно меншим: відповідно на 22,7 та 10,3 % ($p_{1-3} < 0,05$). Аналогічно в ці терміни показник виявився істотно меншим порівняно з групою, в якій з метою корекції застосовували лише розчин Рінгера лактату ($p_{2-3} < 0,05$).

Застосування з метою корекції розчину Рінгера лактату у співвідношенні 1:1 до об'єму гострої крововтрати у щурів з гострою крововтратою в кількості 2 % від маси щура в динаміці експерименту супроводжувалося теж зростанням

індексу набряку легень (табл. 4.20, рис. 4.20): через 1 добу – 20,1 %, через 3 доби – на 49,3 %, через 7 діб – на 47,5 % ($p < 0,05$ у всі терміни спостереження).

Таблиця 4.20 – Індекс набряку легеневої тканини (%) після гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси щура та їх корекція розчином Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній кuartилі)

Дослідна група	Термін після гострої крововтрати		
	1 доба	3 доби	7 діб
Контроль = 0,647 (0,638; 0,689) (n= 6)			
<i>Дослідна група 1</i> Крововтрата 2 % від маси щура	0,823* (0,788; 0,862) (n= 8)	1,271* (1,203; 1,348) (n= 6)	1,099* (1,053; 1,171) (n= 6)
<i>Дослідна група 2</i> Крововтрата 2 % від маси щура + розчин Рінгера лактату	0,777* (0,766; 0,788) (n= 9)	0,966* (0,954; 0,971) (n= 8)	0,954* (0,917; 0,971) (n= 8)
<i>Дослідна група 3</i> Крововтрата 2 % від маси щура + розчин Рінгера лактату + 2-етил-6-метил-3-гідрокси-піридину сукцинат	0,722* (0,699; 0,735) (n= 10)	0,806* (0,771; 0,811) (n= 9)	0,800* (0,778; 0,861) (n= 9)
p ₁₋₂	>0,05	<0,05	<0,05
p ₁₋₃	<0,05	<0,05	<0,05
p ₂₋₃	<0,05	<0,05	<0,05

Як видно з табл. 4.20, показник досягав свого максимуму через 3 доби (ставав на 24,3 % більшим, $p < 0,05$) і залишався на такому ж рівні до 7 доби експерименту ($p > 0,05$). Порівняно з аналогічною дослідною групою без корекції, застосування розчину Рінгера лактату з 3 доби експерименту призводило до статистично значущого зниження індексу набряку легень відповідно на 24,0 та 13,2 % ($p_{2-3} < 0,05$).

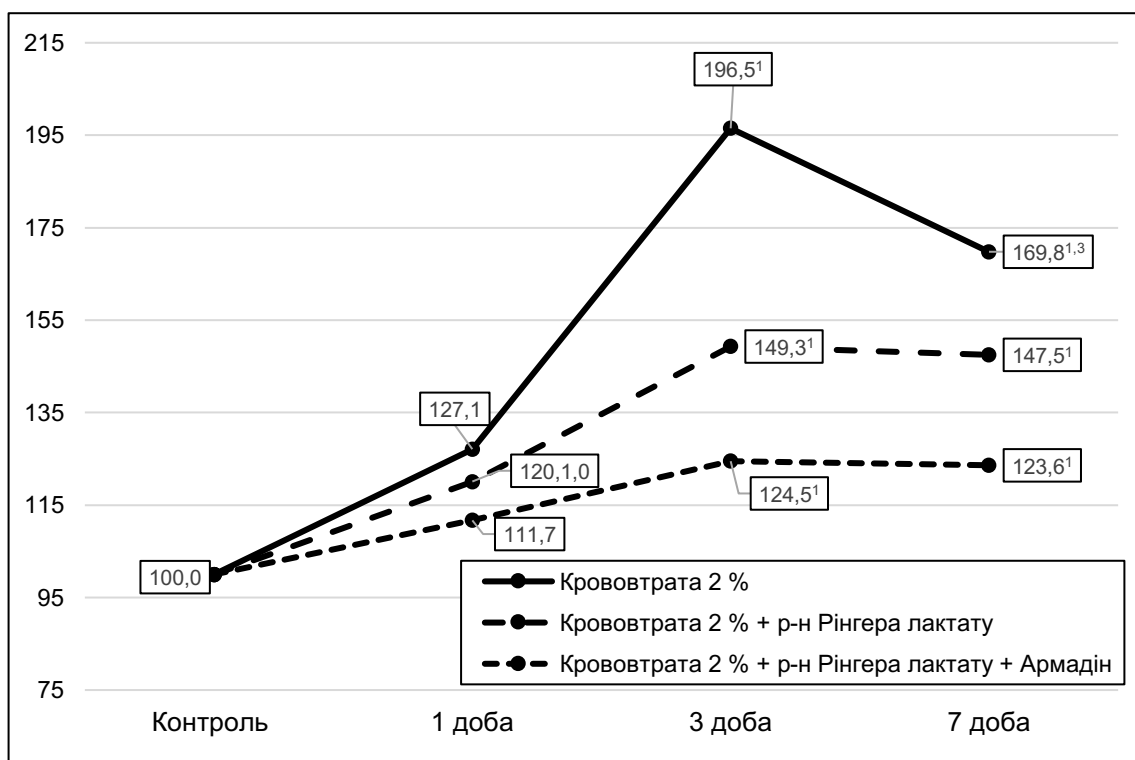


Рисунок 4.20 – Динаміка індексу набряку легеневої тканини (у відсотках до рівня контрольної групи) після гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси щура та їх корекція розчином Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом

За умов застосування з метою корекції щурам з гострою крововтратою в кількості 2 % від маси щура розчину Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом динаміка індексу набряку легень була аналогічною. Показник через 1 добу експерименту порівняно з контролем зростав (на 11,7 %, $p < 0,05$), до 3 доби досягав свого максимуму (на 24,5 %, $p < 0,05$) й до 7 доби залишався на такому ж рівні ($p > 0,05$). Слід зазначити, що через 3 і 7 діб показник статистично вірогідно був більшим порівняно з результатом 1 доби експерименту (відповідно на 11,6 та 10,8 %, $p < 0,05$).

Разом з тим, порівняно з дослідною групою 2, в якій корекцію гострої крововтрати в кількості 2 % від маси щура не проводили, у дослідній групі 4 індекс набряку легень у всі терміни спостереження виявився статистично вірогідно меншим (відповідно на 12,3, 36,6 та 27,2 %, $p_{2-4} < 0,05$). Порівняно з дослідною групою 3, в якій з метою корекції застосовували лише розчин Рінгера лактату, у дослідній групі 4 індекс набряку легень починаючи з 3 доби

посттравматичного періоду був істотно менший: відповідно на 16,6 та 16,1 %, $p_{3-4} < 0,05$).

Дослідження рівня легеневого ексудату (табл. 4.21, рис. 4.21) показало, що під впливом розчину Рінгера лактату у щурів з гострою крововтратою в кількості 2 % від маси щура показник порівняно з контролем через 3 і 7 діб експерименту був статистично вірогідно більшим (відповідно на 16,1 та 10,1 %, $p < 0,05$). В динаміці показник досягав максимальної величини через 3 доби ($p < 0,05$ порівняно з результатом 1 доби) й залишався на такому ж рівні до 7 доби експерименту ($p > 0,05$). Порівняно з результатом дослідної групи щурів без корекції показник ставав статистично вірогідно меншим тільки через 3 доби (на 19,0 %, $p_{1-2} < 0,05$).

Таблиця 4.21 – Рівень легеневого ексудату (%) після гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси щура та їх корекція розчином Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній квартилі)

Дослідна група	Термін після гострої крововтрати		
	1 доба	3 доби	7 діб
Контроль = 0,191 (0,188; 0,194) (n= 6)			
<i>Дослідна група 1</i> Крововтрата 2 % від маси щура	0,210* (0,197; 0,213) (n= 8)	0,274* (0,264; 0,284) (n= 6)	0,216* (0,203; 0,219) (n= 6)
<i>Дослідна група 2</i> Крововтрата 2 % від маси щура + розчин Рінгера лактату	0,200 (0,194; 0,207) (n= 9)	0,222* (0,218; 0,230) (n= 8)	0,210* (0,203; 0,216) (n= 8)
<i>Дослідна група 3</i> Крововтрата 2 % від маси щура + розчин Рінгера лактату + 2-етил-6-метил-3-гідрокси-піридину сукцинат	0,203 (0,194; 0,208) (n= 10)	0,203 (0,200; 0,209) (n= 9)	0,197 (0,190; 0,199) (n= 9)
p_{1-2}	$>0,05$	$<0,05$	$>0,05$
p_{1-3}	$>0,05$	$<0,05$	$<0,05$
p_{2-3}	$>0,05$	$<0,05$	$>0,05$

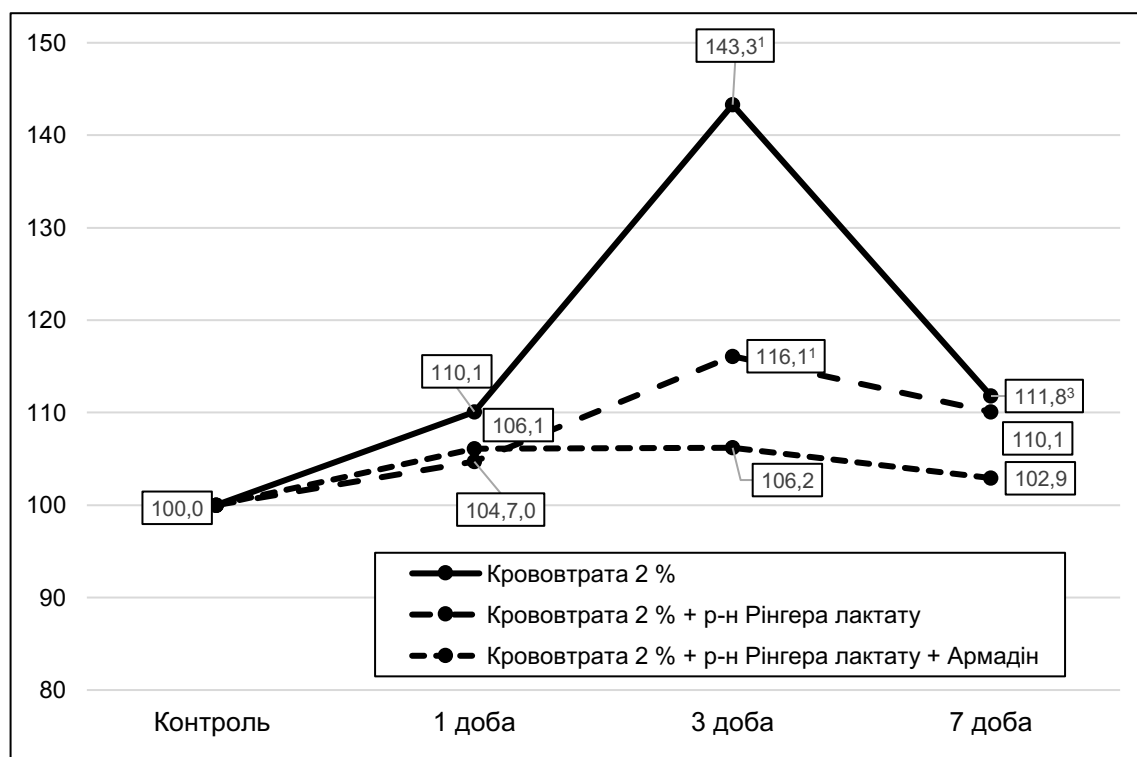


Рисунок 4.21 – Динаміка рівня легеневого ексудату (у відсотках до рівня контрольної групи) після гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси щура та їх корекція розчином Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом

Після застосування з корегувальною метою розчину Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом у щурів з гострою крововтратою в кількості 2 % від маси щура рівень легеневого ексудату порівняно з контролем суттєво не відрізнявся у всі терміни спостереження ($p > 0,05$).

Порівняно з дослідною групою 1, показник через 3 і 7 діб був істотно меншим (відповідно на 25,9 та 8,8 %, $p_{1-3} < 0,05$). Порівняно з дослідною групою 2 показник був статистично вірогідно меншим лише через 3 доби – на 8,6 % ($p_{2-3} < 0,05$).

Водночас вміст води у легенях (табл. 4.22, рис. 4.22) під впливом розчину Рінгера лактату у щурів з гострою крововтратою в кількості 2 % від маси щура у всі терміни експерименту був статистично вірогідно більшим, ніж у контролі ($p < 0,05$). В динаміці показник зростав з 1 до 7 діб експерименту. Порівняно з

дослідною групою щурів без корекції вміст води в легенях через 3 і 7 діб ставав меншим ($p < 0,05$).

Таблиця 4.22 – Вміст води у легенях (%) після гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси щура та їх корекція розчином Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній квартилі)

Дослідна група	Термін після гострої крововтрати		
	1 доба	3 доби	7 діб
Контроль = 70,40 (69,58; 72,32) (n= 6)			
<i>Дослідна група 1</i> Крововтрата 2 % від маси щура	75,20* (73,92; 75,65) (n= 8)	78,76* (78,31; 79,06) (n= 6)	81,05* (80,41; 81,52) (n= 6)
<i>Дослідна група 2</i> Крововтрата 2 % від маси щура + розчин Рінгера лактату	74,22* (73,69; 74,45) (n= 9)	76,77* (75,63; 77,02) (n= 8)	77,95* (77,81; 78,67) (n= 8)
<i>Дослідна група 3</i> Крововтрата 2 % від маси щура + розчин Рінгера лактату + 2-етил-6-метил-3-гідрокси-піридину сукцинат	72,36 (71,50; 72,71) (n= 10)	74,16* (73,28; 75,00) (n= 9)	76,34* (75,07; 76,69) (n= 9)
p ₁₋₂	>0,05	<0,05	<0,05
p ₁₋₃	<0,05	<0,05	<0,05
p ₂₋₃	<0,05	>0,05	<0,05

Застосування з метою корекції комбінації розчину Рінгера лактату та 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату викликало нормалізацію показника через 1 добу експерименту, проте через 3 і 7 діб показник продовжував залишатися істотно більшим, ніж у контролі ($p < 0,05$).

Порівняно з дослідною групою без корекції, у дослідній групі 3 показник у всі терміни експерименту був статистично вірогідно меншим ($p_{1-3} < 0,05$). Порівняно з дослідною групою 2, в якій з метою корекції застосовували лише

розчин Рінгера лактату, вміст води в легенях виявився меншим через 1 та 7 діб, в той час як через 3 доби статистично вірогідно не відрізнявся ($p > 0,05$).

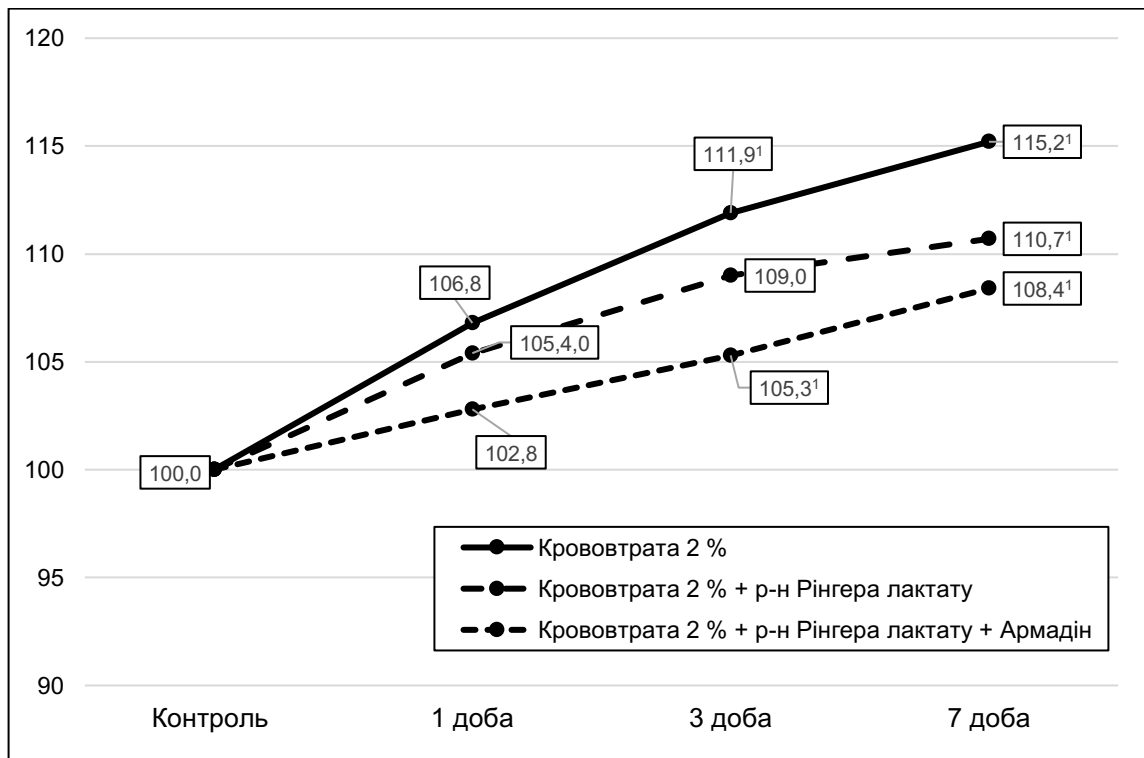


Рисунок 4.22 – Динаміка вмісту води у легенях (у відсотках до рівня контрольної групи) після гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси щура та їх корекція розчином Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом

Співвідношення маси вологої до маси сухої легені (табл. 4.23, рис. 4.23) на тлі застосування розчину Рінгера лактату у щурів з гострою крововтратою в кількості 2 % від маси щура у всі терміни експерименту виявилось істотно більшим порівняно з контрольною групою (відповідно на 14,8, 27,3 та 34,2 %, $p < 0,05$). В динаміці показник зростав з 1 до 7 діб і через 7 діб суттєво перевищував результат попередніх термінів спостереження (відповідно на 10,8 та 17,0 %, $p < 0,05$). Порівняно з дослідною групою 1. показник через 3 і 7 діб виявився статистично вірогідно меншим (відповідно на 8,7 та 14,0 %, $p_{1-2} < 0,05$).

Таблиця 4.23 – Співвідношення маси вологої до маси сухої легені після гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси щура та їх корекція розчином Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній кuartилі)

Дослідна група	Термін після гострої крововтрати		
	1 доба	3 доби	7 діб
Контроль = 3,38 (3,29; 3,62) (n= 6)			
<i>Дослідна група 1</i> Крововтрата 2 % від маси щура	4,03* (3,84; 4,11) (n= 8)	4,71* (4,61; 4,78) (n= 6)	5,28* (5,11; 5,41) (n= 6)
<i>Дослідна група 2</i> Крововтрата 2 % від маси щура + розчин Рінгера лактату	3,88* (3,80; 3,91) (n= 9)	4,30* (4,10; 4,35) (n= 8)	4,54* (4,51; 4,69) (n= 8)
<i>Дослідна група 3</i> Крововтрата 2 % від маси щура + розчин Рінгера лактату + 2-етил-6-метил-3-гідрокси-піридину сукцинат	3,62 (3,51; 3,67) (n= 10)	3,87* (3,74; 4,00) (n= 9)	4,23* (4,01; 4,29) (n= 9)
p ₁₋₂	>0,05	<0,05	<0,05
p ₁₋₃	<0,05	<0,05	<0,05
p ₂₋₃	<0,05	<0,05	<0,05

Додаткове уведення разом з розчином Рінгера лактату 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату викликало нормалізацію досліджуваного показника через 1 добу експерименту ($p > 0,05$). Проте через 3 і 7 діб експерименту величина показника була істотно більшою, ніж у контролі (відповідно на 14,5 та 25,2 %, $p < 0,05$).

Порівняно з дослідною групою 1 (без корекції) співвідношення маси вологої до маси сухої легені у всі терміни експерименту було статистично вірогідно меншим: через 1 добу – на 10,2 % ($p_{1-3} < 0,05$), через 3 доби – на 17,8 % ($p_{1-3} < 0,05$), через 7 діб на 19,9 % ($p_{1-3} < 0,05$).

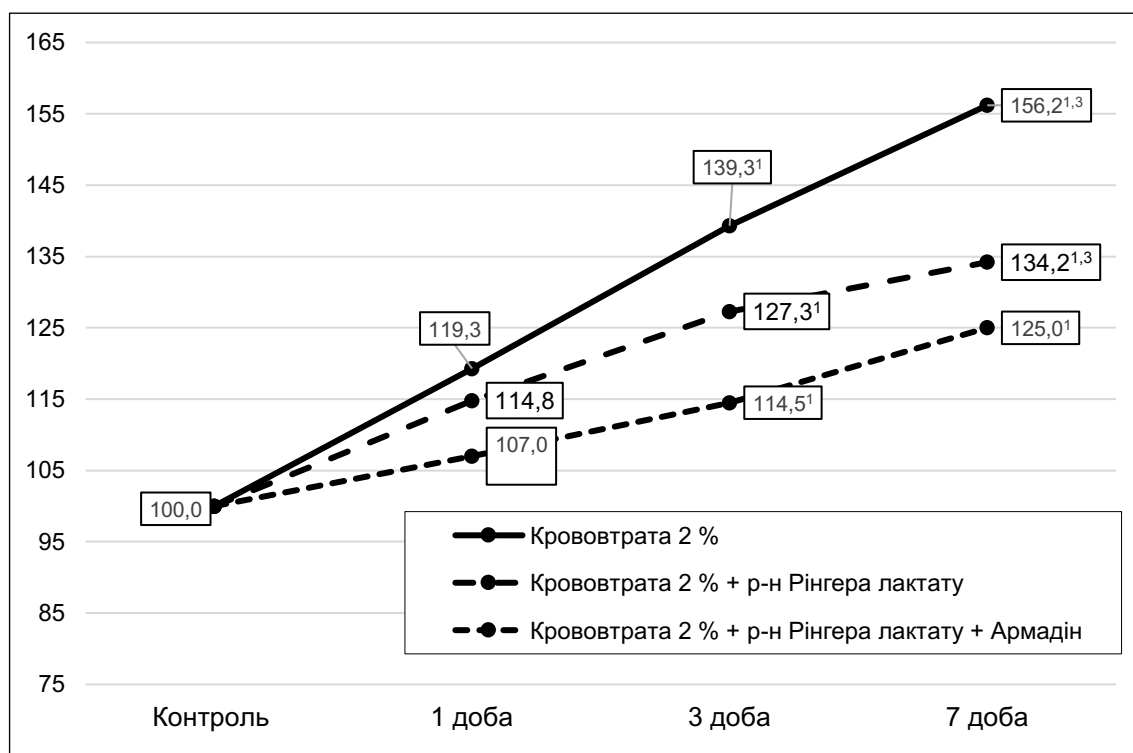


Рисунок 4.23 – Динаміка співвідношення маси вологої до маси сухої легені (у відсотках до рівня контрольної групи) після гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси щура та їх корекція розчином Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом

Порівняно з дослідною групою 2, в якій з метою корекції застосовували лише розчин Рінгера лактату, співвідношення маси вологої до маси сухої легені теж у всі терміни спостереження було істотно меншим ($p_{2-3} < 0,05$).

Таким чином, уведення щурам з гострою крововтратою в кількості 2 % від маси щура розчину Рінгера лактату порівняно з аналогічною групою щурів без корекції призводить до суттєвого зниження маси вологих і сухих легень, індексу набряку легень, рівня легеневого ексудату та вмісту води у легенях, а також співвідношення маси вологих легень до маси сухих легень через 3 і 7 діб експерименту. Аналогічно суттєво меншими стають ці показники й після застосування з метою корекції розчину Рінгера лактату в поєднанні з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом. Звертає на себе увагу той факт, що більшість показників суттєво знижуються вже через 1 добу експерименту.

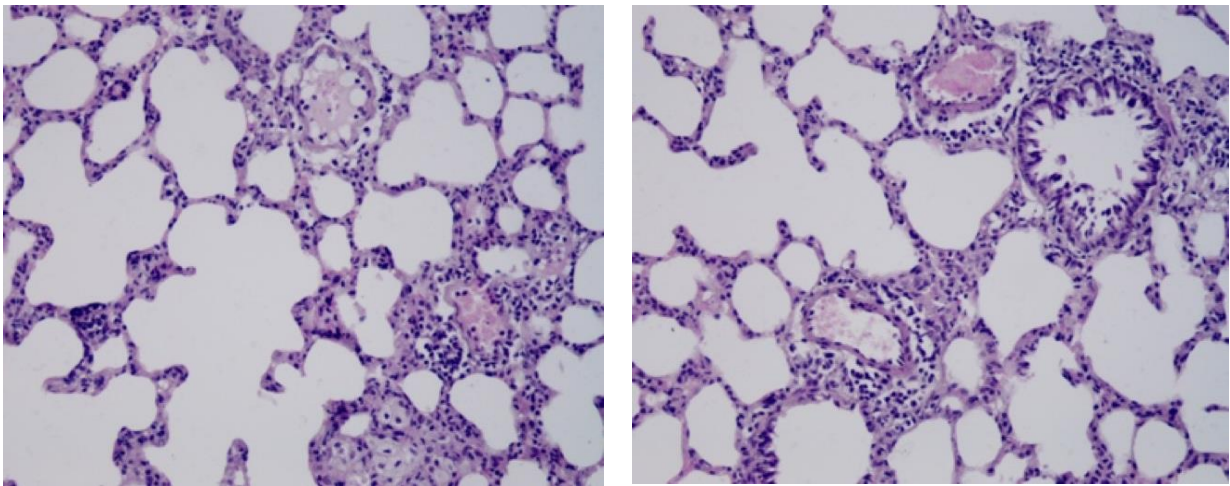
Порівняння дослідних груп 2 і 3 доводить, що додаткове уведення щурам з гострою крововтратою в кількості 2 % від маси щура крім розчину Рінгера лактату 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату викликає статистично значуще зниження маси вологих легень, індексу набряку та співвідношення маси вологих до маси сухих легень в усі терміни експерименту, зниження маси сухих легень через 3 і 7 діб експерименту, рівня легеневого ексудату – через 3 доби та вмісту води в легенях – через 1 і 7 діб.

4.5 Динаміка морфологічних змін легень

Через 7 діб після моделювання крововтрати в кількості 2 % від маси щура та корекції розчином Рінгера лактату в легенях спостерігали нерівномірне кровонаповнення судин. Просвіти окремих судин залишались розширеними та повнокровними. Периваскулярний набряк у переважної більшості полів зору не спостерігався. Строма міжальвеолярних перетинок залишалась дещо потовщеною через збільшення лімфо-гістіоцитарної інфільтрації, переважно навколо судин (рис. 4.24а). Прояви дистелектазів були мінімальними. Переважаюча більшість просвітів альвеол не містили білкового ексудату та клітинних елементів. В паренхімі візуалізувались незначні ділянки емфізематозного розширення. В дрібних бронхіолах спостерігались помірні спазми (рис. 4.24б). В незначній частині альвеолоцитів візуалізувались прояви білкової дистрофії.

Через 7 діб після моделювання крововтрати в кількості 2 % від маси щура та корекції розчином Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом в легенях тварин виявлено нерівномірне, проте збільшене кровонаповнення переважно венозного русла. В судинах середнього калібру візуалізувалась часткова сепарація еритроцитів. В стінках судин візуалізувалась вогнищева плазматична інфільтрація, яка потенціювала формування фібринових тромбів (рис. 4.25б). Переважна частина міжальвеолярних перетинок залишались потовщеними за рахунок клітинної

інфільтрації та незначного набряку, який поширювався переважно із периваскулярних просторів, що свідчило про наявність вогнищевих дистелектазів (рис. 4.25а). В бронхіолах спостерігалась дистонія із вогнищевими спазмами стінок, місцями із десквамацією епітелію (рис. 4.25б). Просвіти альвеол залишались дещо розширеними, що свідчить про вогнищеву емфізему, та переважно вільними від ексудату (рис. 4.25в). В епітеліоцитах візуалізувались помірні дистрофічні зміни.

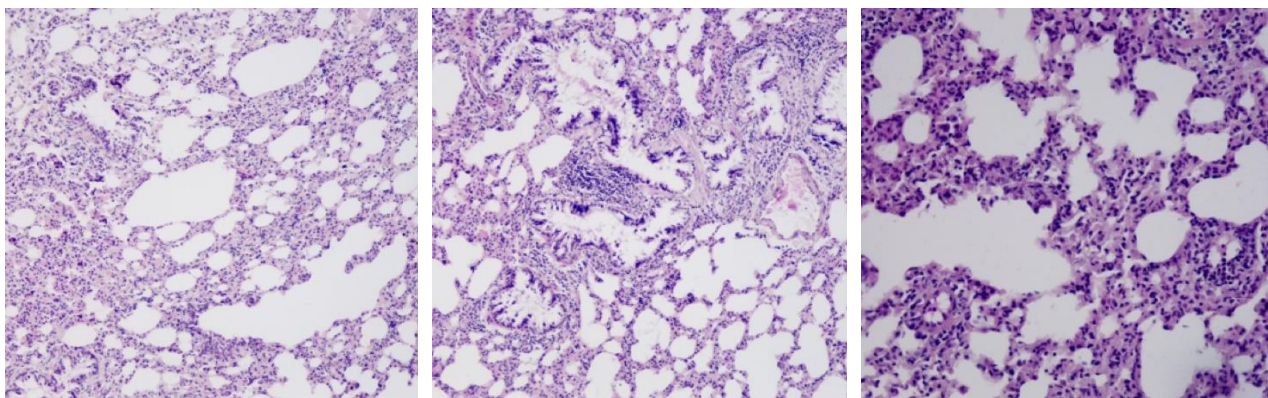


а)

б)

Рисунок 4.24 – Структура легені тварини через 7 діб після моделювання гострої крововтрати в кількості 2 % від маси щура та корекції розчином Рінгера лактату: а) периваскулярна вогнищева лімфо-гістіоцитарна інфільтрація, вогнища емфіземи; б) нерівномірне кровонаповнення судин, спазми дрібних бронхіол. Забарвлення гематоксилином та еозином. $\times 100$

Таким чином, застосування у щурів з гострою крововтратою в кількості 2 % від маси щура з метою корекції розчину Рінгера лактату зменшувало розвиток емфіземи, набряку легенів та наростання лімфо-гістіоцитарної інфільтрації стромы, особливо у тварин другої дослідної групи, що було більш вираженим після додаткового застосування 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату.



а)

б)

в)

Рисунок 4.25 – Структура легені тварини через 7 діб після моделювання крововтрати в кількості 2 % від маси тла та корекції розчином Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом: а) потовщення міжальвеолярних перетинок, вогнищеві дистелектази; б) дистонія та вогнищеві спазми бронхіол; в) вогнищева емфізема. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 100, 200$

На основі наведених у розділі 4 результатів можна сформулювати такі проміжні висновки:

1. Застосування з метою корекції розчину Рінгера лактату у щурів з гострою крововтратою в кількості 2 % від маси щура порівняно зі щурами без корекції через 3 і 7 діб експерименту сприяє суттєвому зниженню у легенях вмісту ДК, через 7 діб ТК, у всі терміни експерименту ТБК-активних продуктів ПОЛ та не впливає на рівень ДК і ТБК-активних продуктів ПОЛ, який визначали у БАЗ.

2. Уведення щурам з гострою крововтратою в кількості 2 % від маси щура з метою корекції розчину Рінгера лактату в комбінації 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом порівняно зі щурами без корекції через 3 і 7 діб експерименту супроводжується статистично вірогідним зниженням вмісту в легенях ТК, ДК, у всі терміни експерименту – ТБК-активних продуктів ПОЛ, а також вмісту ДК і ТБК-активних продуктів ПОЛ, визначених у БАЗ.

2. Порівняння ефективності впливу на показники ПОЛ легень і БАЗ різних методів інфузійної терапії дозволяє констатувати, що додаткове застосування

разом з розчином Рінгера лактату 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату в легенях викликає статистично значуще зниження вмісту ДК і ТК через 3 і 7 діб експерименту, ТБК-активних продуктів ПОЛ – в усі терміни спостереження; у БАЗ сприяє істотному зниженню ДК – через 7 діб експерименту ТБК-активних продуктів ПОЛ – через 3 і 7 діб.

3. Під впливом гострої крововтрати в кількості 2 % від маси щура застосування з метою корекції розчину Рінгера лактату порівняно із групою з аналогічною крововтратою без корекції супроводжується статистично вірогідно більшою СОД-, ГП- і ГР-активністю легень через 1 добу експерименту та меншою через 7 діб. За цих умов каталазна активність легень стає істотно меншою через 3 доби, величина АПІ легень зростає через 7 діб, вміст ВГ у легенях більший через 3 і 7 діб експерименту. Водночас вміст ЦП у сироватці крові за цих умов через 3 доби стає меншим.

4. За умов гострої крововтрати в кількості 2 % від маси щура застосування з метою корекції розчину Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом порівняно із групою з аналогічною крововтратою без корекції СОД- і ГП-активність легень суттєво більша у всі терміни експерименту, каталазна активність легень та величина АПІ легень більша через 1 і 7 діб експерименту. Величина ГР-активності легень під впливом корекції через 1 добу стала більшою, а через 7 діб – меншою порівняно порівняно зі щурами без корекції. За цих умов встановили також суттєво більший вміст у легенях ВГ через 3 і 7 діб експерименту та менший у ці терміни вміст ЦП у сироватці крові.

5. Порівняння дослідних груп 2 і 3 показує, що додаткове застосування 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату сприяє збільшенню в легенях СОД-активності у всі терміни експерименту, каталазної активності – через 1 і 7 доби, величини АПІ – через 3 і 7 діб, ВГ – через 7 діб. За цих умов суттєво не відрізняється між цими групами величина ГР-активності легень, в той час як через 7 діб меншою стає ГР-активність легень, через 3 і 7 діб – вміст ЦП у сироватці крові та практично не змінюється величина ГП-активності легень.

6. Застосування розчину Рінгера лактату у щурів з гострою крововтратою в кількості 2 % від маси щура порівняно зі щурами без корекції супроводжується статистично вірогідно меншим вмістом у сироватці крові ЦіК через 1 і 3 доби експерименту, фракцій МСМ₂₅₄₋₂₈₀ сироватки крові – через 3 і 7 діб експерименту, а також вмісту фракції МСМ₂₅₄ у БАЗ – через 3 і 7 діб експерименту та фракції МСМ₂₈₀ БАЗ – через 7 діб експерименту.

7. Застосування розчину Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом у щурів з гострою крововтратою в кількості 2 % від маси щура порівняно зі щурами без корекції викликає статистично вірогідне зниження вмісту в сироватці крові ЦіК через 1 і 3 доби експерименту, фракцій МСМ₂₅₄ – через 3 і 7 діб, фракції МСМ₂₈₀ – у всі терміни експерименту. В БАЗ за цих умов знижується вміст фракції МСМ₂₅₄ у всі терміни експерименту та вміст фракції МСМ₂₈₀ – через 3 і 7 діб.

8. Порівняння дослідних груп, яким застосовували різні методи інфузійної терапії, показує, що додаткове уведення 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату викликає статистично значуще зниження у сироватці крові вмісту ЦіК, фракцій МСМ₂₅₄₋₂₈₀ через 7 діб експерименту, а також суттєве зменшення концентрації в БАЗ фракції МСМ₂₅₄ через 3 доби експерименту та фракції МСМ₂₈₀ – через 3 і 7 діб.

9. Уведення щурам з гострою крововтратою в кількості 2 % від маси щура розчину Рінгера лактату порівняно з аналогічною групою щурів без корекції призводить до суттєвого зниження маси вологих і сухих легень, індексу набряку легень, рівня легеневого ексудату та вмісту води у легенях, а також співвідношення маси вологих легень до маси сухих легень через 3 і 7 діб експерименту. Аналогічно суттєво меншими стають ці показники й після застосування з метою корекції розчину Рінгера лактату в поєднанні з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом. Звертає на себе увагу той факт, що більшість показників суттєво знижуються вже через 1 добу експерименту.

10. Порівняння дослідних груп 2 і 3 доводить, що додаткове уведення щурам з гострою крововтратою в кількості 2 % від маси щура крім розчину

Рінгера лактату 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату викликає статистично значуще зниження маси вологих легень, індексу набряку та співвідношення маси вологих до маси сухих легень в усі терміни експерименту, зниження маси сухих легень через 3 і 7 діб експерименту, рівня легеневого ексудату – через 3 доби та вмісту води в легенях – через 1 і 7 діб.

11. Застосування у щурів з гострою крововтратою в кількості 2 % від маси щура з метою корекції розчину Рінгера лактату зменшувало розвиток емфіземи, набряку легень та наростання лімфо-гістіоцитарної інфільтрації строми, особливо у тварин другої дослідної групи, що було більш вираженим після додаткового застосування 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату.

Наведені в розділі результати опубліковані в наукових працях автора [208-212].

РОЗДІЛ 5

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

В сучасних умовах на тлі епідемії травматизму гостра крововтрата належить до основних причин смерті поранених і постраждалих. З них понад 25 % можна було б врятувати в разі своєчасного надання домедичної допомоги на догоспітальному етапі [1, 2].

В ході надання екстреної медичної допомоги на місці події, на етапі транспортування до лікувального закладу та на ранньому госпітальному етапі розроблені різні стратегії інтенсивної терапії травмованих з гострою крововтратою, проте навіть якщо постраждалого виводять з гіповолемічного шоку це не гарантує його виживання в найближчій перспективі [213]. Все це спонукає до поглибленого вивчення патогенезу гострої крововтрати, зокрема розвитку системних порушень, які призводять до поліорганного ураження, та пошуку засобів їх профілактики і корекції.

На сьогодні встановлено, що гіпоперфузія тканин та органів, яка зумовлює гіпоксію, сприяє перебудові метаболізму на анаеробний режим з одночасною генерацією АФО. Наслідком їх прямого впливу є деградація клітинних мембран завдяки вільнорадикальному окисненню ліпідів і білків клітинних мембран з втратою їх функцій і формуванням синдрому поліорганної дисфункції і недостатності [214, 215].

У зв'язку з цим, в механізмах гострої крововтрати останніми роками приділяють значну увагу активізації процесів вільнорадикального окиснення як одного з пускових чинників лавиноподібного каскаду реакцій, що призводить до вторинного поліорганного ураження, яке в пізній період становить основну загрозу для виживання постраждалих [18].

Легені належать до чутливих органів-мішеней при гострій крововтраті. Ключовою реакцією легень на гостру крововтрату є компенсаторне посилення вентиляції з одночасним розвитком їх набряку за рахунок ураження мембран

аеро-гематичного бар'єру [15]. Однак закономірності формування ураження легень за умов гострої крововтрати різної тяжкості та вплив інфузійної терапії з використанням антиоксидантів практично не вивчені, що спонукало нас до проведення даного дослідження.

Тому метою нашої роботи було: з'ясувати особливості розвитку ураження легень за умов гострої крововтрати в кількості 1 і 2 % від маси щура та оцінити ефективність корекції виявлених порушень з використанням засобів інфузійної терапії.

На першому етапі ми вирішили визначити показники процесів ліпідної пероксидації в легенях та бронхоальвеолярному змиві через 1, 3 і 7 діб після гострої крововтрати в кількості 1 і 2 % від маси щура. Досліджували вміст первинних продуктів ПОЛ – ДК та вторинних – ТБК-активних продуктів. Слід зазначити, що вміст ТБК-активних продуктів як критерій інтенсивності ПОЛ володіє високим ступенем доказовості щодо діагностики активності вільнорадикального окиснення ліпідів [190].

Дослідження показали, що під впливом гострої крововтрати в кількості 1 % від маси щура в легенях порівняно з контролем відмічали посилення процесів ліпідної пероксидації, що встановили на основі суттєвого збільшення вмісту ДК та ТБК-активних продуктів ПОЛ. Вміст ДК у легенях статистично вірогідно перевищував контроль через 3 і 7 діб експерименту, вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ – у всі терміни. В динаміці показники поступово зростали з 1 до 7 діб й за величинами вмісту ДК і ТБК-активних продуктів ПОЛ через 7 діб експерименту відмінності ставали статистично значущими порівняно з усіма попередніми термінами спостереження.

Отже 1 % крововтрата протягом 7 діб супроводжується наростанням активності ліпопероксидації в паренхімі легень. Причиною цього є, насамперед гіпоперфузія легень. Крововтрата в кількості 1 % від маси щура в середньому становить близько 15 % ОЦК. За даними [24-26] така крововтрата повинна повністю компенсуватися ендогенними саногенними механізмами: відновлення ОЦК за рахунок надходження інтенстиціальної рідини, виходу крові з

кров'яного депо, перерозподілу крові до життєво важливих органів, а також посилення транспорту води і натрію в ниркових каналцях [3] та ін. Однак, у наших експериментах крововтрата тривала 1-2 хв, тому, цілком ймовірно, що поповнення кровоносного русла рідиною за описаними вище механізмами за такий короткий проміжок часу не встигав спрацювати.

Падіння артеріального тиску та зменшення кисню у крові спричиняє активацію симпатико-адреналової системи через подразнення баро- і хеморецепторів дуги аорти та синокаротидного синуса [3, 26]. За цих умов першочерговим компенсаторним механізмом є посилення частоти серцевих скорочень для стабілізації хвилинного об'єму кровотоку, що відмічають у клінічних умовах за гострої крововтрати в кількості 15 % ОЦК. Одночасно викид адреналіну посилює обмінні процеси, які в гострий період навіть на тлі прискореного кровотоку, очевидно, не забезпечують оптимальну доставку кисню до тканин легень. Це спричиняє гіпоксію в легеневій паренхімі, стимулює утворення АФО, кінцевим наслідком чого є пероксидація ліпідів клітинних мембран.

Інший механізм посилення ПОЛ у легенях – це активація лейкоцитів, які в зон міграції сприяють додатковому утворенню АФК. Крововтрата не можлива без пошкодження судини. Враховуючи, що у наших експериментах оперативним способом виконували доступ до стегнової вени, а далі її механічно розтинали з наступною самовільною кровотечею протягом 1-2 хв, можна припустити, що саме безпосереднє механічне пошкодження, коротка тривалість гострої крововтрати з раптовим кисневим боргом здатні активізувати лейкоцити з додатковою продукцією АФО. У роботах [109, 110] показано, що у легенях на тлі крововтрати в кількості 20 % від ОЦК накопичуються лейкоцити у стані генерації АФО, що дозволяє пояснити отриманий нами результат.

Далі – замикається «хибне» патологічне коло: АФО, які виділяють активовані лейкоцити і спрямовані на утилізацію патологічного чинника, одночасно впливають на аеро-гематичну мембрану з порушенням її проникності, зростанням набряку та зменшенням дихальної поверхні легень, що у свою чергу

поглиблює гіпоксемію та гіпоксію внутрішніх органів. Аналогічні порушення наведені у роботах інших авторів, які вивчали вплив на легені гострої крововтрати в кількості 20 % ОЦК, що приблизно становить 1,25 % від маси щура [112].

Важлива відмітити, що запуск процесів ПОЛ у легенях за умов гострої крововтрати в кількості 1 % від маси щура, який відбувся, очевидно, ще у гострому періоді, автокаталітично наростає до 7 доби експерименту, що в цілому є характерною ознакою вільнорадикальних процесів і одночасно свідчить про недостатність систем антиоксидантного захисту.

Гостра крововтрата в кількості 2 % від маси щура порівняно з контролем викликала теж поступове підвищення величин досліджуваних показників з 1 до 7 діб експерименту. Вміст ДК у легенях був статистично вірогідно більшим стосовно контрольної групи через 3 і 7 діб експерименту, в той час як вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ – у всі терміни експерименту. В динаміці через 7 діб показники досягали максимальної величини, яка суттєво перевищувала результати попередніх термінів спостереження.

Порівняння результатів впливу гострої крововтрати різної тяжкості на показник ПОЛ у легенях, дозволило констатувати, що гостра крововтрата в кількості 2 % від маси щура зумовлювала статистично вірогідно більший вміст ДК у легенях через 7 діб експерименту, в той час як вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ істотно перевищував групу порівняння у всі терміни. Отже, чим інтенсивніша крововтрата, тим більше настає посилення процесів ПОЛ.

Важливо відмітити, що збільшення продуктів ліпопероксидації відмічали й у БАЗ. У БАЗ динаміка досліджуваних показників ліпідної пероксидації носила коливальний характер. Характерною рисою гострої крововтрати в кількості 1 % від маси щура було суттєве підвищення вмісту ДК і ТБК-активних продуктів ПОЛ через 3 доби з наступним зниженням, яке за вмістом ДК досягало рівня контролю. Після моделювання гострої крововтрати в кількості 2 % від маси щура показники теж досягали максимуму через 3 доби, проте в подальшому не знижувалися, а залишалися на такому ж рівні до 7 доби. У цій групі вміст ДК у БАЗ був статистично

вірогідно більший порівняно з результатом гострої крововтрати в кількості 1 % від маси щура – через 3 і 7 діб експерименту, вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ – у всі терміни експерименту.

Отримані результати є додатковим підтвердженням активізації процесів ПОЛ у легенях під впливом гострої крововтрати, яке наростало з 1 до 7 доби і було залежним від тяжкості крововтрати. Наявність продуктів ПОЛ у БАЗ також свідчить про збільшення проникності мембран альвеолоцитів, що, очевидно, зумовлено вільнорадикальними процесами, які призводять до пероксидації ліпідів і білків клітинних мембран і є ознакою ГУЛ. Аналогічні порушення при моделюванні ГУЛ відмічали й інші автори [14].

На основі отриманих результатів був сформульований перший висновок: гостра крововтрата в ранній посттравматичний період зумовлює посилення процесів ліпідної пероксидації в легенях та бронхоальвеолярному змиві, яке порівняно з контролем наростає з 1 до 7 діб експерименту і супроводжується статистично вірогідним підвищенням концентрації первинних і вторинних продуктів. За умов гострої крововтрати в кількості 2 % від маси щура порівняно зі щурами з 1 % крововтратою відмічають збільшення вмісту дієнових кон'югатів через 7 діб експерименту (у легенях – на 34,1 %, $p < 0,05$; у бронхоальвеолярному змиві – на 17,9 %, $p < 0,05$), реагентів до тіобарбітурової кислоти у всі терміни спостереження: у легенях відповідно на 24,5, 21,7 та 37,8 % ($p < 0,05$), у бронхоальвеолярному змиві відповідно на 34,3, 36,3 та 88,8 % ($p < 0,05$).

Як відомо, посилення ПОЛ не можливе без зниження функціональної спроможності антиоксидантної системи. Тому другим завданням нашої роботи стало: дослідити динаміку показників ензимної та глутатіонової ланок антиоксидантного захисту в легенях за умов гострої крововтрати різної тяжкості.

Дослідження показали, що за умов моделювання гострої крововтрати в кількості 1 % від маси щура порівняно з контролем наставало поступове зростання СОД-активності легень з 1 до 7 діб експерименту. Відмічали коливальні порушення каталазної активності з періодом зростання понад

контрольний рівень через 1-3 доби і нормалізацією через 7 діб. Під впливом модельованої патології також виявили коливальні порушення показників глутатіонової антиоксидантної системи зі зниженням порівняно з контролем ГП- та ГР-активності легень через 1 добу та наступним статистично значущим підвищенням понад контроль через 7 діб. Під впливом модельованої патології через 3-7 діб у легенях поступово знижувався вміст ВГ. Відмічали коливальні порушення вмісту ЦП у сироватці крові зі зростанням до максимального рівня до 3 доби експерименту та наступним зниженням до 7 доби, яке не досягало рівня контролю.

Отже, в механізмі посилення ПОЛ у легенях за умов гострої крововтрати важливу роль відіграє зниження ензимів первинної ланки захисту від АФО – СОД-активності. Даний результат підтверджує припущення щодо механізму утворення АФО у легенях при 1 % гострій крововтраті. Завдяки швидкості крововтрати, розвитку короткочасної гіперперфузії та гіпоксії легень вмикаються механізми генерації АФО. Аналогічні результати наводять у роботах [115, 116]. Слід зауважити, що динаміка каталазної активності легень носила коливальний характер з періодом підвищення активності та періодом зниження до контрольних величин. Як свідчать дані літератури, подібні відхилення є характерною ознакою для каталазної активності, яка у звичайних умовах знаходиться у неактивному стані і при появі гідрогену пероксиду здатна нарощувати свою активність [116].

У свою чергу активність ферментів глутатіонової антипероксидазної системи легень у гострій період – через 1 добу після моделювання гострої крововтрати суттєво знижувалися. Зниження ГП-активності легень свідчило про суттєву затрату ферменту для нейтралізації гідрпероксидів завдяки каталізу реакції з відновленням глутатіоном, який переходить в окиснену форму. Зниження ГР-активності легень вказує на затрати фермента для каталізу реакції відновлення окисненого глутатіону.

Що стосується динаміки ЦП у сироватці крові на тлі гострої крововтрати в кількості 1 % від маси щура. ЦП відносять до основного антиоксиданта

сироватки крові, який завдяки його електрон-акцепторними властивостями нейтралізує супероксид аніон-радикал у вогнищі пошкодження, в якому нейтофіли і макрофаги генерують значну кількість АФО [216]. Маючи високу ферооксидазну активність церулоплазмін попереджує неферментативні реакції, наслідком яких є генерація активних форм кисню [217]. Крім цього, ЦП проявляє протизапальні властивості і тривало зростає за умов травми, гострих та хронічних запальних процесів під впливом цитокінів [218]. Тому його відносять до білків «гострої фази» і до маркерів оксидативного стресу [219].

Виходячи зі сказаного, можна припустити, що в гострий період (1-3 доби) зростання вмісту ЦП у сироватці крові у відповідь на гостру крововтрату в кількості 1 % є проявом захисної реакції організму як на оксидативний стрес, так і на розвиток системної реакції на запалення.

Аналіз динаміки показників антиоксидантної системи у відповідь на гостру крововтрату в кількості 2 % від маси щура показав, що до 7 доби експерименту порівняно з контролем так само відімчали істотне зростання СОД-активності легень, коливальні порушення каталазної активності з максимальним зростанням через 3 і нормалізацією через 7 діб експерименту, коливальні порушення ГП- та ГР-активності легень з періодом зниження порівняно з контролем через 1 добу на підвищенням понад контрольний рівень через 7 діб експерименту, поступове зниження в легенях вмісту ВГ та підвищення вмісту в сироватці крові ЦП з досягненням максимального рівня через 3 доби та зниженням, яке не досягало рівня контролю через 7 діб.

Як видно, вектор динаміки досліджуваних показників на тлі гострої крововтрати в кількості 2 % від маси щура був аналогічним, що й після гострої крововтрати в кількості 1 % від маси щура. Однак амплітуда порушень була іншою. Через 1 добу експерименту за умов 2 % гострої крововтрати порівняно з 1 % крововтратою суттєво меншими виявилися СОД- і каталазна активність легень, практично були однаковими ГР-активність та вміст ВГ легень, а також вміст ЦП в сироватці крові. У подальшому через 3 і 7 діб за умов 2 % крововтрати СОД- і каталазна активність, ГП- і ГР-активність легень ставали статистично

вірогідно більшими, в той час як вміст ВГ у легенях – зменшувався. Водночас у сироватці крові істотно більшим виявився вміст ЦП. Отже за умов 2 % крововтрати через 1 добу в гострий період настає виснаження ензимної ланки антиоксидантного захисту легень, що додатково підтверджує наведене вище припущення про те, що саме в гострий період у легенях виникають передумови для гіпоксії та генерації АФО. Проте у подальшому спрацьовують механізми компенсації які супроводжуються зростанням активності досліджуваних ензимів, у тому числі глутатіонової антиоксидантної системи, що викликає зниження вмісту ВГ – як субстрату їх антиоксидантної дії. У свою чергу зростання вмісту ЦП у сироватці крові свідчить про посилену експресію генів, які кодують синтез ЦП у печінці, що вказує на розвиток системної відповіді організму на запалення.

На основі отриманих результатів був сформульований другий висновок: за умов моделювання гострої крововтрати порівняно з контролем відмічають поступове зростання супероксиддисмутаазної активності легень з 1 до 7 діб експерименту, коливальні порушення каталазної активності легень та вмісту церулоплазміну в сироватці крові з періодом зростання через 1-3 доби та зниження через 7 діб, суттєве зменшення глутатіонпероксидазної та глутатіонредуктазної активності легень через 1 добу експерименту з наступним статистично значущим зростанням через 7 діб, поступове зниження до 7 доби вмісту в легенях відновленого глутатіону. За умов гострої крововтрати в кількості 2 % від маси щура порівняно з 1 % крововтратою виявили статистично вірогідно більші супероксидазну активність легень через 7 діб експерименту (на 57,5 %, $p < 0,05$), каталазну активність – через 3 доби (на 21,8 %, $p < 0,05$), вищий рівень глутатіопероксидазної та глутатіонредуктазної активності легень через 7 діб експерименту (відповідно на 32,2 і 46,9 %, $p < 0,05$), вміст церулоплазміну в сироватці крові через 3 і 7 діб експерименту (відповідно на 14,7 та 17,0 %, $p < 0,05$) та менший вміст відновленого глутатіону в легенях (відповідно на 18,6 та 34,9 %, $p < 0,05$).

Наслідком посилення процесів ПОЛ та зниження антиоксидантного

захисту є порушення мембранозалежних процесів, зокрема підвищення проникності клітинних мембран, порушення метаболізму з появою аномальних метаболітів [13]. Все це становить основу розвитку синдрому ендогенної інтоксикації. За цих умов посилюються імунні реакції, зокрема накопичуються комплекси антиген-антитіло як результат нейтралізації пошкоджених структур. Тому, наступним завданням нашої роботи стало: вивчити вплив модельованої патології на розвиток імунних реакцій та динаміку показників ендогенної інтоксикації сироватки крові та бронхоальвеолярного змиву.

Дослідження показали, що після моделювання гострої крововтрати в кількості 1 % від маси щура у сироватці крові суттєво збільшувався вміст ЦІК вже з 1 доби експерименту. В подальшому показник поступово знижувався і через 7 діб досягав рівня контролю. За цих умов до 3 доби у сироватці крові зростав вміст фракцій МСМ₂₅₄₋₂₈₀. Показники досягали максимальної величини через 3 доби і залишалися на такому ж рівні до 7 доби. Водночас відмічали накопичення фракцій МСМ у БАЗ, вміст яких у всі терміни посттравматичного періоду статистично вірогідно більший, ніж у контролі. Вміст у БАЗ фракції МСМ₂₅₄ до 3 доби зростав і в подальшому знижувався, не досягаючи рівня контролю. Вміст фракції МСМ₂₈₀ поступово наростав з 1 до 7 діб експерименту.

Отже, гостра крововтрата посилює антигенне навантаження на організм, результатом чого є накопичення ЦІК у сироватці крові. Показник досягав максимуму в гострий період – через 1 добу, коли, ймовірно, патогенний вплив крововтрати (гіперперфузія та гіпоксія внутрішніх органів, накопичення АФО, пошкодження клітинних мембран та ін.) були найбільшими. За цих умов у сироватці крові зростав вміст МСМ, які потрапляють з тканин і є наслідком порушеного метаболізму. Їх накопичення одночасно пов'язують і з розвитком функціональної недостатності органів виділення [220, 221]. Саме тому, очевидно, максимальний рівень МСМ настає через 3 доби. У подальшому активізуються саногенні механізми й показники імунних реакцій та ендогенної інтоксикації змінюються у бік норми.

Слід зауважити, що поява досліджуваних фракцій МСМ у БАЗ є

свідченням того, що легені беруть участь у виведенні ендотоксинів. Одночасно не можна не включити й посилення проникності клітинних мембран альвеолоцитів, що призводить до надходження в легеневий ексудат вмісту плазми крові й не тільки ендотоксинів, але й продуктів ліпопероксидації, про що мова йшла вище.

За зростання обсягу гострої крововтрати до 2 % від маси щура порушення досліджуваних показників були більшими. Вміст ЦК у сироватці крові з істотно перевищив контроль у всі терміни експерименту. Через 3 доби показник виявився також статистично вірогідно більшим порівняно зі щурами з 1 % крововтратою.

Вміст фракції MCM_{254} у сироватці крові поступово наростав з 1 до 7 діб експерименту й в усі терміни теж був суттєво більшим від контролю. Вміст фракції MCM_{280} досягав максимуму через 3 доби, а далі знижувався до 7 доби. В усі терміни експерименту показник був статистично вірогідно більшим, ніж у контрольній групі. Варто зазначити, що вміст фракцій $MCM_{254-280}$ суттєво перевищував результат дослідної групи з 1 % крововтратою у всі терміни експерименту.

Аналогічно за умов 2 % крововтрати зростав вміст фракцій MCM й у БАЗ. Збільшення вмісту фракції MCM_{254} носило коливальний характер зі зростанням через 3 доби та зниженням – через 7 діб, яке не досягало рівня контролю. У свою чергу вміст фракції MCM_{280} у БАЗ поступово наростав з 1 до 7 діб експерименту. В усі терміни експерименту показники статистично вірогідно більші, порівняно з дослідною групою з 1 % крововтратою.

Отже, знову ж зі збільшенням тяжкості крововтрати в організмі піддослідних щурів посилюються імунні реакції та процеси ендотоксикозу. Варто відмітити, що у БАЗ до 7 доби наростав вміст фракції MCM_{280} , до якої входять ароматичні амінокислоти, що належать до продуктів аномального метаболізму [13]. Можна припустити, що їх виділення в легеневий ексудат носить захисне значення. З іншого боку, їх визначення у БАЗ може мати важливе діагностичне значення для контролю в організмі дисметаболических процесів та

рівня ендогенної інтоксикації.

На основі наведених результатів був сформульований наступний висновок: моделювання гострої крововтрати порівняно з контролем протягом 1-7 діб експерименту викликає посилення імунних реакції та зростання рівня ендогенної інтоксикації. Концентрація циркулюючих імунних комплексів та вміст фракції молекул середньої маси 254 нм в сироватці крові, фракції 280 нм у бронхоальвеолярному змиві поступово нарастають з 1 до 7 діб експерименту, водночас вміст фракції молекул середньої маси 280 нм у сироватці крові та фракції 254 нм у бронхоальвеолярному змиві змінюються коливально з періодом зростання через 3 доби та зниження – через 7 діб експерименту. Гостра крововтрата в кількості 2 % від маси щура порівняно з 1 % крововтратою зумовлює статистично вірогідно більший вміст у сироватці крові циркулюючих імунних комплексів через 3 доби експерименту (на 23,3 %, $p < 0,05$), вміст досліджуваних фракцій молекул середньої маси у сироватці крові та бронхоальвеолярному змиві через 3 і 7 діб експерименту ($p < 0,05$).

Виявлені метаболічні порушення, активізація імунних реакцій та посилення ендотоксикозу не могли не позначитися на показниках набряку легень та морфологічній картині легень. Тому наступним нашим завданням стало: встановити вплив гострої крововтрати різної тяжкості на морфологічні зміни та розвиток набряку легень в ранній період після нанесення скелетної травми.

Дослідження показали, що моделювання гострої крововтрати в кількості 1 % від маси щура порівняно з контролем практично не впливало на масу вологих легень, вміст води у легнях, проте викликало істотне збільшення через 3 доби експерименту – маси сухих легень та рівня легеневого ексудату, через 1 і 3 доби – індексу набряку легень, через 1 добу – співвідношення маси вологої легені до маси сухої легені. В динаміці показники зростали через 1-3 доби, а далі знижувалися, досягаючи рівня контролю.

Моделювання гострої крововтрати в кількості 2 % від маси щура порівняно з контролем у всі терміни експерименту викликало статистично вірогідне збільшення маси вологих легень, маси сухих легень, рівня легеневого ексудату,

співвідношення маси вологої легені до маси сухої легені; через 3 і 7 доби – вмісту води у легенях. В динаміці маса вологих легень, маса сухих легень, рівень легеневого ексудату досягали максимуму через 3 доби й до 7 доби знижувалися, не досягаючи рівня контролю. Водночас вміст води у легенях та співвідношення маси вологої легені до маси сухої легені поступово зростала з 1 до 7 діб експерименту.

Важливо відмітити, що у всі терміни експерименту досліджувані показники набряку легень були більшими за умов гострої крововтрати в кількості 2 % від маси щура порівняно з 1 % крововтратою, особливо через 3 і 7 діб експерименту.

Отже, гостра крововтрата вже в кількості 1 % від маси щура створює передумови для розвитку набряку легень, зокрема за цих умов порівняно з контролем зростають маса сухих легень, рівень легеневого ексудату та співвідношення маси вологої легені до маси сухої легені. Отриманий результат, очевидно, є наслідком сукупності метаболічних порушень і, насамперед, посилення процесів ПОЛ, які в алвеолоцитах ініціюють деструкцію клітинних мембран з секвестрацією рідкої частини плазми в альвеоли та інтерстиціальний простір легень. Наведені дані зайвий раз доводять значну чутливість тканин легень до вторинного ураження, зумовленого екстремальними чинниками, в т.ч. і гострою крововтратою [84-86].

Слід зауважити, що в динаміці показники набряку легень за умов гострої крововтрати в кількості 1 % від маси щура підвищуються до 3 доби з наступним зниженням до 7, яке досягає рівня контролю. Наведені результати мають важливе практичне значення, адже 1 % гостра крововтрата створює передумови для вторинного ураження легень з елементами набряку легень протягом 1-3 діб, що слід враховувати при оцінюванні стану постраждалих з гострою крововтратою аналогічного об'єму у клінічних умовах.

Однак, ще більші порушення досліджуваних показників набряку легень виникають при гострій крововтраті в кількості 2 % від маси щура. Показники поступово зростають і через 7 діб досягають максимального рівня і вже з 1 доби

експерименту суттєво перевищують результат щурів, яким моделювали гостру крововтрату в кількості 1 % від маси щура.

Отже 2 % гостра крововтрата вже з 1 доби експерименту ініціює ГУЛ, яке за тяжкістю розвитку процесів набряку істотно перевищує наслідки гострої крововтрати меншої інтенсивності. Аналогічні результати спостерігали й інші автори за умов моделювання HCl-індукованого ГУЛ [222].

Аналіз гістологічних препаратів легень після моделювання гострої крововтрати в кількості 1 % від маси щура виявило наростання структурних змін з 1 до 7 діб експерименту у вигляді емфізематозного розширення паренхіми, формування дистелектазів та дрібновогнищцевого набряку з наявністю дистрофічних змін епітеліоцитів.

При гострій крововтраті і кількості 2 % від маси щура виявлено розвиток емфіземи, яка ускладнювалась дистелектазами. Про глибину ураження вказував набряк строми, що поширювався на альвеоли. Ці прояви супроводжувались судинно-стромальною білковою дистрофією колагенової строми та стінок судин та паренхіматозною білковою дистрофією епітеліоцитів.

Отже й морфологічно було доведено, що під впливом гострої крововтрати у тканинах легень виникають сукупність змін, які свідчать про розвиток ГУЛ [223], зокрема дистрофічні процеси, набряк строми, ознаки емфіземи та дистелектазів. Зі зростанням об'єму гострої крововтрати збільшувалися й морфологічні зміни в легенях. Останні, очевидно, є наслідком впливу сукупності системних патогенних чинників, обумовлених гострою крововтратою, зокрема тих, які були виявлені нами:

- посилення процесів ПОЛ у паренхімі легень;
- недостатність СОД- і каталазної активності легень;
- недостатність показників глутатіонової антиоксидантної системи;
- посилення імунних реакцій;
- розвиток ендотоксикозу.

На основі отриманих результатів був сформульований четвертий висновок: моделювання щурам гострої крововтрати в кількості 2 % від маси

супроводжується суттєвим порушенням показників легеневого набряку та морфологічними змінами легень. Порівняно зі щурами, яким моделювали гостру крововтрату в кількості 1 % від маси щура, через 2 і 3 доби експерименту відмічають статистично вірогідно більшу масу вологих і сухих легень, індекс набряку легень, рівень легеневого ексудату, вміст води в легенях та співвідношення маси вологої легені до маси сухої легені. Гістологічно виявлено більшу глибину ураження, на що вказував набряк строми та лімфогістіоцитарна інфільтрація міжальвеолярних перетинок, яка суттєво обмежувала площу дихальної поверхні легень.

Встановивши сукупність метаболічних та морфологічних порушень у легенях під впливом гострої крововтрати ми вирішили оцінити ефективність корекції виявлених порушень із застосуванням збалансованого кристалоїду – розчину Рінгера лактату в комбінації з антиоксидантним і антигіпоксанотом 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом, що стало останнім завданням нашої роботи. В цих експериментах корекцію проводили щурам із гострою крововтратою в кількості 2 % від маси щура.

Дослідження показали, що застосування з метою корекції лише розчину Рінгера лактату порівняно зі щурами без корекції через 3 і 7 діб експерименту сприяло суттєвому зниженню у легенях вмісту ДК, у всі терміни експерименту ТБК-активних продуктів ПОЛ та не впливало на рівень ДК і ТБК-активних продуктів ПОЛ, який визначали у БАЗ.

Отже, розчин Рінгера лактату сприяв зниженню інтенсивності ліпідної пероксидації в легенях. Завдяки збільшенню артеріального тиску сольовим розчином, який наближається до фізіологічного, порівняно зі щурами без корекції, очевидно, має місце покращення мікроциркуляції, і, як наслідок, зменшення гіпоксії та утворення вільних радикалів..

Після застосування розчину Рінгера лактату порівняно зі щурами без корекції через 1 добу експерименту відмічали більший рівень СОД-, ГП- і ГР-активності легень. Отже, посилення перфузії легень сприяє зменшенню затрат ензимної та глутатіонової ланок антиоксидантного захисту на нейтралізацію

АФО та їх метаболітів.

Через 7 діб ці показники, навпаки, ставали меншими, що на тлі зниження активності ПОЛ, свідчило про зниження інтенсивності утворення АФО, а відтак зниження потреби їх біосинтезу та активації. Додатковим підтвердженням цього припущення стало збільшення порівняно зі щурами без корекції вмісту в легенях ВГ через 3 і 7 діб експерименту та зниження вмісту в сироватці крові ЦП. Останнє на тлі зменшення інтенсивності ПОЛ, зменшення затрат антиоксидантних ферментів на нейтралізацію АФО та збільшення вмісту в легенях ВГ свідчило про зниження рівня системної відповіді організму на запалення

Застосування розчину Рінгера лактату порівняно зі щурами без корекції супроводжувалося також статистично вірогідно меншим вмістом у сироватці крові ЦК через 1 і 3 доби експерименту, фракцій МСМ₂₅₄₋₂₈₀ сироватки крові – через 3 і 7 діб експерименту, а також вмісту фракції МСМ₂₅₄ у БАЗ – через 3 і 7 діб експерименту та фракції МСМ₂₈₀ БАЗ – через 7 діб експерименту.

Отже, відновлення перфузії легень розчином Рінгера лактату в ранній період після гострої крововтрати здатне знизити рівень імунних реакцій та вміст ендотоксинів, як у сироватці крові, так і в БАЗ. Отримані результати свідчать про те, що за умов своєчасного відновлення перфузії нам вдалося знизити пошкоджувальний вплив гострої крововтрати не тільки на легені, але й на весь організм, що супроводжувалося меншими мембранодеструктивними процесами і як наслідок зниженням концентрації у крові та БАЗ продуктів аномального метаболізму, а також меншим антигенним навантаженням.

Крім цього, внаслідок метаболічних перетворень лактат уведеного кристалоїду перетворюється на аніони бікарбонату, що слабо змінює реакцію крові у лужний бік, тобто знижуються прояви метаболічного ацидозу. Внаслідок зниження концентрації токсичних речовин у крові та активації діурезу розчин Рінгера лактату проявляє детоксикаційний ефект, що може розімкнути «хибне патологічне коло», пов'язане з формуванням синдрому ендогенної інтоксикації, який має місце при крововтраті [177]

Уведення щурам з гострою крововтратою в кількості 2 % від маси щура розчину Рінгера лактату порівняно з аналогічною групою щурів без корекції призводить до суттєвого зниження маси вологих і сухих легень, індексу набряку легень, рівня легеневого ексудату та вмісту води у легенях, а також співвідношення маси вологих легень до маси сухих легень через 3 і 7 діб експерименту.

Таким чином, своєчасне відновлення перфузії збалансованим кристалоїдом створює передумови для зменшення набряку легень, а відтак збереження альвеоло-капілярної мембрани і забезпечення респіраторної поверхні легень.

Останнє було також підтверджено на основі аналізу гістологічних препаратів легень. На тлі застосування у щурів з гострою крововтратою в кількості 2 % від маси щура розчину Рінгера лактату зменшувалися розвиток емфіземи, набряк легень та наростання лімфо-гістіоцитарної інфільтрації строми.

Отже, застосування лише розчину Рінгера лактату у щурів з гострою крововтратою в кількості 2 % від маси тіла порівняно з щурами без корекції створює передумови для зменшення генерації АФО в легенях і здійснює саногенний вплив завдяки покращенню перфузії тканин та органів, зменшенню гіпоксії та ендогенної інтоксикації. Важливо відмітити, що збільшення перфузійного тиску вже на ранніх стадіях гіповолемії здатне попередити подальший каскад метаболічних порушень.

Отриманий нами позитивний результат став наслідком застосування збалансованого кристалоїду в об'ємі 1:1 стосовно об'єму втраченої крові, що належить до стандарту інфузійної терапії [173-175]. Таке співвідношення супроводжується найбільшим корегувальним впливом, не викликає істотної гемодилуції, вторинного набряку легень внаслідок порушення проникності аерогематичного бар'єру, не сприяє загибелі щурів [176].

Однак, ще більший позитивний вплив відмічали при одночасному введенні розчину Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину

сукцинатом.

Порівняння ефективності впливу на показники ПОЛ легень і БАЗ різних методів інфузійної терапії дозволило констатувати, що додаткове застосування разом з розчином Рінгера лактату 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату в легенях викликало статистично значуще зниження вмісту ДК через 3 і 7 діб експерименту, ТБК-активних продуктів ПОЛ – в усі терміни спостереження; у БАЗ сприяє істотному зниженню ДК – через 7 діб експерименту ТБК-активних продуктів ПОЛ – через 3 і 7 діб.

Додаткове застосування 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату сприяло збільшенню в легенях СОД-активності у всі терміни експерименту, каталазної активності – через 1 і 7 доби, величини АПІ – через 3 і 7 діб, ВГ – через 7 діб. За цих умов суттєво не відрізнялася між цими групами величина ГР-активності легень, в той час як через 7 діб меншою ставала ГР-активність легень, через 3 і 7 діб – вміст ЦП у сироватці крові та практично не змінвалася величина ГП-активності легень. Можна припустити, що стимульоване АФО компенсаторне зростання активності цих ензимів ще більше посилюється завдяки здатності 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату стимулювати власну антиоксидантну систему організму, зокрема СОД- та каталазну активність, а також посилювати біосинтез глутатіону [20]. Отже, на тлі даного виду інфузійної терапії зростає антиоксидантний резерв організму, що може мати певне практичне значення у забезпеченні саногенного впливу на організм. Застосування збалансованого кристалоїду у комбінації з сукцинатвмісним препаратом сприяє більшому зниженню вмісту ендотоксинів у БАЗ щурів з гострою крововтратою в кількості 2 % від маси щура порівняно з монотерапією збалансованим кристалоїдом. Так, відмічали статистично значуще зниження у сироватці крові вмісту ЦК, фракцій МСМ₂₅₄₋₂₈₀ через 7 діб експерименту, а також суттєве зменшення концентрації в БАЗ фракції МСМ₂₅₄ через 3 доби експерименту та фракції МСМ₂₈₀ – через 3 і 7 діб.

За цих умов настає статистично значуще зниження маси вологих легень, індексу набряку та співвідношення маси вологих до маси сухих легень в усі

терміни експерименту, зниження маси сухих легень через 3 і 7 діб експерименту, рівня легеневого ексудату – через 3 доби та вмісту води в легенях – через 1 і 7 діб.

Більш вираженим на тлі додаткового застосування 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату було зменшення емфіземи та набряку легень. Відмічали зниження лімфо-гістіоцитарної інфільтрації стромы.

Отже, за умов гострої крововтрати в кількості 2 % від маси щура препарат в комбінації з розчином Рінгера лактату здатний суттєво зменшувати прояви процесів ліпідної пероксидації у паренхімі легень та в ексудаті бронхів і альвеол. Можна припустити, що за цих умов покращується стан клітинних мембран, знижується їх проникність і як наслідок – зменшується індекс набряку легень. Отриманий результат додатково підкреслює антиоксидантний та мембраностабілізуючий вплив препарату, що відмічають й інші автори [20, 180].

На основі отриманих результатів був сформульований останній висновок: застосування з метою корекції щурам з гострою крововтратою в кількості 2 % від маси щура розчину Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом ($100 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$) порівняно зі щурами з монотерапією розчином Рінгера лактату через 3 і 7 діб експерименту в легенях і бронхоальвеолярному ексудаті викликає статистично значуще зниження вмісту дієнових кон'югатів та реагентів до тіобарбітурової кислоти. За цих умов до 7 доби експерименту в легенях суттєво підвищується більшість досліджуваних показників ензимної та глутатіонової ланок антиоксидантного захисту. Через 7 діб відмічають статистично значуще зниження у сироватці крові вмісту ЦІК. У цей термін у сироватці крові та БАЗ стають меншими вміст фракцій $\text{MCM}_{254-280}$ та більшість показників набряку легень, гістологічно знижується набряк та лімфогістіоцитарна інфільтрація стромы міжальвеолярних перетинок, що суттєво збільшує площу дихальної поверхні альвеол.

Враховуючи той факт, що отриманий нами за умов гострої крововтрати в кількості 2 % від маси щура протекторний вплив на легені є наслідком однократного уведення розчину Рінгера лактату у співвідношенні 1:1 до об'єму

крововтрати та 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату в дозі $100 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ можна стверджувати, що у розвитку геморагічного шоку вагому роль відіграє гіперперфузія та інтенсифікація ПОЛ. Своєчасне відновлення об'єму втраченої крові збалансованим кристалоїдом в комбінації з антиоксидантом є перспективним напрямком обмеження проявів автокаталітичних процесів, пов'язаних з гіпоксією внутрішніх органів та активізацією ПОЛ, що доцільно враховувати в клініці та вимагає свого подальшого поглибленого вивчення.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення актуального наукового завдання, що полягає у з'ясуванні особливостей розвитку ураження легень за умов гострої крововтрати в кількості 1 і 2 % від маси щура та доведенні ефективності розчину Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом у корекції виявлених порушень.

1. Гостра крововтрата в ранній посттравматичний період зумовлює посилення процесів ліпідної пероксидації в легенях та бронхоальвеолярному змиві, яке порівняно з контролем нарастає з 1 до 7 діб експерименту і супроводжується статистично вірогідним підвищенням концентрації первинних і вторинних продуктів. За умов гострої крововтрати в кількості 2 % від маси щура порівняно зі щурами з 1 % крововтратою відмічають збільшення вмісту дієнових кон'югатів через 7 діб експерименту (у легенях – на 34,1 %, $p < 0,05$; у бронхоальвеолярному змиві – на 17,9 %, $p < 0,05$), реагентів до тіобарбітурової кислоти у всі терміни спостереження: у легенях відповідно на 24,5, 21,7 та 37,8 % ($p < 0,05$), у бронхоальвеолярному змиві відповідно на 34,3, 36,3 та 88,8 % ($p < 0,05$).

2. За умов моделювання гострої крововтрати порівняно з контролем відмічають поступове зростання супероксиддисмутаазної активності легень з 1 до 7 діб експерименту, коливальні порушення каталазної активності легень та вмісту церулоплазміну в сироватці крові з періодом зростання через 1-3 доби та зниження через 7 діб, суттєве зменшення глутатіонпероксидазної та глутатіонредуктазної активності легень через 1 добу експерименту з наступним статистично значущим зростанням через 7 діб, поступове зниження до 7 доби вмісту в легенях відновленого глутатіону. За умов гострої крововтрати в кількості 2 % від маси щура порівняно з 1 % крововтратою виявили статистично вірогідно більші супероксидазну активність легень через 7 діб експерименту (на 57,5 %, $p < 0,05$), каталазну активність – через 3 доби (на 21,8 %, $p < 0,05$), вищий

рівень глутатіопероксидазної та глутатіонредуктазної активності легень через 7 діб експерименту (відповідно на 32,2 і 46,9 %, $p < 0,05$), вміст церулоплазміну в сироватці крові через 3 і 7 діб експерименту (відповідно на 14,7 та 17,0 %, $p < 0,05$) та менший вміст відновленого глутатіону в легенях (відповідно на 18,6 та 34,9 %, $p < 0,05$).

3. Моделювання гострої крововтрати порівняно з контролем протягом 1-7 діб експерименту викликає посилення імунних реакції та зростання рівня ендогенної інтоксикації. Концентрація циркулюючих імунних комплексів та вміст фракції молекул середньої маси 254 нм в сироватці крові, фракції 280 нм у бронхоальвеолярному змиві поступово нарастають з 1 до 7 діб експерименту, водночас вміст фракції молекул середньої маси 280 нм у сироватці крові та фракції 254 нм у бронхоальвеолярному змиві змінюються коливально з періодом зростання через 3 доби та зниження – через 7 діб експерименту. Гостра крововтрата в кількості 2 % від маси щура порівняно з 1 % крововтратою зумовлює статистично вірогідно більший вміст у сироватці крові циркулюючих імунних комплексів через 3 доби експерименту (на 23,3 %, $p < 0,05$), вміст досліджуваних фракцій молекул середньої маси у сироватці крові та бронхоальвеолярному змиві через 3 і 7 діб експерименту ($p < 0,05$).

4. Моделювання щурам гострої крововтрати в кількості 2 % від маси супроводжується суттєвим порушенням показників легеневого набряку та морфологічними змінами легень. Порівняно зі щурами, яким моделювали гостру крововтрату в кількості 1 % від маси щура, через 2 і 3 доби експерименту відмічають статистично вірогідно більшу масу вологих і сухих легень, індекс набряку легень, рівень легеневого ексудату, вміст води в легенях та співвідношення маси вологої легені до маси сухої легені. Гістологічно виявлено більшу глибину ураження, на що вказував набряк строми та лімфогістіоцитарна інфільтрація міжальвеолярних перетинок, яка суттєво обмежувала площу дихальної поверхні легень.

5. Застосування з метою корекції щурам з гострою крововтратою в кількості 2 % від маси щура розчину Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-

метил-3-гідроксипіридину сукцинатом ($100 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$) порівняно зі щурами з монотерапією розчином Рінгера лактату через 3 і 7 діб експерименту в легенях і бронхоальвеолярному ексудаті викликає статистично значуще зниження вмісту дієнових кон'югатів та реагентів до тіобарбітурової кислоти. За цих умов до 7 доби експерименту в легенях суттєво підвищується більшість досліджуваних показників ензимної та глутатіонової ланок антиоксидантного захисту. Через 7 діб відмічають статистично значуще зниження у сироватці крові вмісту ЦК. У цей термін у сироватці крові та БАЗ стають меншими вміст фракцій $\text{MCM}_{254-280}$ та більшість показників набряку легень, гістологічно знижується набряк та лімфогістіоцитарна інфільтрація стромы міжальвеолярних перетинок, що суттєво збільшує площу дихальної поверхні альвеол.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Визначення провідного виду уражень військовослужбовців у сучасних військових конфліктах / І. П. Хоменко, К. В. Гуменюк, С. О. Король та н. *Харківська хірургічна школа*. 2021. № 2. С. 128–133. DOI: <https://doi.org/10.37699/2308-7005.2.2021.23>.
2. Hemodynamic consequences of extremity injuries following a terrorist bombing attack retrospective cohort study / I. Ashkenazi, R. Sevi, F. Turégano-Fuentes et al. *European Journal of Trauma and Emergency Surgery*. 2018. Vol. 45, № 5. P. 865–870. DOI: <https://DOI.org/10.1007/s00068-018-1017-5>
3. Cannon J. W. Hemorrhagic Shock. *The New England Journal of Medicine*. 2018. Vol. 378. № 4. P. 370–379. DOI: 10.1056/NEJMra1705649.
4. Стан процесів вільнорадикального перекисного окиснення у щурів з гострою крововтратою / С. С. Чернадчук, А. О. Рустамова, С. А. Петров, О. К Будняк. *ScienceRise*. 2015. № 4/1. С. 16–20.
5. Antioxidant-prooxidant balance in abdominal injury, hypovolemic shock and reperfusion syndrome of the limbs in experiment / V. O. Krylyuk, V. K. Grodetskyi, I. V. Kuzminskyi et al. *The Unity of Science*. 2019. № 1. P. 149–152. URL: <http://dspace.bsmu.edu.ua:8080/xmlui/handle/123456789/14872>.
6. Стахів О. В., Максимів Р. В. Вплив гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки, на активність процесів ліпідної пероксидації у легенях та їх корекція карбацетамом. *Вісник медичних і біологічних досліджень*. 2020. № 3 (5). С. 108–114. DOI: 10.11603/bmbr.2706-6290.2020.3.11525.
7. Стахів О. В., Гудима А. А. Особливості порушень показників ензимної ланки антиоксидантної системи в легенях щурів після гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини*. 2020. № 3. С. 158–164.
8. Порушення вмісту відновленого глутатіону в легенях щурів на тлі гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки, та їх корекція карбацетамом / О. В. Стахів, А. А. Гудима, І. В. Корда, Ю. В. Угляр. *Медична та*

клінічна хімія. 2020. Т. 22, № 3. С. 74–80. DOI: 10.11603/mcch.2410-681X.2020.v.i3.11537.

9. Стахів О. В., Гудима А. А., Марущак М. І. Вплив гострої крововтрати та ішемії-реперфузії кінцівки на генерацію активних форм оксигену лейкоцитами бронхоальвеолярного змиву. *Вісник медичних і біологічних досліджень*. 2020. № 2. С. 54–59. DOI: 10.11603/bmbr.2706-6290.2020.2.11392.

10. Вплив краніоскелетної травми, ускладненої крововтратою, на активність процесів цитолізу та ендогенної інтоксикації в ранній період у щурів з різною резистентністю до гіпоксії / Д. О. Сікіринська, А. А. Гудима, І. Я. Господарський, К. А. Походун. *Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука*. 2021. № 2. С. 33–40.

11. Strelbytska I., Hudyma A. Dynamics of endogenous intoxication indicators in condition of acute blood loss complicated by ischemiareperfusion of the limb, and their correction by carbacetam. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020. Vol. 10, № 12. P. 394–405. DOI: 10.12775/JEHS.2020.10.12.039.

12. 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.

13. Рівень молекул середньої маси в синовіальній рідині хворих на ревматоїдний артрит / О. В. Синяченко, М. В. Єрмолаєва, Т. Ю. Алієва та ін. *Травма*. 2020. Т. 21, № 6. С. 21–26. DOI: 10.22141/1608-1706.6.21.2020.223884.

14. Роль нітроген (II) оксиду в механізмах розвитку експериментального гепатопульмонального синдрому / І. Я. Криницька, Л. Є. Грицишин, Р. С. Усинський та ін. *Медична та клінічна хімія*. 2022. Т. 24. № 4 С. 74–79. DOI: 10.11603/mcch.2410-681X.2022.i4.13576.

15. Optimal crystalloid volume ratio for blood replacement for maintaining hemodynamic stability and lung function: an experimental randomized controlled study / G. H. Fodor, W. Habre, A.L. Balogh et al. *BMC Anesthesiology*. 2019. Vol. 19, Art. №: 21. DOI: 10.1186/s12871-019-0691-0.

16. 186. Balanced Crystalloids versus Saline in Critically Ill Adults / M. W. Semler, W. H. Self, J. P. Wanderer et al. *The New England Journal of Medicine*. 2018. Vol. 378, № 9. P. 829–839. DOI: 10.1056/NEJMoa1711584.

17. 194. Animal model of rapid crystalloid infusion in rats / F. S. Orgaes, F. V. de Oliveira Neto, F. H. Mendes, R. F. Yabiku. *Acta Cirúrgica Brasileira*. 2013. Vol. 28, № 4. P. 251–255. DOI: 10.1590/s0102-86502013000400004

18. 195. Antioxidants Attenuate Oxidative Stress-Induced Hidden Blood Loss in Rats / Hong Qian, Tao Yuan, Jian Tong et al. *Turkish Journal of Haematology*. 2017. Vol. 34, № 4. P. 334–339. DOI: 10.4274/tjh.2016.0469.

19. 196. The effects of antioxidants on a porcine model of liver hemorrhage / N. F. Orfanos, A. I. Mylonas, I. I. Karmanioliou et al. *Acute Care Surgery*. 2016. № 6. P. 964–971. DOI: 10.1097/TA.0000000000001026.

20. Ефекти сукцинатовмісного препарату та його комбінації з колоїдним інфузійним розчином при експериментальній терапії крововтрати / О. М. Важничка, Р. В. Луценко, Н. О. Власенко, Н. М. Дев'яткіна. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2022. Т. 16, № 1 С. 27–35. . DOI: 10.33250/16.01.027

21. Gann D. S., Drucker W. R. Hemorrhagic shock. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2013. Vol. 75, № 5. P. 888–895. DOI: 10.1097/TA.0b013e3182a686ed.

22. Kornblith L. Z., Moore H. B., Cohen M. J. Trauma-induced coagulopathy: The past, present, and future. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2019. Vol. 17, № 6. P. 852–862.

23. Transthoracic echocardiography: An accurate and precise method for estimating cardiac output in the critically ill patient / P. Mercado, J. Maizel, C. Beyls, et al. *Critical Care*. 2017. Vol. 21. P. 136. DOI: 10.1186/s13054-017-1737-7.

24. Marino P. L. Hemorrhage and hypovolemia. *The ICU Book* / ed. P. L. Marino. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins; 2007. P. 211–233.

25. Dutton R. P. Current concepts in hemorrhagic shock. *Anesthesiology clinics*. 2007. Vol. 25, №1. P. 23–34. DOI: 10.1016/j.atc.2006.11.007.

26. Fecher A., Stimpson A., Ferrigno L., Pohlman T. H. The Pathophysiology and Management of Hemorrhagic Shock in the Polytrauma Patient. *Journal of Clinical*

Medicine. 2021. Vol. 10, № 20. P. 4793. DOI: 10.3390/jcm10204793.

27. Eastridge B. J., Holcomb J. B., Shackelford S. Outcomes of traumatic hemorrhagic shock and the epidemiology of preventable death from injury. *Transfusion*. 2019. Vol. 59, № S2. P. 1423–1428. DOI: 10.1111/trf.15161.

28. Morel N., Moisan, M. Blood components are essential to regulate microcirculatory blood flow. *Critical Care*. 2017. Vol. 21. P. 49.

29. Jacob M., Chappell D., Becker B. F. Regulation of blood flow and volume exchange across the microcirculation. *Critical Care*. 2016. Vol. 20, № 1. P. 319. DOI: 10.1186/s13054-016-1485-0.

30. Early Sequential Microcirculation Assessment in Shocked Patients as a Predictor of Outcome: A Prospective Observational Cohort Study / A. D. Holley, J. Dulhunty, A. Udy et al.. *Shock*. 2021. Vol. 55, № 5. P. 581–586. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001578.

31. Martel M. J. No. 115-Hemorrhagic Shock. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2018. Vol. 40, № 12. P. e874-e882. DOI: 10.1016/j.jogc.2018.10.004.

32. Blood lactate concentration and shock index associated with massive transfusion in emergency department patients with primary postpartum haemorrhage / C. H. Sohn, Y. J. Kim, D. W. Seo et al. *British Journal of Anaesthesia*. 2018. Vol. 121, № 2. P. 378–383. DOI: 10.1016/j.bja.2018.04.039.

33. Hemorrhagic blood failure: Oxygen debt, coagulopathy, and endothelial damage / N. J. White, K. R. Ward, S. Pati et al. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2017. Vol. 82, № 1. P. S41–S49. DOI: 10.1097/TA.0000000000001436.

34. Magdesian K. G., Fielding C. L., Rhodes D. M. Changes in central venous pressure and blood lactate concentration in response to acute blood loss in horses. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 2006. Vol. 229, № 9. P. 1458–1462. DOI: 10.2460/javma.229.9.1458.

35. Lactate parameters predict clinical outcomes in patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. / S. H. Lee, Y. W. Min, J. Bae et al. *Journal of Korean Medical Science*. 2017. Vol. 32, № 11. P. 1820–1827. DOI:

10.3346/jkms.2017.32.11.1820.

36. Kuo K., Palmer L. Pathophysiology of hemorrhagic shock. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*. 2022. Vol. 32, № 1. P. 22–31. DOI: 10.1111/vec.13126. PMID: 35044060.

37. Echo is a good, not perfect, measure of cardiac output in critically ill surgical patients / P. Olivieri, R. Patel, S. Kolb et al. *J. Trauma Acute Care Surg*. 2019. Vol. 87. P. 379–385. DOI: 10.1097/TA.0000000000002304.

38. What is the lowest change in cardiac output that transthoracic echocardiography can detect? / M. Jozwiak, P. Mercado, J. L. Teboul et al. *Critical Care*. 2019. Vol. 23, № 1. P. 116. DOI: 10.1186/s13054-019-2413-x.

39. Bennett V. A., Vidouris A., Cecconi M. Effects of Fluids on the Macro- and Microcirculations. *Critical Care*. 2018. Vol. 22, № 1. P. 74. DOI: 10.1186/s13054-018-1993-1.

40. The pathophysiology of uncontrolled hemorrhage in horses / S. D. A. Hurcombe, R. M. Radcliffe, V. L. Cook, T. J. Divers. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*. 2022. Vol. 32, № 1. P. 63–71. DOI: 10.1111/vec.13122.

41. Bonanno F. G. The need for a physiological classification of haemorrhagic shock. *J. Emerg. Trauma Shock*. 2020. Vol. 13, № 3. P. 177–182. DOI: 10.4103/JETS.JETS_153_19.

42. Convertino V. A., Cardin S. Advanced medical monitoring for the battlefield: A review on clinical applicability of compensatory reserve measurements for early and accurate hemorrhage detection. *J. Trauma Acute Care Surg*. 2022. Vol. 93, 2S Suppl. 1. P. S147–S154. DOI: 10.1097/TA.0000000000003595.

43. Resonance Raman Spectroscopy Derived Tissue Hemoglobin Oxygen Saturation in Critically Ill and Injured Patients / M. H. Tiba, A. B. Awad, A. Pennington et al.. *Shock*. 2020. Vol. 56, № 1. P. 92–97. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001696.

44. Damage control resuscitation / T. H. Pohlman, M. Walsh, J. Aversa et al. *Blood Rev*. 2015. Vol. 29, № 4. P. 251–262. doi: 10.1016/j.blre.2014.12.006.

45. Advances in the understanding of trauma-induced coagulopathy / R. Chang,

J. C. Cardenas, C. E. Wade, J. B. Holcomb. *Blood*. 2016. Vol. 128, № 8. P. 1043–1049. doi: 10.1182/blood-2016-01-636423.

46. Kornblith L. Z., Moore H. B., Cohen M. J. Trauma-induced coagulopathy: The past, present, and future. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2019. Vol. 17. P. 852–862. DOI: 10.1111/jth.14450.

47. Syndecan-1: A Quantitative Marker for the Endotheliopathy of Trauma / E. Gonzalez Rodriguez, S. R. Ostrowski, J. C. Cardenas et al. *Journal of the American College of Surgeons*. 2017. Vol. 225, № 3. 419–427. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2017.05.012.

48. Sympathoadrenal Activation is Associated with Acute Traumatic Coagulopathy and Endotheliopathy in Isolated Brain Injury / A. P. Di Battista, S. B. Rizoli, B. Lejniaks et al. *Shock*. 2016. Vol. 46, 3 Suppl. 1. P. 96–103. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000642.

49. Johansson P., Stensballe J., Ostrowski S. Shock induced endotheliopathy (SHINE) in acute critical illness-A unifying pathophysiologic mechanism. *Critical Care*. 2017. Vol. 21, № 1. P. 25. DOI: 10.1186/s13054-017-1605-5.

50. Sympathoadrenal activation and endotheliopathy are drivers of hypocoagulability and hyperfibrinolysis in trauma: A prospective observational study of 404 severely injured patients / S. R. Ostrowski, H. H. Henriksen, J. Stensballe et al. *The journal of trauma and acute care surgery*. 2017. Vol. 82, № 2. P. 293–301. DOI: 10.1097/TA.0000000000001304.

51. Modulating the endotheliopathy of trauma: Factor concentrate versus fresh frozen plasma / S. Pati, D. R. Potter, G. Baimukanova et al. *The journal of trauma and acute care surgery*. 2016. Vol. 80, № 4. P. 576–585. DOI: 10.1097/TA.0000000000000961.

52. Acute fibrinolysis shutdown after injury occurs frequently and increases mortality: A multicenter evaluation of 2,540 severely injured patients / H. B. Moore, E. E. Moore, I. N. Liras et al. *Journal of the American College of Surgeons*. 2016. Vol. 222, № 4. P. 347–355. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2016.01.006.

53. Platelet transfusions reduce fibrinolysis but do not restore platelet function

during trauma hemorrhage / P. Vulliamy, S. Gillespie, L. S. Gall et al. *J. Trauma: Inj. Infect. Critical Care*. 2017. Vol. 83, № 3. P. 388–397. DOI: 10.1097/TA.0000000000001520.

54. Aspirin does not increase the need for haemostatic interventions in blunt liver and spleen injuries / J. F. Huang, C. T. Cheng, C. Y. Fu et al. *Injury*. 2021. Vol. 52, № 9. P. 2594–2600. DOI: 10.1016/j.injury.2021.05.025.

55. The effect of anticoagulation on outcomes after liver and spleen injuries: A research consortium of New England centers for trauma (ReCONNECT) study / B. Bhattacharya, R. Askari, K. A. Davis, et al. *Injury*. 2020. Vol. 51, № 9. P. 1994–1998. DOI: 10.1016/j.injury.2020.05.002.

56. Comparison of outcomes in non-head injured trauma patients using pre-injury warfarin or direct oral anticoagulant therapy / I. A. van Erp, A. K. Mokhtari, M. E. Moheb et al. *Injury*. 2020. Vol. 51, № 11. P. 2546–2552. DOI: 10.1016/j.injury.2020.07.063.

57. Bonanno F. Early coagulopathy in trauma and major bleeding: Is it time to challenge the dogma? *Trauma*. 2021. Vol. 23, № 3. P. 146040862199375. DOI: [10.1177/1460408621993752](https://doi.org/10.1177/1460408621993752)

58. The effect of resuscitation strategy on the longitudinal immunoinflammatory response to blunt trauma / A. Bonde, A. T. Nordestgaard, R. Kirial et al. *Injury*. 2017. Vol. 48, № 12. P. 2670–2674. DOI: 10.1016/j.injury.2017.09.026.

59. Aneta M. B., Grzegorz M., Robert S. Current views on the mechanisms of immune responses to trauma and infection. *Cent. Eur. J. Immunol.* 2015. Vol. 40, № 2. P. 206–216. doi: 10.5114/ceji.2015.52835.

60. The initial trauma associated hemorrhagic shock in the multiply injured patient has pro-inflammatory effects. A retrospective single center cohort study / S. M. Heining, C. Keller, H.-P. Simmen et al. *Trauma Emerg. Care*. 2018. Vol. 3, № 4. P. 1–5 DOI: 10.15761/TEC.1000171 ISSN: 2398-3345

61. Toll-like receptors: Significance, ligands, signaling pathways, and functions in mammals / M. K. Vidya, V. G. Kumar, V. Sejian et al. *Int. Rev. Immunol.* 2018. Vol. 37, № 1. P. 20–36. doi: 10.1080/08830185.2017.1380200.

62. Release of zirconia nanoparticles at the metal stem-bone cement interface in implant loosening of total hip replacements / A. Schunck, A. Kronz, C. Fischer, G. H. Buchhorn. *Acta Biomater.* 2016. Vol. 31. P. 412-424. DOI: 10.1016/j.actbio.2015.11.044.

63. Sahu D., Kannan G. M., Vijayaraghavan R. Carbon black particle exhibits size dependent toxicity in human monocytes. *Int. J. Inflamm.* 2014. Vol. 2014. P. 827019. doi: 10.1155/2014/827019.

64. A Model of Hemorrhagic Shock and Acute Lung Injury in Landrace–Large White Swine / T. T. Xanthos, X. A. Balkamou, K. I. Stroumpoulis et al. *Comparative Medicine.* 2011. Vol. 61, № 2. P. 158–162.

65. Wang Z., Zheng M., Wang T. Research progress in pathogenic mechanism of hemorrhagic shock-induced acute lung injury/acute respiratory distress syndrome. *Chinese Journal of Trauma.* 2020. Vol. 12. P. 944–949,

66. Thompson B. T., Chambers R. C., Liu K. D. Acute respiratory distress syndrome. *The New England Journal of Medicine.* 2017. Vol. 377, № 6. P. 562–572. DOI: [10.1056/NEJMra1608077](https://doi.org/10.1056/NEJMra1608077)

67. Acute respiratory distress syndrome / M. A. Matthay, R. L. Zemans, G. A. Zimmerman et al. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2019. Vol. 5, № 1. P. 18. DOI: 10.1038/s41572-019-0069-0.

68. Predictors of early acute lung injury at a combat support hospital: a prospective observational study / J. W. Edens, K. K. Chung, J. C. Pamplin et al. *J. Trauma.* 2010. Vol. 69, Suppl. 1. P. S81–86. DOI: 10.1097/TA.0b013e3181e44a32.

69. Incidence and outcomes of acute lung injury / G. D. Rubenfeld, E. Caldwell, E. Peabody et al. *The New England Journal of Medicine.* 2005. Vol. 353, № 16. P. 1685–1693. DOI: 10.1056/NEJMoa050333.

70. ACS trauma centre designation and outcomes of post-traumatic ARDS: NTDB analysis and implications for trauma quality improvement / G. Recinos, J. J. DuBose, P. G. Teixeira et al. *Injury.* 2009. Vol. 40, № 8. P. 856–859. DOI: 10.1016/j.injury.2008.11.001. PubMed PMID: 19339005.

71. Portable mechanical ventilation with closed-loop control of inspired fraction

of oxygen maintains oxygenation in the setting of hemorrhage and lung injury / P. L. Jernigan, R. S. Hoehn, T. C. Blakeman et al. *The Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2015. Vol. 79, № 1. P. 53–59; discussion 9. DOI: 10.1097/TA.0000000000000680.

72. Effect of Intraoperative High Positive End-Expiratory Pressure (PEEP) With Recruitment Maneuvers vs Low PEEP on Postoperative Pulmonary Complications in Obese Patients: A Randomized Clinical Trial / Writing Committee for the PCGotPVNftCTNotESoA, T. Bluth, A. Serpa Neto, M. J. Schultz et al. *JAMA*. 2019. Vol. 321, № 23. P. 2292–2305. DOI: 10.1001/jama.2019.7505.

73. Chemically modified tetracycline 3 prevents acute respiratory distress syndrome in a porcine model of sepsis + ischemia/reperfusion-induced lung injury / S. K. Roy, B. D. Kubiak, S. P. Albert et al. *Shock*. 2012. Vol. 37, № 4. P. 424–432. DOI: 10.1097/SHK.0b013e318245f2f9.

74. Repesse X., Vieillard-Baron A. Hypercapnia during acute respiratory distress syndrome: the tree that hides the forest. *Journal of Thoracic Disease*. 2017. Vol. 9, № 6. P. 1420–1425. DOI: 10.21037/jtd.2017.05.69.

75. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3) / M. Singer, C. S. Deutschman, C. W. Seymour et al. *Journal of the American Medical Association*. 2016. Vol. 315, № 8. P. 801–810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.

76. Шкурупій Д. А. Клінічний перебіг синдрому поліорганної недостатності у новонароджених залежно від характеру патологічного стану. *Світ медицини та біології*. 2013. № 1. С. 74–78.

77. Aspiration-related lung diseases / A. D. Prather, T. R. Smith, D. M. Poletto et al. *Journal of Thoracic Imaging*. 2014. Vol. 29, № 5. P. 304–309. DOI: 10.1097/RTI.0000000000000092.

78. Butt Y., Kurdowska A., Craig T. A. Acute Lung Injury A Clinical and Molecular Review. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 2016. Vol. 140, № 4. P. 345–350. DOI: 10.5858/arpa.2015-0519-RA.

79. Soluble endothelial selectin in acute lung injury complicated by severe

pneumonia / D. Osaka, Y. Shibata, K. Kanouchi et al. *International Journal of Medical Sciences*. 2011. Vol. 8, № 4. P. 302–308. DOI: 10.7150/ijms.8.302.

80. Pathogenesis of indirect (secondary) acute lung injury / M. Perl, J. Lomas-Neira, F. Venet et al. *Expert Review of Respiratory Medicine*. 2011. Vol. 5, № 1. P. 115–126. DOI: 10.1586/ers.10.92.

81. Reduction of renal function during mechanical ventilation of healthy lungs in an animal biomodel / J. Kobr, J. Fremuth, L. Sasek et al. *Bratisl. Lek. Listy*. 2015. Vol. 116, № 1. P. 25–29. DOI: 10.4149/bll_2015_005.

82. Healthy lung tissue response to mechanical ventilation in an experimental porcine model / J. Fremuth, J. Kobr, K. Pizingerova et al. *In Vivo*. 2014. Vol. 28, № 5. P. 803–809. Epub 2014/09/06. PubMed PMID: 25189892.

83. Lung protective ventilation induces immunotolerance and nitric oxide metabolites in porcine experimental postoperative sepsis / J. Sperber, M. Lipcsey, A. Larsson et al. *PLoS One*. 2013. Vol.8, № 12. P. e83182. DOI: 10.1371/journal.pone.0083182.

84. Боднар Я. Я., Сас П. А. Особливості антиоксидантно-прооксидантного балансу крові, тканини легень і нирок в динаміці гострого ураження легень. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2012. № 2. С. 19–21.

85. Сас П. А. Патогенетична роль пероксидного окиснення ліпідів в пошкодженні нирок при гострому ураженні легень. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2013. № 2. С. 162–164.

86. Сас П. А. Особливості динаміки антиоксидантно-прооксидантного балансу тканини легень, нирок і крові при гострому ураженні легень в експерименті. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини* : матер. підсумк. наук.-прак. конф., 18 червня 2013 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2013. С. 176–177.

87. Бондаренко Ю. І., Сас П. А. Порухення ферментативної ланки антиоксидантного захисту тканини нирок при гострому ураженні легень. *Вісник наукових досліджень*. 2014. № 2. С. 106–109.

88. Сас П. А. Рівень ендогенної інтоксикації та морфологічні зміни нирки

при синдромі гострого ураження легень. *Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм* : матеріали наук.-практ. конф., 31 жовтня – 1 листопада 2013 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2013. С. 281–282.

89. Sas P. A. Features of the kidney inflammation and the level of endogenous intoxication in acute lungs injury in experiment. *Journal of Physiology*. 2013. Vol. 59, № 4. P. 102.

90. Sas P. A., Bondarenko Yu. I. Disorder of kidney and diuresis filtrability in dynamics of experimental acute lung injury. *Journal of Health Sciences*. 2014. Vol. 4, № 9. P. 241–248.

91. Сас П. А., Бондаренко Ю. І. Патогенетична роль порушення ниркового транспорту іонів натрію в динаміці гострого ураження легень. *Медична хімія*. 2014. № 4. С. 50–53.

92. Сас П. А., Марущак М. І. Зміни ниркового транспорту іонів натрію при експериментальному гострому ушкодженні легень. *Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм* : матеріали нау.-практ. конф., 30-31 жовтня 2014 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2014. С. 56.

93. Сас П. А., Боднар Л. П., Сас Л. М. Морфо-функціональні зміни нирки при експериментальному синдромі гострого ураження легень. *Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм* : матеріали наук.-практ. конф., 1–2 листопада 2012 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2012. С. 209–210.

94. Сас П. А. Закономірності патогенетичних відхилень структурно-функціонального стану нирок за умов гострого пошкодження легень. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини* : матер. підсумк. наук.-практ. конф., 21 травня 2014 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2014. С. 133–134.

95. Сас П. А., Дацко Т. В. Масометрична і морфометрична характеристика тканини нирки в умовах експериментального HCl-індукованого гострого ураження легень. *Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм* : матеріали наук.-практ. конф., 30-31 жовтня 2014 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2014. С. 54.

96. Liuta O. O. Trends in the indicators of lipid peroxidation and antioxidant protection of rat blood serum and heart under acute experimental lung injury. *Journal of Education, Health and Sport*. 2018. Vol. 8, № 1. P. 320–329.

97. Костіна О. О. Інтенсивність перекисного окислення ліпідів в умовах експериментального гострого ураження легень. *XVI-е читання В. В. Подвысоцкого: Бюллетень матеріалів наукової конференції*, 18–19 мая 2017 г. Одеса : УкрНИИ медицини транспорту, 2017. С. 168–171.

98. Костіна О. О. Особливості змін показників антиоксидантного захисту в гомогенаті серця у щурів у динаміці гострого ураження легень. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2013. № 2. С. 254–255.

99. Костіна О. О., Гудима А. А. Особливості динаміки показників ендогенної інтоксикації при індукованому соляною кислотою гострому ураженні легень. *Медична та клінічна хімія*. 2016. Т. 18, № 3. С. 59–62.

100. Kostina O. O., Hudyma A. A. The dynamics of humoral componenet of immune system parameters and the amount of circulating immune complexes under conditions of experimental acute lung injury. *Journal of Education, Health and Sport*. 2017. Vol. 7, №. 9. P. 594–600.

101. Костіна О. О. Особливості динаміки вмісту циркулюючих імунних комплексів у сироватці крові при модельованому гострому ураженні легень. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2014. № 2. С. 244.

102. Марущак М. І., Гудима А. А., Костіна О. О. Особливості центральної гемодинаміки в умовах експериментального ГУЛ. *Вісник Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова*. 2012. Т. 16, № 1. С. 24–26.

103. Костіна О. О. Особливості центральної гемодинаміки та функції зовнішнього дихання в динаміці гострого ураження легень. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2012. № 2. С. 187.

104. Костіна О. О. Динаміка показників варіативності серцевого ритму при гострому ураженні легень. *Актуальні проблеми транспортної медицини: навколишнє середовище; професійне здоров'я; патологія*. 2013. Т. 2, № 2. С. 109–

112.

105. Костіна О. Особливості масометричних показників камер серця при гострому ураженні легень. *Матеріали XVII Міжнар. мед. конгр. студентів та молодих вчених*, 22–24 квітня 2013 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2013. С. 239.

106. Костіна О. О. Гудима А. А., Дацко Т. В. Метаболічні й структурні порушення міокарда в умовах експериментального гострого ураження легень. *Вісник наукових досліджень*. 2017. № 3. С. 128–132.

107. Костіна О. Морфологічні зміни міокарда при експериментальному гострому ураженні легень. *Матеріали XX Міжнар. мед. конгр. студентів та молодих вчених*, 25–27 квітня 2016 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2016. С. 295.

108. Костіна О. О. Патогенетичні особливості функціональних і метаболічних порушень серця в динаміці гострого ураження легень. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2017. Т. XVI, № 3, ч. 2. С. 54.

109. Стахів О. В., Гудима А. А., Марущак М. І. Вплив гострої крововтрати та ішемії-реперфузії кінцівки на генерацію активних форм оксигену лейкоцитами бронхоальвеолярного змиву. *Вісник медичних і біологічних досліджень*. 2020. № 2. С. 54–59.

110. Вплив ішемії-реперфузії кінцівки та гострої крововтрати на продукцію активних форм кисню лейкоцитів легень / О. Стахів, Р. Максимів, І. Стрельбицька та ін. *Матеріали XXIII міжнар. мед. конгр. студентів і молодих вчених*, 15-17 квітня 2019 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2019. С. 357.

111. Stakhiv O. V., Hudyma A. A. The effect of acute blood loss complicated by limb ischemia-reperfusion on the induction of the apoptosis of pulmonary leukocytes and its correction by carbacetam. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020. Vol. 10, № 9. P. 978–987.

112. 3. Стахів О. В., Максимів Р. В. Вплив гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки, на активність процесів ліпідної пероксидації у легенях та їх корекція карбацетамом. *Вісник медичних і біологічних досліджень*. 2020. № 3 (5). С. 108–114.

113. Порушення вмісту відновленого глутатіону в легенях щурів на тлі

гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки, та їх корекція карбацетамом / О. В. Стахів, А. А. Гудима, І. В. Корда, Ю. В. Угляр. *Медична та клінічна хімія*. 2020. Т. 22, № 3. С. 74–80.

114. Стахів О. Динаміка глутатіонової антипероксидазної системи легень за умов гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки. *Матеріали XXIV міжнар. мед. конгр. студентів і молодих вчених*, 13-15 квітня 2020 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2020. С. 184.

115. Стахів О. В., Гудима А. А. Особливості порушень показників ензимної ланки антиоксидантної системи в легенях щурів після гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини*. 2020. № 3. С. 158–164.

116. Стахів О. Особливості динаміки ферментативної ланки антиоксидантного захисту в легенях під впливом артеріального джгута і реперфузії кінцівки. *Матеріали XXII міжнар. мед. конгр. студентів і молодих вчених*, 23-25 квітня 2018 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2018. С. 273.

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

118. Порівняльний вплив ішемії-реперфузії кінцівки-реперфузії кінцівки на стан внутрішніх органів в експерименті / Р. В. Максимів, І. І. Горбань, О. В. Стахів та ін. *Екстрена медична допомога в надзвичайних умовах* : матеріали всеукр. наук.-практ. конф., 20-24 лютого 2019 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2019. С. 4950.

119. Федосєєва О. В. Роль ішемії-реперфузії кінцівки в патогенезі гострого ураження легень за умови тупої травми органів черевної порожнини, ускладненої масивною крововтратою : автореф. дис. ... канд. мед. наук. : 14.03.04. Чернівці, 2020. 20 с.

120. Федосєєва О. В. Зміни показників антиоксидантно-прооксидантної

системи в тканині легень за умов травми органів черевної порожнини, гіповолемічного шоку та реперфузії нижніх кінцівок в експерименті. *Медицина та клінічна хімія*. 2020. Т. 22, № 1. С. 49–56. DOI: 10.11603/mcch.2410-681X.2020.v.i1.11056

121. Федосєєва О. В. Вплив реперфузії нижніх кінцівок на динаміку змін показників ендогенної інтоксикації за умов поєднаної травми органів черевної порожнини та масивної крововтрати. *Медицина та клінічна хімія*. 2019. Т. 21, № 4. С. 37–43. DOI: 10.11603/mcch.2410-681X.2019.v.i4.10826

122. Вплив операційного стресу на ферментативну ланку антиоксидантного захисту при поєднаній травмі органів черевної порожнини в експерименті / О. В. Федосєєва, Г. Ю. Цимбалюк, І. В. Кузьмінський та ін. *Актуальні проблеми екстреної медичної допомоги та медицини катастроф*: матеріали Всеукр. наук.- практи. конф. з міжнар. участю, 22–25 лютого 2018 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2018. С. 36–38.

123. Федосєєва О. В., Гаріян С. В. Зміни у неспецифічних індикаторних показниках ендогенної інтоксикації в моделі поєднаної травми та ішемічнореперфузійного синдрому. *Гострі та невідкладні стани у практиці лікаря* : матеріали Десятого Британо-Українського симпозиуму з анестезіології та інтенсивної терапії, 18–21 квітня 2018 р. Київ, 2018. С. 95–96.

124. Leighton J. L., You D., Schneider P. Limiting Blood Loss in Orthopaedic Trauma: Strategies and Effects. *Injury*. 2020. Vol. 51, Suppl. 2. P. S123-S127. DOI: 10.1016/j.injury.2020.04.040.

125. Update in combined musculoskeletal and vascular injuries of the extremities / N. Stefanou, C. Arnaoutoglou, F. Papageorgiou et al. *World J. Orthop.* 2022. Vol. 13, № 5. P. 411–426. DOI: 10.5312/wjo.v13.i5.411.

126. Pharmacodynamic Analysis of a Fluid Challenge / H. D. Aya, I. C. Ster, N. Fletcher et al. *Critical Care Med.* 2016. Vol. 44, № 5. P. 880–891. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001517.

127. Hemodynamic effect of different doses of fluids for a fluid challenge: A quasi randomized controlled study / H. D. Aya, A. Rhodes, I. Chis Ster et al. *Critical*

Care Med. 2017. Vol. 45, № 2. P. e161–e168. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002067.

128. Time to surgery: Is it truly crucial in initially stable patients with penetrating injury? / Y. HersHKovitz, Bodas M., A. Givon, B. Kessel. *Injury*. 2020. Vol. 52, № 2. P. 195–199. DOI: 10.1016/j.injury.2020.09.043.

129. Early hospital discharge following non-operative management of blunt liver and splenic trauma: A pilot randomized controlled trial / V. Kumar, B. Mishra, M. K. Joshi et al. *Injury*. 2020. Vol. 52, № 2. P. 260–265. DOI: 10.1016/j.injury.2020.10.013.

130. Kornblith L. Z., Moore H. B., Cohen M. J. Trauma-induced coagulopathy: The past, present, and future. *J. Thromb. Haemost.* 2019. Vol. 17, № 6. P. 852–862. DOI: 10.1111/jth.14450.

131. Targeting Complement Pathways in Polytrauma- and Sepsis-Induced Multiple-Organ Dysfunction / E. Karasu, B. Nilsson, J. Köhl et al. *Front. Immunol.* 2019. Vol. 10. P. 543. doi: 10.3389/fimmu.2019.00543.

132. Location is the key to function: HMGB1 in sepsis and trauma-induced inflammation / M. Deng, M. J. Scott, J. Fan, T. R. Billiar. *J. Leukoc. Biol.* 2019. Vol. 106, № 1. P. 161–169. DOI: 10.1002/JLB.3MIR1218-497R.

133. Caspers M., Maegele M., Fröhlich M. Current strategies for hemostatic control in acute trauma hemorrhage and trauma-induced coagulopathy. *Expert. Rev. Hematol.* 2018. Vol. 11, № 12. P. 987–995. DOI: 10.1080/17474086.2018.1548929.

134. Massive transfusion protocol in adult trauma population / E. Meneses, D. Boneva, M. McKenney, A. Elkbuli. *Am. J. Emerg. Med.* 2020. Vol. 38, № 12. P. 2661–2666. DOI: 10.1016/j.ajem.2020.07.041

135. Cold-stored whole blood platelet function is preserved in injured children with hemorrhagic shock / C. M. Leeper, M. H. Yazer, F. P. Cladis et al. *J. Trauma Acute Care Surg.* 2019. Vol. 87. P. 49–53. DOI: 10.1097/TA.0000000000002340.

136. Large Volume Transfusion with Whole Blood is Safe Compared to Component Therapy / J. R. Gallaher, A. Dixon, A. Cockcroft et al. *J. Trauma Acute Care Surg.* 2020. Vol. 89, № 1. P. 238–245. DOI: 10.1097/TA.0000000000002687.

137. Stephens C. T., Gumbert S., Holcomb J. B. Trauma-associated bleeding:

management of massive transfusion. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2016. Vol. 29, № 2. P. 250–255. DOI: 10.1097/ACO.0000000000000306.]

138. Whole blood transfusion versus component therapy in trauma resuscitation: A systematic review and meta-analysis / E. Crowe, S. M. DeSantis, A. Bonnette et al. *J. Am. Coll. Emerg. Physicians Open.* 2020. Vol. 1, № 4. P. 633–641. DOI: 10.1002/emp2.12089.

139. Fresh whole blood from walking blood banks for patients with traumatic hemorrhagic shock: A systematic review and meta-analysis / D. N. Naumann, A. J. Boulton, A. Sandhu et al. *J. Trauma Acute Care Surg.* 2020. Vol. 89, № 4. P. 792–800. DOI: 10.1097/TA.0000000000002840.

140. A pilot study of stored low titer group O whole blood + component therapy versus component therapy only for civilian trauma patients / A. E. Siletz, K. J. Blair, R. J. Cooper et al. *J. Trauma Acute Care Surg.* 2021. Vol. 91, № 4. P. 655–662. DOI: 10.1097/TA.0000000000003334.

141. Whole Blood Versus Conventional Blood Component Massive Transfusion Protocol Therapy in Civilian Trauma Patients / J. S. Lee, A. D. Khan, F. L. Wright et al. *Am. Surg.* 2021. Vol. 88, № 5, P. 880–886. DOI: 10.1177/00031348211049752.

142. Complications of Hemorrhagic Shock and Massive Transfusion—A Comparison before and after the Damage Control Resuscitation ERA / F. X. Guyette, M. Zenati, D. J. Triulzi et al.. *Shock.* 2020. Vol. 56, № 1. P. 42–51. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001676.

143. Effectiveness and safety of whole blood compared to balanced blood components in resuscitation of hemorrhaging trauma patients – A systematic review / M. Malkin, A. Nevo, S. I. Brundage, M. Schreiber. *Injury.* 2020. Vol. 52, № 2, P. 182–188. DOI: 10.1016/j.injury.2020.10.095.

144. Prehospital resuscitation in adult patients following injury: A Western Trauma Association critical decisions algorithm / J. L. Sperry, M. J. Martin, E. E. Moore et al. *J. Trauma Acute Care Surg.* 2019. Vol. 87, № 5. P. 1228–1231. DOI: 10.1097/TA.0000000000002488.

145. Lier H., Bernhard M., Hossfeld B. Hypovolämisch-hämorrhagischer

Schock [Hypovolemic and hemorrhagic shock]. *Anaesthetist*. 2018. Vol. 67, № 3. P. 225–244. DOI : 10.1007/s00101-018-0411-z.

146. The pathophysiology and management of hemorrhagic shock in the poly-trauma patient / A. Fecher, A. Stimpson, L. Ferrigno, T. H. Pohlman. *J. Clin. Med.* 2021. Vol. 10, № 20, P. 4793. DOI: 10.3390/jcm10204793.

147. Hemostatic potential of cold-stored non-leukoreduced whole blood over time: An assessment of platelet function and thrombin generation for optimal shelf life / S. Assen, J. Cardenas, M. George et al. *J. Trauma Acute Care Surg.* 2020. Vol. 89, № 3. P. 429–434. DOI: 10.1097/TA.0000000000002799.

148. The prehospital use of younger age whole blood is associated with an improved arrival coagulation profile / T. Clements, C. McCoy, S. Assen et al. *J. Trauma Acute Care Surg.* 2021. Vol. 90, № 4. P. 607–614. DOI: 10.1097/TA.0000000000003058.

149. Kudo D., Yoshida Y., Kushimoto S. Permissive hypotension/hypotensive resuscitation and restricted/controlled resuscitation in patients with severe trauma. *J. Intensiv. Care.* 2017. Vol. 5, № 1. P. 11. DOI: 10.1186/s40560-016-0202-z.

150. Comparison of Permissive Hypotension vs. Conventional Re-suscitation. Strategies in Adult Trauma Patients with Hemorrhagic Shock: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials / Y. Zhang, Y. Ding, D. Zheng, et al. *Research Square*. 2021. URL: <https://assets.researchsquare.com/files/rs-407033/v1/17e6ee1f-849b-4454-a515-1534dc9e8479.pdf?c=1631880791>

151. Woodward L., Alsbri M. Permissive Hypotension vs. Conventional Resuscitation in Patients with Trauma or Hemorrhagic Shock: A Review. *Cureus*. 2021. Vol. 13, № 7. P. e16487. DOI: 10.7759/cureus.16487.

152. Криштафор Д. А., Клигуненко О. М. Динаміка маркерів шокового стану при травматичній крововтраті залежно від типу її поповнення. *Клінічна медицина*. 2017. Т. 23, № 4. С. 68–73.

153. Permissive hypotension versus conventional resuscitation strategies in adult trauma patients with hemorrhagic shock: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / A. Tran, J. Yates, A. Lau et al. *The Journal of Trauma*

and Acute Care Surgery. 2018. Vol. 84, № 5. P. 802–808. DOI: 10.1097/TA.0000000000001816. PMID: 29370058.

154. Permissive hypotensive resuscitation in patients with traumatic hemorrhagic shock / K. H. Ho, Y. W. Tarng, Y. P. Chou, H. L. Lin. *Scand. J. Trauma Resusc. Emerg. Med.* 2019. Vol. 27, № 1. P. 14. DOI: 10.1186/s13049-019-0595-5.

155. What is the impact of prehospital blood product administration for patients with cata-strophic haemorrhage: An integrative review / Shand S., K. Curtis, M. Dinh, B. Burns. *Injury*. 2019. Vol. 50, № 2. P. 226–234. DOI: 10.1016/j.injury.2018.11.049.

156. Effectiveness and safety of hypotension fluid resuscitation in traumatic hemorrhagic shock: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / K. Safiejko, J. Smereka, K. J. Filipiak et al. *Cardiol. J.* 2022. Vol. 29, № 3. P. 463–471. DOI: 10.5603/CJ.a2020.0096.

157. Damage control or definitive repair? A retrospective review of abdominal trauma at a major trauma center in South Africa / R. Weale, V. Kong, J. Buitendag et al. *Trauma Surg. Acute Care Open*. 2019. Vol. 4, № 1. P. e000235. DOI: 10.1136/tsaco-2018-000235.

158. Outcomes after single-look trauma laparotomy: A large population-based study / J. M. Bowie, J. Badiee, R. Y. Calvo et al. *J. Trauma Acute Care Surg.* 2019. Vol. 86, № 4. P. 565–572. DOI: 10.1097/TA.0000000000002167.

159. Damage control laparotomy in trauma: A pilot randomized controlled trial. The DCL trial / J. A. Harvin, S .D.Adams, S.-J. M. Dodwad et al. *Trauma Surgery & Acute Care Open*. 2021. Vol. 6, № 1. P. e000777. DOI: 10.1136/tsaco-2021-000777.

160. Risks and benefits of hypotensive resuscitation in patients with traumatic hemorrhagic shock: a meta-analysis / N. Owattanapanich, K. Chittawatanarat, T. Benyakorn, J. Sirikun. *Scand. J. Trauma Resusc. Emerg. Med.* 2018. Vol. 26, № 1. P. 107. DOI: 10.1186/s13049-018-0572-4.

161. Damage control resuscitation in patients with severe traumatic hemorrhage: a practice management guideline from the Eastern Association for the Surgery of Trauma / J. W. Cannon, M. A. Khan, A. S. Raja et al. *The Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2017. Vol. 82, № 3. P. 605–617. DOI: 10.1097/TA.0000000000001333.

162. Spinella P. C., Cap A. P. Whole blood: back to the future. *Curr. Opin. Hematol.* 2016. Vol. 23, № 6. P. 536–542. DOI: 10.1097/MOH.0000000000000284.

163. Every minute counts: time to delivery of initial massive transfusion cooler and its impact on mortality / D. E. Meyer, L. E. Vincent, E. E. Fox et al. *The Journal of Trauma and Acute Care Surgery.* 2017. Vol. 83, № 1. P. 19–24. DOI: 10.1097/TA.0000000000001531.

164. The Prospective, Observational, Multicenter, Major Trauma Transfusion (PROMTT) study: comparative effectiveness of a timevarying treatment with competing risks / J. B. Holcomb, D. J. del Junco, E. E. Fox et al. *JAMA Surg.* 2013. Vol. 148, № 2. P. 127–136. DOI: 10.1001/2013.jamasurg.387.

165. Transfusion of plasma, platelets, and red blood cells in a 1:1:1 vs a 1:1:2 ratio and mortality in patients with severe trauma: the PROPPR randomized clinical trial / J. B. Holcomb, B. C. Tilley, S. Baraniuk et al. *JAMA.* 2015. Vol. 313, № 5. P. 471–482. DOI: 10.1001/jama.2015.12.

166. Should all massively transfused patients be treated equally? An analysis of massive transfusion ratios in the nontrauma setting / E. W. Etchill, S. P. Myers, L. M. McDaniel et al. *Crit. Care Med.* 2017. Vol. 45, № 8. P. 1311–1316. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002498.

167. Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline / D. R. Spahn, B. Bouillon, V. Cerny et al. *Crit. Care.* 2013. Vol. 17, № 2. P. R76. DOI: 10.1186/cc12685.

168. Bundles of care for resuscitation from hemorrhagic shock and severe brain injury in trauma patients – translating knowledge into practice / S. Shafi, A. W. Collinsworth, K. M. Richter et al. *The Journal of Trauma and Acute Care Surgery.* 2016. Vol. 81, № 4. P. 780–794. doi: 10.1097/TA.0000000000001161.

169. Наказ МОЗ України від 11.07.2022 № 1192 «Про затвердження Стандартів медичної допомоги «Надання медичної допомоги постраждалим з геморагічним шоком на догоспітальному та госпітальному етапах при травмі».
URL: <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-11072022--1192-pro-zatverdzhennja-standartiv-medichnoi-dopomogi-nadannja->

medichnoi-dopomogi-postrazhdalim-z-gemoragichnim-shokom-na-dogospitalnomu-ta-gospitalnomu-etapah-pri-travmi

170. Perel P., Roberts I., Ker K. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Review is a systematic review*. 2013. № 2. P. CD000567. DOI: 10.1002/14651858.CD000567.pub6.

171. The effectiveness of prehospital hypertonic saline for hypotensive trauma patients: a systematic review and meta-analysis / I. E. Blanchard, A. Ahmad, K. L. Tang et al. *BMC Emergency Medicine*. 2017. Vol. 17, № 1. P. 35. DOI: 10.1186/s12873-017-0146-1.

172. Prehospital hypertonic fluid resuscitation for trauma patients: A systematic review and meta-analysis / C. de Crescenzo, F. Gorouhi, E. S. Salcedo, J. M. Galante. *The Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2017. Vol. 82, № 5. P. 956–962. DOI: 10.1097/TA.0000000000001409.

173. Does the infusion rate of fluid affect rapidity of mean arterial pressure restoration during controlled hemorrhage / C. Roger, B. Louart, G. Louart et al. *American Journal of Emergency Medicine*. 2016. Vol. 34. P. 1743–1749. DOI: 10.1016/j.ajem.2016.05.019.

174. Hahn R. G., Drobin D., Zdolsek J. Distribution of crystalloid fluid changes with the rate of infusion: a population-based study. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2016. Vol. 60. P. 569–78. DOI: 10.1111/aas.12686.

175. Muir W. W., Hughes D. Silverstein D. C. Editorial: Fluid Therapy in Animals: Physiologic Principles and Contemporary Fluid Resuscitation Considerations. *Frontiers in Veterinary Science*. 2021. Vol. 8. P. 744080. DOI: 10.3389/fvets.2021.744080

176. Optimal crystalloid volume ratio for blood replacement for maintaining hemodynamic stability and lung function: an experimental randomized controlled study / G. H. Fodor, W. Habre, A. L. Balogh et al. *BMC Anesthesiology*. 2019. Vol. 19, № 21. URL: <https://bmcanesthesiol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12871-019-0691-0>

177. Low-volume resuscitation with normal saline is associated with microvascular

endothelial dysfunction after hemorrhage in rats, compared to colloids and balanced crystalloids / L. N. Torres, K. K. Chung, C. L. Salgado et al. *The New England Journal of Medicine*. 2017. Vol. 21, № 1. P. 160. DOI: 10.1186/s13054-017-1745-7.

178. Impact of Acute Blood Loss on Clinical, Hematological, Biochemical, and Oxidative Stress Variables in Sheep / R. S. Sousa, C. S. Sousa, F. L. C. Oliveira, et al. *Veterinary sciences*. 2022. Vol. 9. P. 229. DOI: 10.3390/vetsci9050229

179. Сучасний погляд на проблему дегідратаційних порушень організму (літературний огляд) / В. І. Гула, О. О. Приходько, В. І. Бумейстер та ін. *Буковинський медичний вісник*. 2016. Т. 20, № 2. С. 186–190.

180. Прохоренко О. О., Цимбалюк Г. Ю. Динаміка активності процесів ліпідної пероксидації в пізній період краніоскелетної травми за умов хронічного гепатиту та ефективність корекції армадіном. *Медична та клінічна хімія*. 2021. Т. 23, № 4. С. 15–21. DOI: 10.11603/1811-2471.2022.v.i2.13141.

181. The functional indexes of RBCs and microcirculation in the traumatic brain injury with the action of 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypiridin succinate / A. V. Polozova, G. A. Boyarinov, V. O. Nikolsky et al. *BMC Neuroscience*. 2021. Vol. 22, № 1. P. 57.

182. Тріщинська М. А., Кононов О. Е. Патогенетично обумовлені підходи до діагностики й лікування полінейропатії. *Міжнародний неврологічний журнал*. 2020. Т. 16, № 8. С. 15–20. DOI: 10.22141/2224-0713.16.8.2020.221956

183. Пискливець Т. Вплив крововтрати різного ступеня на динаміку показників пероксидного окиснення в печінці, кірковому та мозковому шарах нирок за умов поєднаної скелетної травми. *Матеріали XXV Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених*, 12–14 квіт. 2021 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2021. С. 286.

184. Пискливець Т. І. Вплив крововтрати різного ступеня на динаміку показників ензимної ланки антиоксидантного захисту в печінці, кірковому та мозковому шарах нирок за умов поєднаної скелетної травми в ранній період травматичної хвороби. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : матеріали LXIV підсумкової наук.-практ. конф., 11 черв. 2021 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2021. С. 170–171.

185. Пискливець Т. І., Шульгай А. Г. Динаміка показників цитолізу та ендогенної інтоксикації за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою різного ступеня, та їх корекція. *Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука*. 2023. № 3. С. 51–63. DOI: <https://doi.org/10.11603/2414-4533.2023.3.14151>

186. Пискливець Т. І., Шульгай А. Г. Функціональні та метаболічні порушення печінки за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою різного ступеня, та їх корекція. *Вісник морської медицини*. 2023. № 3. С. 181–190.

187. Шульгай А. Г., Пискливець Т. І. Вплив крововтрати різного ступеня на прояви дисфункції печінки за умов поєднаної скелетної травми та їх корекція. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : матеріали LXVI підсумкової наук.-практ. конф., 16–17 черв. 2023 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2023. С. 145–146.

188. Пискливець Т. І., Шульгай А. Г. Функціональні й метаболічні порушення нирок за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою різного ступеня тяжкості, та ефективність 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату в корекції виявлених порушень. *Медична та клінічна хімія*. 2023. Т. 25, № 3. С. 43–54. DOI: [10.11603/mcch.2410-681X.2023.i3.14130](https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2023.i3.14130)

189. The determination of correlation linkages between level of reactive oxygen species, contents of neutrophils and blood gas composition in experimental acute lung injury / M. Marushchak, I. Krynytska, N. Petrenko, I. Klishch. *Georgian Medical News*. 2016. № 253. P. 98–103.

190. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рекомендації / за ред. О. В. Стефанова. Київ : Авіценна, 2001. 528 с.

191. Чевари С., Чаба И., Сокей Й. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологических материалах. *Лабораторное дело*. 1985. № 11. С. 678–681.

192. Метод определения активности каталазы / М. А. Королюк, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова, В. Е. Токарев. *Лабораторное дело*. 1988. № 1. С. 16–19.

193. Горбань І. І. Вплив гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки, на антиоксидантно-прооксидантний баланс печінки та його корекція карбацетамом. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2020. № 2. С. 93–100. DOI: <https://DOI.org/10.11603/1811-2471.2020.v.i2.11320>.

194. Кругликова Г. О., Штурман І. М. Глутатионпероксидазная и глутатионредуктазная активность печени крыс после введения селенита натрия. *Український біохімічний журнал*. 1976. Т. 48, № 2. С. 223–227.

195. Ellman G. L. Tissue sulfhydryl groups. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 1959. Vol. 82, № 1. P. 70–77.

196. Колб В. Г., Камышников В. С. Справочник по клинической химии. Минск : Беларусь, 1982. 311 с.

197. Оценка влияния факторов окружающей среды на иммунологическую реактивность организма : метод. рекомендации / НИИ общей и коммунальной гигиены им. А. Н. Марзеева. Киев, 1988. 23 с.

198. Рівень молекул середньої маси в синовіальній рідині хворих на ревматоїдний артрит / О. В. Синяченко, М. В. Єрмолаєва, Т. Ю. Алієва та ін. *Травма*. 2020. Т. 21, № 6. С. 21–26. DOI: <http://dx.doi.org/10.22141/1608-1706.6.21.2020.223884>.

199. Герасимчук М. Р, Заяць Л. М. Нові погляди на оцінку гострого легеневого ушкодження на фоні експериментального перитоніту. *Таврический медико-биологический вестник*. 2012, Т. 15, № 3 (ч. 1). С. 63–68.

200. Сапожников А. Г., Доросевич А. Е. Гистологическая и микроскопическая техника : рук-во. Смоленск : САУ, 2000. 476 с.

201. Особливості антиоксидантно-прооксидантного балансу внутрішніх органів за умов гострої крововтрати / Д. О. Кошак, А. М. Черватюк, Ю. А. Денисюк, Н. І. Трач. *Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм* : матеріали XII Всеукраїнської наук.-практ. конф., присв. ювілейним датам засновників кафедри патофізіології ТДМІ 110-річчю проф. Бергера Е.Н. і 90-річчю проф. Маркової О.О., 29–30 жовт. 2020 р. Тернопіль, 2020. С. 60–61.

202. Активність процесів ліпідної пероксидації у внутрішніх органах в динаміці моделювання гострої крововтрати в об'ємі 1 % від маси щура / Д. О. Кошак, Ю. А. Денисюк, А. М. Черватюк, Н. І. Трач. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : матеріали LXIV підсумкової наук.-практ. конф., 11 черв. 2021 р. Тернопіль, 2021. С. 155–156.

203. Динаміка антиоксидантно-прооксидантного балансу у внутрішніх органах за умов моделювання гострої крововтрати різної тяжкості / Ю. А. Денисюк, Д. О. Кошак, Н. І. Трач, А. М. Черватюк. *Матеріали XXV Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених*, 12–14 квіт. 2021 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2021. С. 278–279.

204. Динаміка показників глутатінової антипероксидазної системи у внутрішніх органах за умов моделювання гострої крововтрати різної тяжкості / Ю. А. Денисюк, Д. О. Кошак, Н. І. Трач, А. М. Черватюк. *Матеріали XXVI Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених*, 13–15 квіт. 2022 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2022. С. 158–159.

205. Динаміка показників цитолізу та ендогенної інтоксикації за умов моделювання гострої крововтрати різної тяжкості / Ю. А. Денисюк, Д. О. Кошак, Н. І. Трач, А. М. Черватюк. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : матеріали підсумкової LXV наук.-практ. конф., 9 червня 2022 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2022. С. 92–93.

206. Динаміка ензимної ланки антиоксидантного захисту внутрішніх органів після моделювання гострої крововтрати в об'ємі 1 % від маси щура / Ю. А. Денисюк, Д. О. Кошак, Н. І. Трач, А. М. Черватюк. *Особливості науково-педагогічного процесу в період пандемії COVID-19* : матеріали пленуму Українського наукового товариства патофізіологів, 15–17 верес. 2020 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2022. С. 31–32.

207. Трач Н. І., Прохоренко О. О. Динаміка показників ензимної ланки антиоксидантного захисту в легенях під впливом гострої експериментальної крововтрати залежно від виду кровозаміщення. *Медична та клінічна хімія*. 2023. Т. 25, № 3. С. 151–157. DOI: 10.11603/mcch.2410-681X.2023.i3.14162

208. Трач Н. І., Прохоренко О. О. Динамка процесів ліпідної пероксидації та розвиток набряку легень під впливом гострої крововтрати різної тяжкості та їх корекція. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2023. Т. 23, вип. 3. С. 143–150. DOI: 10.31718/2077–1096.23.3.143.

209. Трач Н. І., Гудима А. А. Динаміка вмісту молекул середньої маси у бронхоальвеолярному змиві під впливом гострої крововтрати та ефективність інфузійної терапії з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом. *Вісник морської медицини*. 2023. № 3. С. 229–236. DOI: 10.5281/zenodo.10053162.

210. Трач Н. І. Динаміка показників ендогенної інтоксикації за умов гострої крововтрати різної тяжкості та їх корекція. Бюлетень *XXII читань ім. В. В. Підвисоцького* : матеріалів наук. конф., 18–19 трав. 2023 р. Одеса : УкрНДІ медицини транспорту, 2023. С. 153–155.

211. Гудима А. А., Трач Н. І. Динаміка вмісту церулоплазміну та циркулюючих імунних комплексів за умов гострої крововтрати різної тяжкості та їх корекція. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : матеріали підсумкової LXVI наук.-практ. конф., 16–17 черв. 2023 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2023. С. 119–120

212. Трач Н. Вплив гострої крововтрати різної тяжкості на динаміку метаболічних порушень і структурних змін у легенях та їх корекція. *Майбутнє за наукою : матеріали XXVII Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених*, 10–12 квіт. 2023 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2023. С. 208.

213. Epidemiology of massive transfusion: a binational study from Sweden and Denmark / M. Halmin, F. Chiesa, S. K. Vasan et al. *The New England Journal of Medicine* *Medicine*. 2016. Vol. 44. P. 468–477. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001410.

214. Цимбалюк Г. Ю. Динаміка змін в антиоксидантно-прооксидантній системі в тканинах нирок при поєднаній травмі органів черевної порожнини на фоні гіповолемічного шоку та синдромі ішемії-реперфузії. *Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука*. 2018. № 3. С. 63–69. DOI: 10.11603/2414-4533.2018.3.8898.

215. Influence of two-hour tourniquets ischemia of limb and acute blood loss on systemic disorders of the body in the reperfusion period (experimental study) / I. I. Horban, A. A. Hudyma, R. V. Maksymiv, I. V. Antonyshyn. *Wiadomości Lekarskie*. 2020. Vol. 73, № 7. P. 1330–1333.

216. Oxidative stress in surgery in an ageing population: Pathophysiology and therapy / F. Rosenfeldt, M. Wilson, G. Lee et al. *Exp. Gerontol.* . 2013. Vol. 48, № 1. P. 45–54. DOI: 10.1016/j.exger.2012.03.010

217. Ceruloplasmin and Hypoferremia: Studies in Burn and Non-Burn Trauma Patients / A. Michael, L. Johnny, C. L. Keen, J. L. Atkins. *Antioxidants*. 2015. Vol. 4. P. 153–169. DOI: 10.3390/antiox4010153.

218. Кащак Т. В. Динаміка вмісту церулоплазміну та тумор-некротичного фактора- α в пізній період після комбінованої травми. *Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм* : матеріали ІХ наук.-практ. конф., 29–30 вер. 2016 р. Тернопіль, 2016. С. 33–34.

219. Молодцов В. Є. Деякі особливості патогенезу алкогольного гепатиту та алкогольного цирозу печінки за поєднання з артеріальною гіпертензією. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2020. Т. 19, №2 (72). С. 19–27.

220. Structure, solubility, and permeability relationships in a diverse middle molecule library / H. Miyachi, K. Kanamitsu, M. Ishii, et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2021. Vol. 37. P. 127847. DOI: 10.1016/j.bmcl.2021.127847.

221. Wolley M., Jardine M., Hutchison C. A. Exploring the Clinical Relevance of Providing Increased Removal of Large Middle Molecules. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2018. Vol. 13, № 5. P. 805-814. DOI: 10.2215/CJN.10110917

222. Субмікроскопічні зміни компонентів аерогематичного бар'єру респіраторного відділу легень щурів у ранні терміни після гострого ураження хлоридною кислотою / В. О. Бєський, З. М. Небесна, М. І. Марущак, Л. А. Гришук. *Вісник наукових досліджень*. 2018. № 2 (91). С. 136–140.

223. Hryshchuk L. A., Besky V. O., Marushchak M. I. Dynamics of pulmonary damage parameters in experimental HCl-induced acute lung injury. *Journal of Health Sciences*. 2014. Vol. 4, № 14. P. 175-181.

ДОДАТОК А.1

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з наукової роботи
Тернопільського національногомедичного університету
імені І.Я. Горбачевського

МОЗ України

проф. І. М. Кліш

керівник закладу, в якому проведено впровадження

_____ 2023 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Дослідження впливу різних засобів інфузійної терапії на особливості процесів ліпідної пероксидації та розвиток набряку легень за умов гострої крововтрати різної тяжкості.

2. Заклад, що розробив, його поштова адреса, ПІБ авторів: Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1, 46001, Україна.

Розроблювачі: Трач Нестор Іванович, Прохоренко Ольга Олегівна.

3. Джерела інформації: Трач Н. І., Прохоренко О. О. Динаміка процесів ліпідної пероксидації та розвиток набряку легень під впливом гострої крововтрати різної тяжкості та їх корекція. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2023. Т. 23, Вип. 3 (83). С. 143–150. DOI 10.31718/2077–1096.23.3.143

4. Впроваджено: Центральна науково-дослідна лабораторія ТНМУ.
назва кафедри і навчального закладу

5. Термін впровадження: 2023 р.

6. Загальна кількість спостережень _____

7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації: У наукову роботу при дослідженні методик інфузійної терапії за умов гострої крововтрати та оцінки метаболічних порушень та структурних змін легень.

Показники ефективності: Однократне довенне введення розчину Рінгера лактату у співвідношенні 1:1 до об'єму крововтрати в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом в дозі 100 мг·кг⁻¹ через 1 год після гострої крововтрати в обсязі 2 % від маси тіла викликає більш виражене зниження активності ліпідної пероксидації та зменшення індексу набряку легень, починаючи з 3 доби експерименту, порівняно з аналогічною групою щурів, якій вводили лише розчину Рінгера лактату в еквівалентній дозі.

8. Зауваження, пропозиції: _____

Відповідальний за впровадження _____

канд. мед. наук, доцент Лісничук Н. Є.

посада, прізвище, ім'я, по батькові

ДОДАТОК А.2

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з наукової роботи
Тернопільського національного
медичного університету
імені І.Я. Горбачевського
МОЗ України



проф. І. М. Кліщ

керівник закладу, в якому проведено впровадження

09 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Особливості процесів ліпідної пероксидації та розвиток набряку легень під впливом гострої крововтрати різної тяжкості та їх корекція.

2. Заклад, що розробив, його поштова адреса, ПІБ авторів: Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1, 46001, Україна.

Розроблювачі: Трач Нестор Іванович, Прохоренко Ольга Олегівна.

3. Джерела інформації: Трач Н. І., Прохоренко О. О. Динамка процесів ліпідної пероксидації та розвиток набряку легень під впливом гострої крововтрати різної тяжкості та їх корекція. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2023. Т. 23, Вип. 3 (83). С. 143–150. DOI 10.31718/2077–1096.23.3.143

4. Впроваджено: кафедра патологічної фізіології ТНМУ
назва кафедри і навчального закладу

5. Термін впровадження: 2022-2023 н.р.

6. Загальна кількість спостережень _____

7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації: У матеріали лекції та практичного заняття з курсу патофізіології на тему «Патофізіологія легень».

Показники ефективності: Гостра крововтрата в обсязі 2 % від маси тіла викликає суттєво більше посилення процесів ліпідної пероксидації в паренхімі легень та бронхоальвеолярному змиві, зростання індексу набряку легень порівняно зі щурами, яким моделювали гостру крововтрату в обсязі 1 % від маси тіла. Однократне довенне введення розчину Рінгера лактату у співвідношенні 1:1 до об'єму крововтрати в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом в дозі 100 мг·кг⁻¹ через 1 год після гострої крововтрати в обсязі 2 % від маси тіла викликає більш виражене зниження активності ліпідної пероксидації та зменшення індексу набряку легень, починаючи з 3 доби експерименту, порівняно з аналогічною групою щурів, якій вводили лише розчину Рінгера лактату в еквівалентній дозі.

8. Зауваження, пропозиції: не вносились

Відповідальний за впровадження _____

д-р мед. наук, професор Денефіль О.В.

посада, прізвище, ім'я, по батькові

ДОДАТОК А.3

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з науково-педагогічної
роботи Тернопільського національного
медичного університету
імені І.Я. Горбачевського
МОЗ України
проф. А. Г. Шульгай
керівник закладу, в якому проведено впровадження



09

2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Вплив різних засобів інфузійної терапії на особливості процесів ліпідної пероксидації та розвиток набряку легень за умов гострої крововтрати різної тяжкості.

2. Заклад, що розробив, його поштова адреса, ПІБ авторів: Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1, 46001, Україна.

Розроблювачі: Трач Нестор Іванович, Прохоренко Ольга Олегівна.

3. Джерела інформації: Трач Н. І., Прохоренко О. О. Динамка процесів ліпідної пероксидації та розвиток набряку легень під впливом гострої крововтрати різної тяжкості та їх корекція. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2023. Т. 23, Вип. 3 (83). С. 143–150. DOI 10.31718/2077–1096.23.3.143

4. Впроваджено: кафедра фармакології з клінічною фармакологією ТНМУ.
назва кафедри і навчального закладу

5. Термін впровадження: 2022-2023 н.р.

6. Загальна кількість спостережень _____

7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації: У матеріали лекції та практичного заняття з дисципліни «Лікарські засоби, які впливають на ЦНС».

Показники ефективності: Однократне довенне введення розчину Рінгера лактату у співвідношенні 1:1 до об'єму крововтрати в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом в дозі 100 мг·кг⁻¹ через 1 год після гострої крововтрати в обсязі 2 % від маси тіла викликає більш виражене зниження активності ліпідної пероксидації та зменшення індексу набряку легень, починаючи з 3 доби експерименту, порівняно з аналогічною групою щурів, якій вводили лише розчину Рінгера лактату в еквівалентній дозі.

8. Зауваження, пропозиції: _____

Відповідальний за впровадження _____

д-р мед. наук, професор Олещук О. М.

посада, прізвище, ім'я, по батькові

ДОДАТОК А.4

„ЗАТВЕРДЖУЮ”

В.о. Першого проректора Івано-Франківського національного медичного університету
д.фарм.н., професор Андрій ГРИЦИК

„19” 10 листопада 2023 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Особливості процесів ліпідної пероксидації та розвиток набряку легень під впливом гострої крововтрати різної тяжкості та їх корекція.

2. Заклад, що розробив, його поштова адреса, ПІБ авторів: Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1, 46001, Україна.

Розроблювачі: Трач Нестор Іванович, Прохоренко Ольга Олегівна

3. Джерела інформації: Трач Н. І., Прохоренко О. О. Динамка процесів ліпідної пероксидації та розвиток набряку легень під впливом гострої крововтрати різної тяжкості та їх корекція. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2023. Т. 23, Вип. 3 (83). С. 143–150. DOI 10.31718/2077–1096.23.3.143

4. Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра патологічної фізіології Івано-Франківського національного медичного університету.

5. Термін впровадження: 2023 навчальний рік.

6. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації: У матеріали лекції та практичного заняття з курсу патологічної фізіології на тему «Патофізіологія легень».

Показники ефективності: Гостра крововтрата в обсязі 2 % від маси тіла викликає суттєво більше посилення процесів ліпідної пероксидації в паренхімі легень та бронхоальвеолярному змиві, зростання індексу набряку легень порівняно зі щурами, яким моделювали гостру крововтрату в обсязі 1 % від маси тіла. Однократне доведення введення розчину Рінгера лактату у співвідношенні 1:1 до об'єму крововтрати в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом в дозі 100 мг·кг⁻¹ через 1 год після гострої крововтрати в обсязі 2 % від маси тіла викликає більш виражене зниження активності ліпідної пероксидації та зменшення індексу набряку легень, починаючи з 3 доби експерименту, порівняно з аналогічною групою щурів, якій вводили лише розчину Рінгера лактату в еквівалентній дозі.

7. Зауваження, пропозиції: немає.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри патологічної фізіології
Івано-Франківського національного медичного
університету, доктор медичних наук, професор
Заслужений діяч науки і техніки України

Любомир ЗАЯЦЬ

ДОДАТОК А.5

„ЗАТВЕРДЖУЮ”

Проректор з науково-педагогічної
роботи закладу вищої освіти Буковинського
державного медичного університету
доцент Володимир ХОДОРОВСЬКИЙ



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Особливості процесів ліпідної пероксидації та розвиток набряку легень під впливом гострої крововтрати різної тяжкості та їх корекція.

2. Заклад, що розробив, його поштова адреса, ПІБ авторів: Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1, 46001, Україна.

Розроблювачі: Трач Нестор Іванович, Прохоренко Ольга Олегівна

3. Джерела інформації: Трач Н. І., Прохоренко О. О. Динаміка процесів ліпідної пероксидації та розвиток набряку легень під впливом гострої крововтрати різної тяжкості та їх корекція. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2023. Т. 23, Вип. 3 (83). С. 143–150. DOI 10.31718/2077–1096.23.3.143

4. Впроваджено: кафедра патологічної фізіології БДМУ

назва кафедри і навчального закладу

5. Термін впровадження: 2023-2024 н.р.

6. Загальна кількість спостережень _____

7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації: У матеріали лекції та практичного заняття з курсу патологічної фізіології на тему «Патофізіологія легень»

Показники ефективності: Гостра крововтрата в обсязі 2 % від маси тіла викликає суттєво більше посилення процесів ліпідної пероксидації в паренхімі легень та бронхоальвеолярному змиві, зростання індексу набряку легень порівняно зі щурами, яким моделювали гостру крововтрата в обсязі 1 % від маси тіла. Однократне довенне введення розчину Рінгера лактату у співвідношенні 1:1 до об'єму крововтрати в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом в дозі 100 мг·кг⁻¹ через 1 год після гострої крововтрати в обсязі 2 % від маси тіла викликає більш виражене зниження активності ліпідної пероксидації та зменшення індексу набряку легень, починаючи з 3 доби експерименту, порівняно з аналогічною групою щурів, якій вводили лише розчину Рінгера лактату в еквівалентній дозі.

8. Зауваження, пропозиції: не має.

Відповідальний за впровадження:
завідувач кафедри патологічної фізіології
закладу вищої освіти
Буковинського державного медичного
університету, д. мед. н., проф.

Юрій РОГОВИЙ

ДОДАТОК А.6

ЗАТВЕРДЖУЮ
В.о. директора ДЗ «Український
науково-практичний центр екстреної
медичної допомоги та медицини
катастроф МОЗ України

проф. С. О. Гур'єв

керівник закладу, в якому проведено впровадження

« 14 » 09 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Особливості процесів ліпідної пероксидації та розвиток набряку легень під впливом гострої крововтрати різної тяжкості та їх корекція засобами інфузійної терапії.

2. **Заклад, що розробив, його поштова адреса, ПІБ авторів:** Тернопільський національний медичний університет імені Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1, 46001, Україна.

Розроблювачі: Трач Нестор Іванович, Прохоренко Ольга Олегівна

3. **Джерела інформації:** Трач Н. І., Прохоренко О. О. Динамка процесів ліпідної пероксидації та розвиток набряку легень під впливом гострої крововтрати різної тяжкості та їх корекція. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2023. Т. 23, Вип. 3 (83). С. 143–150. DOI 10.31718/2077–1096.23.3.143

4. **Впроваджено:** навчально тренувальне відділення УПНЦЕМД і МК
назва кафедри і навчального закладу

5. **Термін впровадження:** 2022-2023 н.р.

6. **Загальна кількість спостережень** _____

7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації:** У матеріали підготовки бригад медицини катастроф з розділу «Інтенсивна терапія геморагічного шоку на догоспітальному етапі».

Показники ефективності: Гостра крововтрата в обсязі 2 % від маси тіла викликає суттєво більше посилення процесів ліпідної пероксидації в паренхімі легень та бронхоальвеолярному змиві, зростання індексу набряку легень порівняно зі щурами, яким моделювали гостру крововтрата в обсязі 1 % від маси тіла. Однократне доведене введення розчину Рінгера лактату у співвідношенні 1:1 до об'єму крововтрати в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом в дозі 100 мг·кг⁻¹ через 1 год після гострої крововтрати в обсязі 2 % від маси тіла викликає більш виражене зниження активності ліпідної пероксидації та зменшення індексу набряку легень, починаючи з 3 доби експерименту, порівняно з аналогічною групою щурів, якій вводили лише розчину Рінгера лактату в еквівалентній дозі.

8. **Зауваження, пропозиції:** _____

Відповідальний за впровадження _____

керівник команд медицини катастроф Казачков Віктор Євгенович
посада, прізвище, ім'я, по батькові

ДОДАТОК Б

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Трач Н. І., Прохоренко О. О. Динаміка показників ензимної ланки антиоксидантного захисту в легенях під впливом гострої експериментальної крововтрати залежно від виду кровозаміщення. *Медична та клінічна хімія*. 2023. Т. 25, № 3. С. 151–157. DOI: 10.11603/mcch.2410-681X.2023.i3.14162

2. Трач Н. І., Прохоренко О. О. Динаміка процесів ліпідної пероксидації та розвиток набряку легень під впливом гострої крововтрати різної тяжкості та їх корекція. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2023. Т. 23, вип. 3. С. 143–150. DOI: 10.31718/2077–1096.23.3.143.

3. Трач Н. І., Гудима А. А. Динаміка вмісту молекул середньої маси у бронхоальвеолярному змиві під впливом гострої крововтрати та ефективність інфузійної терапії з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом. *Вісник морської медицини*. 2023. № 3. С. 229–236. DOI: 10.5281/zenodo.10053162.

4. Особливості антиоксидантно-прооксидантного балансу внутрішніх органів за умов гострої крововтрати / Д. О. Кошак, А. М. Черватюк, Ю. А. Денисюк, Н. І. Трач. *Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм* : матеріали XII Всеукр. наук.-практ. конф., присвяченої ювілейним датам засновників кафедри патофізіології ТДМІ 110-річчю проф. Бергера Е.Н. і 90-річчю проф. Маркової О.О., 29–30 жовт. 2020 р. Тернопіль, 2020. С. 60–61.

5. Активність процесів ліпідної пероксидації у внутрішніх органах в динаміці моделювання гострої крововтрати в об'ємі 1 % від маси щура / Д. О. Кошак, Ю. А. Денисюк, А. М. Черватюк, Н. І. Трач. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : матеріали LXIV підсумкової наук.-практ. конф., 11 черв. 2021 р. Тернопіль, 2021. С. 155–156.

6. Динаміка антиоксидантно-прооксидантного балансу у внутрішніх органах за умов моделювання гострої крововтрати різної тяжкості /

Ю. А. Денисюк, Д. О. Кошак, Н. І. Трач, А. М. Черватюк. *Матеріали XXV Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених*, 12–14 квіт. 2021 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2021. С. 278–279.

7. Динаміка показників глутатінової антипероксидазної системи у внутрішніх органах за умов моделювання гострої крововтрати різної тяжкості / Ю. А. Денисюк, Д. О. Кошак, Н. І. Трач, А. М. Черватюк. *Матеріали XXVI Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених*, 13–15 квіт. 2022 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2022. С. 158–159.

8. Динаміка показників цитолізу та ендогенної інтоксикації за умов моделювання гострої крововтрати різної тяжкості / Ю. А. Денисюк, Д. О. Кошак, Н. І. Трач, А. М. Черватюк. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : матеріали підсумкової LXV наук.-практ. конф., 9 червня 2022 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2022. С. 92–93.

9. Динаміка ензимної ланки антиоксидантного захисту внутрішніх органів після моделювання гострої крововтрати в об'ємі 1 % від маси щура / Ю. А. Денисюк, Д. О. Кошак, Н. І. Трач, А. М. Черватюк. *Особливості науково-педагогічного процесу в період пандемії COVID-19* : матеріали пленуму Українського наукового товариства патофізіологів, 15–17 верес. 2020 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2022. С. 31–32.

10. Трач Н. І. Динаміка показників ендогенної інтоксикації за умов гострої крововтрати різної тяжкості та їх корекція. *Бюлетень XXII читань ім. В. В. Підвисоцького* : матеріали наук. конф., 18–19 трав. 2023 р. Одеса : УкрНДІ медицини транспорту, 2023. С. 153–155.

11. Гудима А. А., Трач Н. І. Динаміка вмісту церулоплазміну та циркулюючих імунних комплексів за умов гострої крововтрати різної тяжкості та їх корекція. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : матеріали підсумкової LXVI наук.-практ. конф., 16–17 черв. 2023 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2023. С. 119–120

12. Трач Н. Вплив гострої крововтрати різної тяжкості на динаміку метаболічних порушень і структурних змін у легенях та їх корекція. *Майбутнє за*

наукою : матеріали XXVII Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених, 10–12 квіт. 2023 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2023. С. 208.

ДОДАТОК В

Відомості про апробацію матеріалів дисертації:

- XII Всеукраїнська науково-практична конференція, присвячена ювілейним датам засновників кафедри патофізіології ТДМІ 110-річчю проф. Бергера Е.Н. і 90-річчю проф. Маркової О.О., «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм» (м. Тернопіль, 29-30 жовтня 2020 р.) – *усна доповідь і публікація*;

- LXIV підсумкова науково-практична конференція «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль, 11 червня 2021 р.) – *стендова доповідь і публікація*;

- XXV Міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених (м. Тернопіль, 12-14 квітня 2021 р.) – *усна доповідь і публікація*;

- XXVI Міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених (м. Тернопіль, 13-15 квітня 2022 р.) – *усна доповідь і публікація*;

- підсумкова LXV науково-практична конференція «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль, 9 червня 2022 р.) – *стендова доповідь і публікація*;

- пленум Українського наукового товариства патофізіологів «Ообливості науково-педагогічного процесу в період пандемії COVID-19» (м. Тернопіль, 15-17 вересня 2020 р.) – *усна доповідь і публікація*;

- XXII читання ім. В. В. Підвисоцького (м. Одеса, 18-19 травня 2023 р.) – *публікація*;

- підсумкова LXVI науково-практична конференція «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль, 16-17 червня 2023 р.) – *стендова доповідь і публікація*;

- XXVII Міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених «Майбутнє за наукою» (м. Тернопіль, 10-12 квітня 2023 р.) – *усна доповідь і публікація*.