

ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ  
УНІВЕРСИТЕТ ім. М. І. ПИРОГОВА  
МОЗ УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова праця  
на правах рукопису

Очеретна Наталія Петрівна

УДК 612.411:616-001.17:615.384:572.7:612.8

**ДИСЕРТАЦІЯ**

МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ СЕЛЕЗІНКИ У РАННІ ТЕРМІНИ ПІСЛЯ  
ОПІКУ ШКІРИ ТА ЗА УМОВ ЗАСТОСУВАННЯ ІНФУЗІЙНИХ  
КОМБІНОВАНИХ ГІПЕРОСМОЛЯРНИХ РОЗЧИНІВ  
(ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)

14.03.01 – нормальна анатомія

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,  
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джере-  
ло \_\_\_\_\_ Н. П. Очеретна

Науковий керівник: Гумінський Юрій Йосипович, доктор медичних наук,  
професор

Вінниця – 2018

## АНОТАЦІЯ

*Очеретна Н. П.* Морфологічні зміни селезінки у ранні терміни після опіку шкіри та за умов застосування інфузійних комбінованих гіперосмолярних розчинів (експериментальне дослідження). – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.01 «Нормальна анатомія». – Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України, Вінниця, 2018.

В рамках наукового співробітництва між Вінницьким національним медичним університетом ім. М.І. Пирогова і ДУ "Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України" (м. Львів) та Вінницьким національним медичним університетом ім. М.І. Пирогова і Національного медичного університету імені О.О. Богомольця проведено експериментальне дослідження дії контрольного інфузійного препарату – 0,9 % розчину NaCl, референс-препарату – розчину лактопротеїну з сорбітолом та досліджуваного препарату – розчину HAES-LX-5% на структуру селезінки інтактних білих щурів-самців, а також на ранніх термінах (1, 3 та 7 доба) після опікової травми шкіри.

Усі досліді проводили з урахуванням рекомендацій Європейської комісії щодо проведення медико-біологічних досліджень з використанням тварин і рекомендаціями Державного фармакологічного центру МОЗ України та "Правил доклінічної оцінки безпеки фармакологічних засобів (GLP)", а також правил гуманного ставлення до експериментальних тварин.

180 щурів було розподілено в експерименті на 6 груп: 1-а, 2-а і 3-я групи – щури без термічної травми, яким проводили інфузію 0,9 % розчину NaCl, лактопротеїну з сорбітолом та HAES-LX-5% у дозі 10 мл на кг. В 4-ій, 5-ій і 6-ій групах щурам проводили інфузію даних розчинів в аналогічній дозі після термічного опіку шкіри 2-3 ступеня площею 21-23 % поверхні тіла (за індексом тяжкості ушкодження відповідає опіковому шоку середнього ступеня важкості). Були проведені макроскопічні, гістологічні,

ультраструктурні, стереологічні, цитологічні (за допомогою проточної цитометрії) та статистичні дослідження.

Уперше встановлено, що на мікро- та ультраструктурному рівнях інфузія щурам без опіку шкіри 0,9 % розчину NaCl та HAES-LX-5% не призводить до будь-яких структурних змін селезінки. При введенні лактопротеїну з сорбітолом лише через 7 діб від початку експерименту в селезінці на світлооптичному рівні встановлені повнокрів'я судин кровоносного русла в трабекулах селезінки, а також в білій та червоній пульпі, в полях зору в гермінативних центрах спостерігається більша кількість лімфобластів, а в усіх зонах білої пульпи виявлені макрофаги в цитоплазмі яких розташовані численні великі гетерофагосоми; на ультраструктурному рівні – відмічаються ознаки функціонального напруження імунокомпетентних клітин, а також ознаки напруженої функціональної активності субклітинних структур. При стереологічному дослідженні встановлено, що при введенні лактопротеїну з сорбітолом щурам без опіку шкіри спостерігаються на 10-13 % більші значення відносного об'єму білої пульпи та на 7-11 % менші значення відносного об'єму червоної пульпи, ніж при введенні 0,9 % розчину NaCl або HAES-LX-5%.

Уперше на мікро- та ультраструктурному рівнях встановлено, що через 1, 3 та 7 діб після опікової травми шкіри у щурів, яким вводили розчини лактопротеїну з сорбітолом або HAES-LX-5% дистрофічні та деструктивні процеси в селезінці значно менше виражені, ніж у щурів, яким після опіку шкіри проводили інфузію 0,9 % розчину NaCl. При стереологічному дослідженні після опіку шкіри при застосуванні розчинів лактопротеїну з сорбітолом або HAES-LX-5%, порівняно із застосуванням 0,9 % розчином NaCl встановлені наступні відмінності: при застосуванні лактопротеїну з сорбітолом – більші на 18,0 % значення відносного об'єму білої пульпи та менші на 9,1 % значення відносного об'єму червоної пульпи через 3 доби, а також менші на 7,9 % значення відносного об'єму червоної пульпи через 7 діб; при застосуванні HAES-LX-5% – більші на 14,4 % значення відносного

об'єму білої пульпи та менші на 7,1 % значення відносного об'єму червоної пульпи через 3 доби, а також більші на 19,4 % значення відносного об'єму білої пульпи та менші на 5,8 % значення відносного об'єму червоної пульпи через 7 діб.

Встановлено, що клітини селезінки щурів без опікового ушкодження шкіри при введенні 0,9 % розчину NaCl, лактопротеїну з сорбітолом або HAES-LX-5% перебувають в стані активної рівноваги відносно процесів синтезу ДНК (S-фаза) та апоптозу (інтервал SUB-G0G1), однак більша частина клітин селезінки перебуває у фазі G0G1, що свідчить про наявність резервної популяції клітин, які можуть активуватись при пошкодженні організму.

Уперше встановлено, що термічний опік шкіри на фоні введення 0,9 % розчину NaCl через 1 добу характеризується більшими середніми значеннями інтервалу SUB-G0G1 та фази G0G1 і, одночасно, меншими середніми значеннями показників фаз S, G2 + M та індексу проліферації, що вказує на наявність патологічної індукції апоптозу та порушень синтетичних процесів клітин селезінки не зважаючи на застосування даного препарату. Через 3 доби після опікового ураження шкіри на фоні застосування 0,9 % розчину NaCl встановлені більші середні значення показників фази G0G1, індексу проліферації та блоку проліферації і, одночасно, максимально високий рівень апоптозу порівняно із аналогічними показниками групи тварин через 1 добу після опіку із корекцією 0,9 % розчину NaCl, що можна розцінювати, як активацію механізму компенсації патологічного впливу термічного ушкодження в даний термін. Через 7 діб після моделювання опіку шкіри та застосування 0,9 % розчину NaCl середні значення показників фази G0G1 та індексу проліферації наближаються до аналогічних показників групи тварин без опікового ушкодження шкіри на фоні введення 0,9 % розчину NaCl, а максимальними за весь термін дослідження виявились значення показника S-фази (майже в 2,5 рази) і інтервалу SUB-G0G1 (в 2,7 рази), що свідчить про недостатню компенсацію



проліферативної активності клітин селезінки на фоні посиленого апоптозу.

Уперше доведено, що при застосуванні лактопротеїну з сорбітолом через 1 добу після опіку шкіри спостерігається лише більше середнє значення показнику S-фази (на 39,4 %) порівняно із середнім значенням аналогічного показника визначеного в групі тварин після опіку через 1 добу із корекцією 0,9% розчином NaCl, однак залишається значно меншим (на 35,4 %) відносно середнього значення даного показника встановленого в групі тварин без опікового ушкодження. У порівнянні із показниками групи якій вводили 0,9 % розчин NaCl без опіку шкіри у групи щурів із опіком шкіри та корекцією препаратом лактопротеїн з сорбітолом через 3 доби після опіку більшими встановлені середні значення блоку проліферації.

Уперше встановлено, що через 1 добу після опіку шкіри на фоні застосування HAES-LX-5% меншими виявлені показники фаз G0G1 (на 4,8 %) та інтервалу SUB-G0G1 (на 34,9 %) і більшими показники S-фази (на 41,1 %) та індекс проліферації (на 32,7 %). Однак, індекс проліферації в даній групі був достовірно вищим порівняно із аналогічним показником в групі опік + 0,9 % розчин NaCl, а середнє значення показника інтервалу SUB-G0G1 – меншим порівняно із аналогічним показником встановленим в групі опік + лактопротеїн з сорбітолом, що свідчить про виразніший коригуючий вплив даного препарату на процеси синтезу та апоптозу в клітинах селезінки. Через 3 доби після опіку шкіри на фоні корекції розчином HAES-LX-5% більшими стали середні значення показників фази S, блоку проліферації та інтервалу SUB-G0G1, що вказує на оновлення клітинної популяції шляхом стимуляції синтезу ДНК на тлі посиленого апоптозу.

Вперше доведено, що через 7 діб після опіку шкіри відмінностей між середніми значеннями показників клітинного циклу клітин селезінки у щурів на фоні застосування препаратів лактопротеїн з сорбітолом або HAES-LX-5% не виявлено, однак, в обох вказаних групах встановлені

більші середні значення показників S-фази та менші середні значення інтервалу SUB-G0G1 порівняно із аналогічними показниками в групі тварин опік + 0,9 % розчин NaCl, що свідчить про позитивний вплив даних препаратів на відновлення рівноваги між процесами проліферації та апоптозу клітин селезінки.

**Ключові слова:** селезінка, морфологія, щури, термічний опік шкіри, інфузійні розчини.

## ANNOTATION

*Ocheretna N. P.* Morphological changes of the spleen in the early stages after burning of the skin and under the conditions of infusion by combined hyperosmolar solutions (experimental study). – Qualifying scientific work on the rights of manuscripts.

Dissertation for obtaining scientific degree candidate of medical sciences in specialty 14.03.01 – normal anatomy. – National Pirogov Memorial Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Vinnytsya, 2018.

Within the framework of scientific cooperation between National Pirogov Memorial Medical University and the Institute of Blood Pathology and Transfusion Medicine of the NAMS of Ukraine (Lviv) and National Pirogov Memorial Medical University and Bogomolets National Medical University an experimental study of the effect of the control infusion drug - 0.9% solution of NaCl, a reference drug - a solution of lactoprotein with sorbitol and an investigated preparation - a solution of HAES-LX-5% on the structure of the spleen of intact white male rats, as well as in early terms (1, 3 and 7 day) after a burn injury of skin.

All experiments were conducted taking into account the recommendations of the European Commission on the conduct of biomedical research using animals and recommendations of the State Pharmacological Center of the Ministry of Health of Ukraine and "Rules for the Clinical Assessment of Safety of Phar-

macological Products (GLP)" as well as the rules of humane treatment of experimental animals.

180 rats were divided into 6 groups in the experiment: 1, 2 and 3 groups - rats without thermal trauma who were infused with 0.9% NaCl solution lactoprotein with sorbitol and HAES-LX-5% in dose 10 ml per kg. In the 4th, 5th and 6th groups, infusions of these solutions in an analogue dose after thermal burning of skin 2-3 degrees with the area of 21-23% of the body surface (according to the severity index of injury corresponds to a burn shock of moderate severity) was performed on the rats. Macroscopic, histological, ultrastructural, stereological, cytological (using flow cytometry) and statistical research were performed.

For the first time, it has been found that infusion of 0.9% NaCl solution and HAES-LX-5% on rats without skin burn on the micro and ultrastructural levels does not lead to any structural changes in the spleen. In the introduction of lactoprotein with sorbitol, only 7 days after the beginning of the experiment in the spleen at the light-optical level, plethora of the blood vessels in the trabeculae of the spleen, as well as in the white and red pulp are established, in the fields of view there is a greater number of lymphoblasts in the germinal centers, and in all zones of white pulp, macrophages in the cytoplasm of which there are numerous large heterophagosomes are found; at the ultrastructural level - signs of functional stress of immunocompetent cells are marked, as well as signs of intense functional activity of sub-cell structures. In the stereological study, it was found that when administering lactoprotein with sorbitol in rats without burning of the skin, 10-13% higher values of relative volume of white pulp are observed and 7-11% lower values of relative volume of red pulp are observed than when administered 0.9 % NaCl solution or HAES-LX-5%.

For the first time at micro and ultrastructural levels it was found that after 1, 3 and 7 days after skin burn injury in rats, which were injected with solutions of lactoprotein with sorbitol or HAES-LX-5%, the degenerative and destructive processes in the spleen were significantly less pronounced than those after skin burns were infused with 0.9% NaCl solution. In a stereological study after skin

burns and infusion with lactoprotein with sorbitol or HAES-LX-5% solutions, the following differences were found compare to the 0.9% NaCl solution: when using lactoprotein with sorbitol, the value of the relative volume of white pulp is 18.0% higher and the value of the relative volume of the red pulp is lower by 9.1% after 3 days, as well as a lower by 7.9% relative value of red pulp volume after 7 days; when applying HAES-LX-5%, the values of the relative volume of white pulp are 14.4% higher and the value of the relative red pulp volume is lower by 7.1% after 3 days, as well as by 19.4% higher relative value volume of white pulp and smaller by 5.8% value of the relative volume of red pulp after 7 days.

It has been established that spleen cells of rats without burning of skin when administering 0.9% solution of NaCl, lactoprotein with sorbitol or HAES-LX-5% are in an active equilibrium state with respect to DNA synthesis (S-phases) and apoptosis (interval SUB-G0G1), however, a large proportion of splenocytes is in the G0G1 phase, indicating the presence of a reserve population of cells that can be activated when the body is damaged.

For the first time, it was found that the thermal burn of the skin in the background of the introduction of 0.9% NaCl solution after 1 day is characterized by large mean values of the interval SUB-G0G1 and the phase G0G1 and, simultaneously, lower mean values of the parameters of phases S, G2 + M and the index of proliferation indicating the presence of pathological induction of apoptosis and violations of the synthetic processes of splenocytes regardless of the use of this drug. 3 days after the burn of skin and using 0.9% NaCl solution in the background of higher mean values of the G0G1, proliferation block and proliferation index, at the same time, the highest level of apoptosis compared to similar groups of animals after 1 day after burning with correction by 0.9% solution of NaCl, which can be evaluated as an activation of the mechanism of commentary on the pathological effects of thermal damage in the given period. 7 days after skin burn simulation and application of 0.9% NaCl solution, the mean values of the G0G1 and the proliferation index are close to the similar indices of

a group of animals without burning skin damage in the background of the introduction of 0.9% NaCl solution, while the values of the S-phase (almost 2.5 times) and the SUB-G0G1 interval (2.7 times) were the most significant over the entire study period, indicating insufficient compensation for the proliferative activity of the spleen cells against the background of increased apoptosis.

It has been proved for the first time that when using lactoprotein with sorbitol 1 day after skin burns, only a higher mean value of the S-phase (39.4%) is observed compared to the mean value of a similar indicator in the group of animals after burning on 1 day with a correction of 0, 9% NaCl solution, however, it remains considerably smaller (by 35.4%) relative to the average value of this indicator established in the group of animals without burn injury. Compared with the indicators of 0.9% NaCl solution without skin burn in 3 days after burn, the average values of the block proliferation were set higher in the background of correction with lactoprotein with sorbitol.

For the first time, it was found that 1 day after skin burning, against the background of the application of HAES-LX-5%, lower indexes are set for G0G1 phase (by 4.8%), SUB-G0G1 (by 34.9%) and higher indexes of S-phase (by 41,1%) and the index of proliferation (by 32,7%). However, the index of proliferation in this group was significantly higher compared to the same indicator in the group burn + 0.9% NaCl solution, and the average value of the interval of the SUB-G0G1 - is lower than the similar indicator set in the group burn + lactoprotein with sorbitol, indicating about a more pronounced corrective effect of this drug on the processes of synthesis and apoptosis in the cells of the spleen. 3 days after skin burn, against the background of the application of HAES-LX-5% increased the average values of the phase S, proliferation block and SUB-G0G1 intervals, indicating a renewal of the cell population by stimulating DNA synthesis against increased apoptosis.

It has been proved for the first time that after 7 days after skin burn, the differences between the average values of cell cycle of spleen cells in rats against the background of the use of drugs lactoprotein with sorbitol or HAES-

LX-5% were not found, however, in both of these groups, higher mean values were established for S-phases and smaller mean values for the interval SUB-G0G1 compared with similar indicators in the group of animals burn + 0.9% NaCl solution, which indicates the positive effect of these products on the restoration of equilibrium between the processes of proliferation and apoptosis of splenocytes.

**Keywords:** spleen, morphology, rats, thermal burns of the skin, infusion solutions.

### **Список публікацій здобувача за темою дисертації:**

**Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:**

1. Гумінський Ю. Й. Ультраструктура селезінки щурів при інфузії колоїдно-гіперосмолярними розчинами / Ю. Й. Гумінський, Н. П. Бебешко // *Biomedical and Biosocial Anthropology*. – 2012. – № 19. – С. 114-118.

2. Бебешко Н. П. Динаміка морфологічних змін в селезінці щурів у через 1, 3 та 7 діб після опіку шкіри при введенні фізіологічного розчину NaCl або «лактопротеїну з сорбітолом» / Н. П. Бебешко // *Український медичний альманах*. – 2013. – Том 16, № 3. – С. 12-18.

3. Очеретна Н. П. Динаміка ультраструктурних змін в селезінці щурів у ранні терміни (1, 3, 7 доба) після опіку шкіри 2-3 ступеня площею 21-23 % поверхні тіла та її корекція інфузійним розчином HAES-LX-5% / Н. П. Очеретна // *Вісник Вінницького національного медичного університету*. – 2013. – Т. 17, № 2. – С. 460-464.

4. Гумінський Ю. Й. Динаміка морфологічних змін в селезінці щурів у ранні терміни після опіку шкіри 2-3 ступеня площею 21-23 % поверхні шкіри та їх корекція інфузійним розчином HAES-LX-5% / Ю. Й. Гумінський, Н. П. Очеретна // *Biomedical and Biosocial Anthropology*. – 2013. – № 21. – С. 93-97.

5. Очеретна Н. П. Ультраструктурні зміни в селезінці щурів через 1, 3 та 7 діб після опіку шкіри та її корекція інфузійним розчином "Лактопротеїну з сорбітолом" / Н. П. Очеретна // Вісник морфології. – 2013. – Т. 19, № 2. – С. 425-430.

6. Micromorphometric changes in rats spleen in the first 7 days after skin burns and under application of infusion solutions / Yu. I. Guminskiy, I. V. Gunas, N. P. Ocheretna, O. I. Bashinska // Вісник морфології. – 2017. – Том 23, № 2. – 240-244.

7. Indicators cell cycle and dna fragmentation of spleen cells in early terms after thermal burns of skin at the background of introduction 0.9% NaCl solution / I. V. Gunas, Yu. I. Guminskiy, N. P. Ocheretna, D. A. Lysenko, O. I. Kovalchuk, I. V. Dzevulska, E. V. Cherkasov // World of Medicine and Biology. – 2018. – 1(63). – P. 116-120.

8. Очеретна Н. П. Показники клітинного циклу і фрагментації ДНК клітин селезінки в ранні терміни після термічного опіку шкіри на фоні введення "лактопротеїну з сорбітолом" або НАЕС-LX-5% / Н. П. Очеретна, Ю. Й. Гумінський, І. В. Гунас // Вісник наукових досліджень. – 2018. – № 1 (90). – 141-146.

9. Динаміка змін рівня ендогенної інтоксикації в організмі щурів протягом місяця після опіку шкіри II-III ступеня, площею 21-23% поверхні тіла та її корекція інфузійними розчинами, лактопротеїном з сорбітолом та НАЕС-LX-5 % / Гунас І. В., Кондрацький Б. О., Нурметова І. К., Дзевульська І. В., Ковальчук О. І., Черкасов Є. В., Бебешко Н. П., Булько І. В., Вітрук Т. К., Галунко Г. Н., Міронов Є. В., Макарова О. І., Очеретнюк А. О., Поліщук Т. В., Радьога Р. В., Семененко О. М., Ситнік О. В. // Український морфологічний альманах. – 2012. – Том 10, № 4. – С. 29-34.

**Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:**

10. Бебешко Н.П. Морфологічні зміни в селезінці щурів у ранні терміни після опіку шкіри при введенні фізіологічного розчину / Н.П. Бе-

бешко // VII Міжнародний конгрес з інтегративної антропології : матеріали конгресу (м. Вінниця, 17-18 жовтня 2013 року). – Вінниця : Друкарня ВНМУ ім. М. І. Пирогова. – С. 14-15.

11. Очеретна Н. П. Клітинний цикл і фрагментація ДНК в клітинах селезінки щурів протягом 7 діб після введення інфузійних розчинів / Н. П. Очеретна // Міжнародна науково-практична конференція "Перспективні напрями розвитку сучасних медичних та фармацевтичних наук" : матеріали конференції (м. Дніпро, 9-10 лютого 2018 року). – Дніпро : Організації наукових медичних досліджень "Salutem". – С. 87-89.

12. Очеретна Н. П. Особливості коригуючої дії "лактопротеїну з сорбітолом" та НАЕС-LX-5% на ультраструктурні зміни в селезінці щурів у ранні терміни після опіку шкіри / Н. П. Очеретна // Міжнародна науково-практична конференція "Сучасні проблеми світової медицини та її роль у забезпеченні здоров'я світового співтовариства" : матеріали конференції (м. Одеса, 16-17 лютого 2018 року). – Одеса : Громадська організація "Південна фундація медицини". – С. 95-99.



## ЗМІСТ

	стор.
<b>АНОТАЦІЯ</b>	2
<b>ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ</b>	15
<b>ВСТУП</b>	16
<b>РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ</b>	25
1.1. Морфо-функціональні зміни у селезінці при дії різних ендо- та екзогенних факторів на організм	25
1.2. Корекція наслідків опікової інтоксикації організму	33
1.3. Прояви пошкодження та компенсаторно-приспосувальних змін в селезінці після опікової травми шкіри	40
<b>РОЗДІЛ 2 ЗАГАЛЬНА МЕТОДИКА Й ОСНОВНІ МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ</b>	44
2.1. Об'єкти дослідження	44
2.2. Методи дослідження	47
2.2.1. Нанесення опікової травми шкіри II-III ступеню площею 21-23 % поверхні тіла.	47
2.2.2. Біохімічні і лабораторні.	49
2.2.3. Гістологічні.	50
2.2.4. Ультраструктурні.	51
2.2.5. Стереологічні.	51
2.2.6. Протоочної цитометрії.	52
2.2.7. Статистичного аналізу.	53
<b>РОЗДІЛ 3 ЗМІНА МАКРОСКОПІЧНИХ, ГІСТОЛОГІЧНИХ І СТЕРЕОМЕТРИЧНИХ ПАРАМЕТРІВ У СЕЛЕЗІНЦІ ЩУРІВ ЧЕРЕЗ 1, 3 ТА 7 ДІБПІСЛЯ ОПІКОВОЇ ТРАВМИ ШКІ-</b>	

<b>РИ НА ФОНІ ЗАСТОСУВАННЯ ІНФУЗІЙНИХ РОЗЧИНІВ</b>	55
3.1. Макро- і мікроскопічна картина селезінки в щурів без опіків шкіри через 1, 3 та 7 діб, яким вводили розчини 0,9 % NaCl, лактопротеїн з сорбітолом або HAES-LX-5%	55
3.2. Макро- і мікроскопічна картина селезінки в щурів після опіку шкіри через 1, 3 та 7 діб, яким вводили розчини 0,9 % NaCl, лактопротеїн з сорбітолом або HAES-LX-5	62
3.3. Стереометричні зміни селезінки в щурів через 1, 3 та 7 діб після опіку шкіри та застосування інфузійних розчинів	80
<b>РОЗДІЛ 4 УЛЬТРАСТРУКТУРНІ ЗМІНИ В СЕЛЕЗІНЦІ ЩУРІВ ЧЕРЕЗ 1, 3 ТА 7 ДІБ ПІСЛЯ ОПІКОВОЇ ТРАВМИ ШКІРИ ТА ЗАСТОСУВАННЯ ІНФУЗІЙНИХ РОЗЧИНІВ</b>	86
4.1. Ультраструктура строми та паренхіми селезінки в щурів без опіків шкіри через 1, 3 та 7 діб, яким вводили розчини 0,9 % NaCl, лактопротеїн з сорбітолом або HAES-LX-5%	86
4.2. Ультраструктура строми та паренхіми селезінки в щурів після опіку шкіри через 1, 3 та 7 діб, яким вводили розчини 0,9 % NaCl, лактопротеїн з сорбітолом або HAES-LX-5%	94
<b>РОЗДІЛ 5 КЛІТИННИЙ ЦИКЛ І ФРАГМЕНТАЦІЯ ДНК В КЛІТИНАХ СЕЛЕЗІНКИ ЩУРІВ ЧЕРЕЗ 1, 3 ТА 7 ДІБ ПІСЛЯ ОПІКУ ШКІРИ ТА ЗАСТОСУВАННЯ ІНФУЗІЙНИХ РОЗЧИНІВ</b>	124
<b>АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ</b>	143
<b>ВИСНОВКИ</b>	160
<b>СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ</b>	164
<b>ДОДАТКИ</b>	196

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ,  
СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ**

- BP – блок проліферації, який оцінюється по співвідношенню  $S/(G2 + M)$ ;
- ВНМУ ім. М.І. Пирогова – Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова;
- ІТУ – індекс тяжкості ушкодження;
- ЛП – лейкоцитарний індекс інтоксикації;
- НДЦ – науково-дослідний центр;
- G0G1 – відсоткове співвідношення клітин фази G0G1 до всіх клітин клітинного циклу (вміст ДНК = 2с);
- G2 + M – відсоткове співвідношення фази G2 + M до всіх клітин клітинного циклу (ДНК = 4с);
- IP – індекс проліферації, який визначається за сумою показників S + G2 + M;
- S – відсоткове співвідношення фази синтезу ДНК до всіх клітин клітинного циклу (вміст ДНК > 2с та < 4с.).

## ВСТУП

Актуальність теми. На сучасному етапі розвитку комбустіології досягнуті значні успіхи у лікуванні пацієнтів із опіками шкіри, що зумовлено застосуванням комплексу високотехнологічних методів інтенсивної терапії та розробкою алгоритмів хірургічного лікування [165, 182, 222, 238, 242-244, 257]. Однак в періоди гострої опікової токсемії і септикотоксемії зберігається висока летальність хворих, що безперечно пов'язано із поліорганною недостатністю та сепсисом [2, 26, 93, 115, 252, 228, 237].

У науковій літературі недостатньо висвітлено стан імунокомпетентних органів (включаючи селезінку) на тлі поліорганної недостатності внаслідок важких опіків [35-37, 64, 225, 227, 240].

У теперішній час спектр вивчення морфологічних процесів пошкодження після опікової травми шкіри та компенсаторно-приспосувальних змін у зазначених органах поряд з макрометричними перебудовами розширився до вивчення та розуміння гістологічних, цитологічних та ультраструктурних змін [21-25, 33-42, 55, 57-60, 63, 66, 87, 88, 112, 114, 152, 171-175, 197, 198, 203, 216, 229, 230]. Оцінка морфо-функціонального стану імунокомпетентних органів є показником адекватності інфузійної терапії та профілактики ускладнень опікової травми шкіри. Інфузійна терапія полягає у компенсації та підтримці об'єму циркулюючої крові, зниженні утворення набряків, відновленні кількісного та якісного рівня білків, електrolітів крові, покращенні перфузії тканин і органів [19, 93, 109, 127, 202, 205, 206, 211, 224, 238]. Окрім перерахованого надзвичайно важливим є ефективність, органопротекторні властивості, безпечність і доступність медикаментів, що досить важко реалізувати, використовуючи розчини лише закордонного виробництва і однокомпонентні препарати [133, 154, 193, 196, 201].

Перспективним напрямком лікування наслідків опікової інтоксикації

є застосування вітчизняних комбінованих органопротекторних колоїдно-кристалоїдних лікарських розчинів, які мають ряд переваг у порівнянні з монопрепаратами. У цьому плані нашу увагу привернули лактопротейн із сорбітолом [95, 100] та HAES-LX-5% – новий кровозамінник, розроблений в Інституті патології крові та трансфузійної медицини НАМН України [97, 117]. Їх використання вимагає попереднього ретельного вивчення морфологічних змін на різних рівнях структурної організації селезінки, особливостей клітинного циклу і фрагментації ДНК при корекції наслідків термічної травми шкіри.

Крім того, незважаючи на достатню кількість анатоμο-експериментальних робіт за даною темою, зустрічається вкрай мало досліджень, які стосуються змін морфологічної будови селезінки в умовах термічної травми шкіри. Все вище перераховане обґрунтовує актуальність обраної теми дисертаційного дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження проведено відповідно до "Основних наукових напрямів та найважливіших проблем фундаментальних досліджень у галузі природничих, технічних і гуманітарних наук МОН і НАН України" (п. 2.2.4. Молекулярні, біохімічні, морфологічні і фізіологічні основи розвитку хвороб людини і розробки методів їх лікування).

Тема дисертації затверджена вченою радою медичних факультетів № 1 та № 2 Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова (ВНМУ ім. М.І. Пирогова) МОЗ України (протокол № 2 від 12 листопада 2015 року) та проблемною комісією МОЗ і НАМН України "Морфологія людини" (протокол № 20 від 22 листопада 2012 року). Дослідження зареєстровано як ініціативна наукова тематика, що виконується у ВНМУ ім. М.І. Пирогова "Морфологічні зміни селезінки у ранні терміни після опіку шкіри та за умов застосування інфузійних комбінованих гіперосмолярних розчинів (експериментальне дослідження)" (№ державної

реєстрації: 0118U003456).

Мета дослідження. Визначення морфологічних проявів пошкодження та компенсаторних змін у селезінці щурів через 1, 3 та 7 діб після опікової травми шкіри та застосуванні інфузійних розчинів лактопротеїну з сорбітолом і НАЕС-LX-5 %.

Для реалізації поставленої мети були вирішені наступні основні завдання:

1. Визначити мікро- та ультраструктурні зміни в селезінці щурів без опікової травми шкіри при введенні розчинів 0,9 % NaCl, лактопротеїну з сорбітолом, НАЕС-LX-5 % у перші 7 діб експерименту.

2. Встановити структурні зміни в селезінці щурів через 1, 3 та 7 діб після опіку шкіри 2-3 ступеня, площею 21-23 % поверхні тіла та застосуванні інфузійних розчинів.

3. Визначити на світлооптичному рівні стереологічні зміни в паренхімі селезінки щурів через 1, 3 та 7 діб після опіку шкіри та застосуванні розчинів 0,9 % NaCl, лактопротеїну з сорбітолом, НАЕС-LX-5 %.

4. Встановити ультраструктурні зміни у селезінці щурів через 1, 3 та 7 діб після опіку шкіри та застосуванні інфузійних розчинів.

5. Визначити показники клітинного циклу та фрагментації ДНК в клітинах селезінки щурів без опікової травми шкіри при введенні розчинів 0,9 % NaCl, лактопротеїну з сорбітолом, НАЕС-LX-5 % в перші 7 діб експерименту.

6. Встановити зміни показників клітинного циклу та фрагментації ДНК в клітинах селезінки щурів через 1, 3 та 7 діб після опіку шкіри та застосуванні інфузійних розчинів.

*Об'єкт дослідження* – особливості пошкоджень та пристосувальних змін у селезінці щурів у ранні терміни після опіку шкіри та їх корекції.

*Предмет дослідження* – макро-, мікроскопічні і стереологічні зміни

в селезінці щурів та особливості клітинного циклу і фрагментації ДНК у її клітинах через 1, 3 і 7 діб після опікового ураження шкіри та корекції його наслідків розчинами 0,9 % NaCl, лактопротеїну з сорбітолом і HAES-LX-5 %.

*Методи дослідження:* біохімічні і лабораторні – для оцінки рівня інтоксикації та ступеня важкості опікового пошкодження шкіри; макроскопічні – для візуальної оцінки стану селезінки; гістологічні – для вивчення мікроструктури селезінки; електронно-мікроскопічні – для вивчення ультраструктури селезінки; стереологічні – для кількісної оцінки особливостей змін об'ємної щільності структурних елементів селезінки; цитометричні – для оцінки клітинного циклу та фрагментації ДНК у клітинах селезінки; статистичний аналіз – для визначення достовірності відмінностей показників між групами порівняння.

Наукова новизна одержаних результатів. Проведене дисертаційне дослідження вперше на підставі використання сучасних гістологічних, електронно-мікроскопічних, стереометричних, цитометричних і статистичних методів дозволило з'ясувати зміни структурної організації селезінки в ранні терміни після термічного опіку шкіри та встановити особливості їх змін за умов застосування інфузійних розчинів лактопротеїну з сорбітолом, HAES-LX-5 %.

Доповнено існуючі уявлення про гісто- (повнокрів'я та пристінкові мікротромби, дистрофічні та деструктивні процеси) та ультраструктурні (ознаки функціональної напруги імункомпетентних клітин і напруженої функціональної активності субклітинних структур) зміни в селезінці щурів через 1, 3 та 7 діб після термічного опіку шкіри 2-3 ступеня площею 21-23 % поверхні тіла після введення 0,9 % розчину NaCl.

Уперше при гістологічному дослідженні встановлено, що застосування інфузійних розчинів лактопротеїну з сорбітолом або HAES-LX-5 % в ранні терміни після термічного опіку шкіри призводить до зниження проявів альтерації лімфоцитів та атрофії білої пульпи; зменшення здатнос-

ті тромбоцитів до агрегації; збільшення вмісту клітин у функціональних зонах селезінки в порівнянні з тваринами, яким після опіку вводили 0,9 % розчин NaCl за рахунок лімфоцитів, плазматичних клітин і макрофагоцитів в усі терміни спостереження. На ультраструктурному рівні – введення розчинів лактопротеїну з сорбітолом або HAES-LX-5 % значно зменшує дистрофічні та деструктивні зміни клітин строми та паренхіми селезінки.

Уперше при стереологічному дослідженні встановлені зміни відносних об'ємів білої та червоної пульпи селезінки через 1, 3 і 7 діб після опіку шкіри та на фоні введення інфузійних розчинів.

При цитологічному дослідженні клітин селезінки щурів без опікового ушкодження шкіри доведено, що при введенні інфузійних розчинів клітини перебувають в стані активної рівноваги відносно процесів синтезу ДНК (S-фаз) та апоптозу (інтервал SUB-G0G1), однак більша частина загального пулу клітин селезінки перебуває у фазі G0G1, що свідчить про наявність резервної популяції клітин, які можуть активуватись при пошкодженні організму.

Уперше встановлено, що опік шкіри на фоні введення 0,9 % розчину NaCl через 1 добу характеризується більшими середніми значеннями інтервалу SUB-G0G1 та фази G0G1 і, одночасно, меншими середніми значеннями показників фаз S, G2 + M та IP, що вказує на наявність патологічної індукції апоптозу та порушень синтетичних процесів. Через 3 доби після опіку встановлено збільшення показників фази G0G1, індексу проліферації та блоку проліферації і, одночасно, максимально високий рівень апоптозу, що вказує на активацію механізму компенсації патологічного впливу термічного ушкодження. Через 7 діб після опіку середні значення показників фази G0G1 та індексу проліферації наближаються до аналогічних показників групи тварин без опікового ушкодження шкіри, а максимальними за весь термін дослідження виявилися значення показника S-фази та інтервалу SUB-G0G1, що свідчить про недостатню компенсацію проліферативної активності клітин селезінки на фоні посиленого апоптозу.



Уперше, за допомогою проточної цитометрії, доведено, що застосування лактопротеїну з сорбітолом або НАЕС-LX-5 % на фоні опікового ушкодження шкіри сприяють більш ефективному процесу оновлення клітин селезінки шляхом стимуляції синтезу ДНК та зменшенню рівня апоптозу, особливо при застосуванні НАЕС-LX-5 %.

Практичне значення одержаних результатів. Результати комплексного морфологічного дослідження селезінки у ранній період після опікової травми шкіри, свідчать про розвиток негативних гісто- та ультраструктурних змін деструктивно-дистрофічного характеру структурних компонентів селезінки щурів, а також характеристик клітинного циклу і фрагментації ДНК у клітинах селезінки, що визначає необхідність застосування лікувальних заходів. Позитивні зміни в селезінці щурів після термічного опіку шкіри на фоні застосування інфузійних розчинів лактопротеїну з сорбітолом або НАЕС-LX-5 %, вказують на доцільність та перспективність їх використання у разі виникнення тяжких опіків шкіри.

Матеріали досліджень впроваджені у навчальний процес кафедр анатомії людини та гістології ВНМУ ім. М. І. Пирогова; кафедри нормальної анатомії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького; кафедр анатомії людини Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, Запорізького державного медичного університету, ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України".

Особистий внесок здобувача. Авторка взяла участь у постановці експерименту, заборі та виготовленні матеріалу для гістологічних і ультраструктурних досліджень. Дисертантом самостійно проведений аналіз наукової літератури за темою дослідження та написаний аналітичний огляд літератури, статистична обробка отриманих результатів, описані глави власних досліджень дисертаційної роботи. Разом з науковим керівником проведено аналіз результатів дослідження та сформульовані висновки. Електронно-мікроскопічні дослідження виконані за консультативною до-

помогою д. біол. н., проф. К. С. Волкова (кафедра гістології та ембріології ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України"). Проточна цитометрія виконана за консультативною допомогою к.мед.н., с.н.с. І. Л. Черешнюка (науково-дослідний центр (НДЦ) ВНМУ ім. М. І. Пирогова). У сумісних з науковим керівником та колегами публікаціях автору належать основні ідеї і розробки стосовно структурних змін у селезінці щурів через 1, 3 та 7 діб після опіків шкіри та їх корекції інфузійними розчинами, а також при застосуванні даних розчинів в інтактних тварин. Результати змін рівня ендогенної інтоксикації у щурів після опіку шкіри та при корекції інфузійними розчинами, отримані з групою виконавців планової наукової роботи НДЦ ВНМУ ім. М. І. Пирогова "Структурні зміни в легенях в умовах ендогенної інтоксикації, що викликана опіком шкіри, та її корекції вітчизняними інфузійними препаратами лактопротеїном з сорбітолом та НАЕС-LX-5 % (експериментальне дослідження)" (№ державної реєстрації: 0112U004187), є сумісними із співавторами наукової статті і були використані в їх дисертаціях (Макарова О. І. "Морфологічні зміни в легенях щурів у віддалений період після опіку шкіри та за умов його корекції комплексними інфузійними препаратами" [Текст] : дис. ... к-та мед. наук : 14.03.09 / Макарова Ольга Ігорівна; ВНМУ ім. М. І. Пирогова. – Вінниця, 2015. – 204 арк. : 9 табл.; Дзевульська І. В. "Морфологічні особливості кіркової речовини надниркових залоз щурів при експериментальній опіковій травмі шкіри та за умов застосування інфузії комбінованих гіперосмолярних розчинів" [Текст] : дис. ... д-ра мед. наук : 14.03.01 / Дзевульська Ірина Вікторівна; Національний медичний університет імені О. О. Богомольця. – Київ, 2016. – 389 арк. : 6 табл.; Ковальчук О. І. "Морфологічні особливості аденогіпофіза щурів при експериментальній опіковій травмі шкіри та за умов застосування інфузії комбінованих гіперосмолярних розчинів" [Текст] : дис. ... д-ра мед. наук : 14.03.01 / Ковальчук Олександр Іванович; Національний медичний університет імені О. О. Богомольця. – Київ, 2016. – 353

арк. : 12 табл.; Черкасов Е. В. "Структурні зміни в тимусі за умов експериментальної опікової хвороби" [Текст] : дис. ... д-ра мед. наук : 14.03.09 / Черкасов Ельдар Іванович; Національний медичний університет імені О. О. Богомольця. – Київ, 2016. – 412 арк. : 18 табл.; Очеретнюк А. О. "Експериментальне обґрунтування корекції колоїдно-гіперосмолярним розчином НАЕС-LX-5 % функціонального стану легень в умовах опікового шоку" [Текст] : дис. ... к-та фармац. наук : 14.03.05 / Очеретнюк Анна Олександрівна; ВНМУ ім. М. І. Пирогова. – Харків, 2016. – 185 арк. : 25 табл.; Семененко О. М. "Вплив НАЕС-LX-5% на процеси енергетичного метаболізму і вільнорадикального окислення в нирках в ранній період опікової хвороби" [Текст] : дис. ... к-та мед. наук : 14.03.05 / Семененко Оксана Миколаївна; ВНМУ ім. М. І. Пирогова. – Київ, 2016. – 184 арк. : 20 табл.; Булько І. В. "Морфологічні зміни в селезінці у віддалені терміни після локальної опікової травми шкіри та її корекції в експерименті" [Текст] : дис. ... к-та мед. наук : 14.03.01 / Булько Ірина Віталіївна; ВНМУ ім. М. І. Пирогова. – Вінниця, 2018. – 186 арк. : 11 табл.; Галунко Г. М. "Морфологічні зміни в тонкій кишці у пізні стадії опікової хвороби та їх корекція інфузійними розчинами (експериментальне дослідження)" [Текст] : дис. ... к-та мед. наук : 14.03.09 / Галунко Ганна Михайлівна; ВНМУ ім. М. І. Пирогова. – Івано-Франківськ, 2018. – 216 арк. : 4 табл.).

Апробація результатів дисертації. Основні положення роботи викладені та обговорені на: науково-практичній конференції "Современные методы исследования в морфологии" (Луганськ, 2011); VII Міжнародному конгресі з інтегративної антропології (Вінниця, 2013), науково-практичній конференції "Прикладні аспекти морфології" присвяченої пам'яті професорів-морфологів Г. В. Терентьєва, О. Ю. Роменського, Б. Й. Когана, П. П. Шапаренка, С. П. Жученка (Вінниця, 2017); міжнародних науково-практичних конференціях "Перспективні напрями розвитку сучасних медичних та фармацевтичних наук" (Дніпро, 2018) та "Сучасні проблеми світової медицини та її роль у забезпеченні здоров'я світового співтова-

риства" (Одеса, 2018).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 12 наукових праць (з них 6 самостійних), серед яких 9 статей опубліковано в фахових наукових журналах (з яких 3 включені до міжнародних наукометричних баз, 1 з них відноситься до бази Web of Science).

Структура та обсяг дисертації. Дисертація представлена українською мовою на 209 сторінках (з яких 122 сторінок основного тексту) і складається з анотації, змісту, переліку умовних позначень, символів, одиниць, скорочень та термінів, вступу, огляду літератури, загальної методики й основних методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів дослідження, висновків, списку використаних літературних джерел, з яких 188 викладені кирилицею та 75 – латиницею, а також двох додатків. Дисертація ілюстрована 89 рисунками і 8 таблицями.

## РОЗДІЛ 1

### ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

#### 1.1. Морфо-функціональні зміни у селезінці при дії різних ендо- та екзогенних факторів на організм

Надзвичайно актуальним і важливим в імуноморфології є дослідження структурної організації центральних та периферійних органів імуногенезу під впливом різноманітних екзогенних і ендогенних чинників. У дослідженні морфології органів імунної системи на сьогодні було досягнуто значних успіхів [104, 129, 180, 247].

У організмі людини селезінка виконує колекторні, гематологічні, імунологічні функції, що формує генералізовану імунну відповідь всього організму на запальний процес і наявність антигенів [179, 180, 190, 235, 247]. В селезінці забезпечується активний і достатньо тривалий контакт різноманітних детермінованих імунологічно компетентних клітин з антигенами, що знаходяться в крові і проходять через зазначений орган [7, 247]. До імунного апарату селезінки належать лімфатичні вузли, венозні синуси і частки білої пульпи [163, 164, 220]. Після потрапляння антигенів в першу чергу в селезінці синтезується Ig M, наступним етапом є активація лімфоцитів в її білій пульпі [163, 212, 220].

Згідно досліджень Н.А. Клименко, Е.А. Павлової та І.В. Сорокіна [77, 78] при гіпостатичній пневмонії на фоні гострої і хронічної серцевої недостатності спостерігається спустошення білої пульпи селезінки і її зменшення порівняно із збільшеним обсягом червоної пульпи. Відмічається зменшення щільності розташування клітин при незначно зміненому клітинному складі. Вищезазначеним авторам належить дослідження морфо-функціонального стану селезінки в динаміці хронічного імунного запа-

лення і при дії налоксону [4].

Аналогічне дослідження впливу  $\gamma$ -випромінювання з малою потужністю дози на клітинні реакції лімфоїдних органів при хронічному запаленні проводили Клименко Н.А., Сорокіна І.В. і Варваричева О.С. [79]. В усіх зазначених дослідженнях встановлено максимальне наростання проліферативних процесів в білій пульпі селезінки на 28-у добу спостереження. Про це свідчить збільшення відносного об'єму білої пульпи та щільності клітинних елементів в лімфатичних вузликах, періартеріальних муфтах; посилення вираженості макрофагальної реакції; утворення плазматичних клітин і плазмобластів; посилення апоптозу селезінкового лімфоїдного компонента [79-81]. М. П. Ковальський та ін. [83] визначили подібні морфологічно-функціональні зміни селезінки внаслідок експериментальної портальної гіпертензії.

Плазматичні клітини, В- і Т- лімфоцити, макрофаги відіграють величезну роль в імунних реакціях. Ряд наукових робіт присвячено дослідженню структурної організації селезінки, нормального складу її клітин, морфологічно-функціональним змінам лімфоїдної тканини після введення антигену [31, 32, 48, 49].

А.С. Головацький та ін. [49], а також Гербут А.О. [43] встановили, що внаслідок стимуляції організму статевонезрілих білих щурів-самців нормальним імуноглобуліном людини протягом 30 днів змінюється щільність плазмоцитів, лімфоцитів і макрофагів білої пульпи селезінки. Збільшення показників максимальне на 7-у добу після антигенної дії. Відмічено збільшення кількості малих лімфоцитів у структурних компонентах білої пульпи селезінки, посилення плазматизації лімфоцитів, збільшення кількості плазмоцитів і «активних» макрофагів. Також спостерігається збільшення відносної площі їх цитоплазми та довжини відростків плазмолемі і їх мікроворсинок [43, 49]. Кількість і щільність малих лімфоцитів у крайовій зоні максимальна на 30-у добу експерименту [43].

На введення антигену також селезінка реагує зміною кількості туч-

них клітин: максимальне збільшення на 2-у добу і поступове зниження до нормальних показників на 30-у добу [31, 48, 73]. Визначено, що антигенна стимуляція організму призводить до фазових змін відносних площ компонентів білої пульпи селезінки у лабораторних тварин та щільності їх клітинних елементів, які мають вікову залежність. Ряд вчених встановили вплив хронічного стресу на зменшення кількості Т- і В-лімфоцитів у селезінці [5, 28, 183, 194].

Ряд робіт присвячено вивченню впливу внутрішньоутробного антигенного навантаження (внутрішньоплідне, навколоплідне введення різних вакцин, інфікування патогенними грибами і мікроорганізмами) на морфології селезінки [30-32, 116]. На 14-ту добу життя у новонароджених щурів відмічалось наростаюче збільшення абсолютної маси досліджуваного органу. На 45-90-ту добу дослідження встановлено збільшення маси (переважно після навколоплідного введення антигену) і довжини (переважно після внутрішньоутробного введення антигену) селезінки щурів.

Ю.О. Піменова [144] визначила морфофункціональні зміни селезінки після внутрішньоочеревинного стафілококового інфікування. Встановлені структурні зміни властиві імунним реакціям гуморального типу. Відмічається збільшення кількості фолікулів з реактивними центрами.

Багатьма авторами досліджувався вплив різноманітних факторів стресу на морфологію селезінки щурів. В досліджуваному органі тварин в гермінативних ділянках лімфатичних вузлів, в періартеріальних лімфатичних піхвах, в маргінальній зоні відмічалось зменшення кількості малих лімфоцитів та збільшення вмісту ушкоджених, зруйнованих клітин і макрофагів. У порівнянні з контрольною групою в селезінці тварин виявлено зменшення щільності розташування клітин відносно одиниці площі (0,017 мм кв.), що може свідчити про прояв стресіндукованої реакції «клітинного спустошення». Крім того, морфологічні зміни були більше виражені в групі щурів, схильних до стресу, порівняно з групою прогностично стійкою до стресів [11, 71].

Введення імуносупресора циклофосфана в дозуванні 200 мг/кг маси викликає через тиждень зменшення маси селезінки на 37,1% [75, 76]. Починаючи із першого дня введення препарат пригнічує В-ланку імунітету, що проявляється пригніченням процесів проліферації і диференціювання плазмоцитів [186]. Подібним чином гідрокортизон впливає на органометричні показники селезінки [161].

О.А. Лебединська та ін. [108] встановили, що після ін'єкції імуномодуляторів бактеріального походження в селезінці визначаються такі зміни: збільшення і злиття вузликів, які містять великі гермінативні центри (під впливом багатокomпонентної вакцини Імуновак); гіперемія червоної пульпи і переважання її над білою (під впливом стафіло-протейно-синьогнійної рідкої вакцини); збільшення вузликів і лімфатизація червоної пульпи (під впливом стафілококової вакцини).

В.Г. Ковешніков, Є.А. Стаценко та Е.К. Нужна [89] та Стаценко Є.А. [162] дослідили вплив біфосфонату "Зомета" на структурні зміни селезінки щурів. Встановлено збільшення всіх структурних показників селезінки у вигляді її гіперфункції. Особливо великі зміни мали місце в мантийній зоні лімфатичних вузликів селезінки, що дозволяє зробити висновок про посилення утворення антитіл і активізацію гуморальної ланки імунітету. Зазначені зміни ставали помітними через тиждень від початку дослідження і були найбільшimi до 3-го місяця. Через 60 діб реадaptaції морфометричні показники наближались до контрольних.

О.В. Злобіна та ін. [70] встановили, що при введенні щурам наночасток золота в концентрації 57 мкг/мл на 15-у добу в періартеріальній і маргінальній зонах реєструється збільшена кількість малих і середніх лімфоцитів, а в гермінативних центрах – клітин з фігурами мітозу та імунобластів. Кількісні показники мали тенденцію до зменшення вже через 30 діб експерименту. Зазначені зміни вказують на активацію процесів міграції, проліферації і диференціювання імунокомпетентних клітин, що також знайшло підтвердження на подібних дослідженнях із введенням токсичних



доз селеніту натрію, міді та катіонів свинцю [147, 155]. Встановлено, що введення катіонів кадмію не викликає загальної імунологічної реакції, а здійснює прямий токсичний вплив на селезінкову тканину.

Під впливом гіпергравітації змінюються міграційні і адгезивні властивості лімфоцитів в Т-залежних зонах селезінки щурів. Найбільший прояв змін відмічається після 30-кратного гіпергравітаційного впливу. Відмічається зменшення кількості недиференційованих клітин, макрофагів, клітин з формами мітоза та збільшення деструктованих клітин в усіх зонах білої пульпи [120-122].

Значна кількість науковців досліджували морфологію селезінки після впливу малих доз іонізуючого випромінювання. На 5-10-ту добу після радіаційного впливу в дозі 0,2 Гр відмічались явища апоптозу лімфоцитів гермінативних зон, поєднаного із мітохондріальними змінами, та ультраструктурні ознаки активності фагоцитів [124, 256, 261]. Також відмічалось зморщування і зменшення лінійних розмірів клітин, розширення каналців гранулярної ендоплазматичної сітки, волокниста конденсація цитоплазматичного матриксу, помірне руйнування частини мітохондрій. На напівтонких зрізах гермінативні центри лімфатичних вузликів білої пульпи селезінки значно розріджені [170, 251].

А.А. Склобожанський, В.Н. Лесовий та Е.М. Мамотюк [158] застосували у дослідженні сублетальні дози (5,8-6 Гр) і встановили, що морфологічні зміни в селезінці тварин виражені більше порівняно із змінами під впливом малих доз. На шосту добу після тотального X-опромінення протягом 10-ти діб спостерігається зниження кількості Т-лімфоцитів і нейтрофілів. Аналогічні результати, які свідчать про прогресуючий імунодефіцитний стан після променевого ураження і дії лазера отримали й інші науковці [83]. Сублетальні дози іонізуючого опромінення згубно впливають на стан клітинних мембран (зокрема мембран лізосом) [177].

Д.Е. Григоренко, М.Р. Сапін і Б.С. Федоренко [52] та Чава С. В. і Ю.В. Букліс [170] досліджували лімфоцитопоез і цитоархітектоніку білої

пульпи мишей після вживання "легкої води" і гамма-опромінення. Після опромінення зменшується кількість бластів, плазмоцитів і клітин з картинами мітозів, що свідчить про зниження гуморального імунітету. Тривале застосування ЛВ обмежує руйнування клітин і стимулює відновні процеси в лімфоїдній тканині селезінки мишей. Це сприяє збереженню популяції малих лімфоцитів через 1-3 доби після опромінення величиною 50 рад.

Вищезазначена група вчених досліджували вплив дегідратації [64] і гіпергравітації [122] на структурно-функціональну організацію селезінки щурів. Зневоднення організму щурів протягом 3 і 6 діб викликає значні зміни в мікротопографії і у співвідношенні популяції лімфоїдних клітин у білій пульпі селезінки, що свідчить про бласт-трансформацію, імуноцитопоез, пригнічення лімфоцитопоезу. Ознаки компенсаторні реакції в лімфоїдній тканині органу на 10 добу дегідратації перебігають на тлі різких змін в судинному руслі. Це спричинює застійні явища в червоній пульпі та порушення функціональної активності селезінки [64].

Гіпергравітація викликає зменшення ширини періартеріальних лімфоїдних муфт і лімфоїдних вузликів, розширення маргінальних зон, зникнення селезінкових лімфоїдних вузликів з гермінативними центрами, що свідчить про пригнічення бласттрансформації, лімфоцитопоезу та репродуктивної активності клітин. Відмічається збільшення переважно незрілих форм плазмоцитів періартеріальних лімфоїдних муфт. У відповідь на згубну дію гіпергравітації на лімфоїдну тканину селезінки щурів відбувається компенсаторна перебудова маргінальних зон [122].

Вплив термічних факторів на організм привертає величезну увагу багатьох науковців [26, 72, 111, 130, 185], оскільки висока температура навколишнього середовища впливає на організм людини в природних умовах, на різних виробництвах і спричиняє зміну його морфофункціональних особливостей.

Морфологічні дослідження селезінки на тлі комбінованого впливу хронічної гіпертермії і фізичних навантажень досить актуальні оскільки

вказані фактори є активними стресорами для організму [204].

Ряд науковців досліджували вплив гумінових сполук і гіпоксії [168, 239] на морфологію селезінки у плодів і вагітних самиць щурів. Встановлено збільшення кількості клітин-попередниць еритро-і гранулоцитоза, бластів, прискорення диференціювання судин. В досліджуваному органі самок відмічалось збільшення об'єму білої пульпи, кількість диференційованих лімфоцитів, макрофагів, плазмоцитів; посилення кровопостачання червоної пульпи, гіперплазія В-зон, активація гемопоезу і посилення мітотичної активності селезінкових клітин.

За кордоном достатньо широко досліджується вплив різноманітних ксенобіотиків на морфологію селезінки [192, 195, 232]. В.М. Волошин [30] дослідив інгаляційний вплив толуолу на гістологічну будову селезінки. Встановлено достовірне збільшення відсоткового вмісту білої пульпи на її гістологічних препаратах і відповідно збільшення індексу відношення білої пульпи до червоної. Привертає увагу збільшення площі гермінативних центрів лімфатичних вузликів селезінки та маргінальної зони. В червоній пульпі встановлено збільшення кількості мегакаріоцитів і ділянок екстрамедулярного кровотворення еритроїдного та мієлоїдного типів.

О.К. Нужна, Л.Ю. Санькова та Е.С. Солодка [128] і ряд науковців досліджувала згідно із розробленим алгоритмом [14, 53, 74, 156] морфометричні зміни селезінки щурів після тимектомії, введення гідрокортизону, дексаметазону (модель імунодефіцита), після введення тимогена і декаріса (умови імуностимуляції) і після тимектомії з наступною корекцією тимогеном і декарісом (умови імунокорекції). Встановлені значні морфофункціональні перебудови селезінки: після тимектомії – зменшення всіх органомеричних параметрів і площі періартеріальної зони; після введення тимогена і декаріса – збільшення всіх органомеричних параметрів і площі гермінативних центрів.

Визначені ультраструктурні зміни селезінки: після тимектомії – збільшена кількість неактивних лімфоцитів зі світлими, неправильної форми

ядрами і розширеними профілями гранулярної ендоплазматичної сітки; після введення тимогена і декаріса – переважають активні лімфоцити зі світлими, правильної форми ядрами із периферично розташованим гетерохроматином. Цитоплазма лімфоцитів збагачена гранулами, округлими мітохондріями з чітко окресленими кристами, розширеними канальцями гранулярної ендоплазматичної сітки з мішечками і цистернами. В цитоплазмі міститься помірна кількість лізосом і комплексів Гольджі з розширеними пластинками. Зазначені ознаки говорять про підвищення функціональної активності селезінки [14, 53].

В.Д. Крушевський [105] встановив максимальний стимулюючий ефект та нагромадження циркулюючих імунних комплексів в селезінці під впливом оксидів азоту у поєднанні з аморфним гідрофобним діоксидом кремнію при експериментальному токсико-пиловому бронхіті.

М.В. Погорелов [145] досліджував вплив адаптаційно-реадаптаційних змін у кістковій системі (переломи великогомілкової кістки) та клітинної дегідратації на морфофункціональні зміни селезінки. Встановлені різні кількісні співвідношення структурних компонентів білої пульпи, підвищення толерантності компонентів тканини селезінки до впливу клітинного зневоднення організму в умовах адаптації, що дає можливість оцінювати зазначені зміни в якості адаптаційних процесів організму в умовах патології (травми і дегідратації та травми). При зневодненні легкого ступеня суттєві зміни в паренхімі та судинному руслі селезінки не визначаються. При помірній дегідратації визначаються реактивні зміни всіх структурних гістологічних компонентів селезінки.

Н.С. Федоровська, Д.А. Д'яконов і Н.А. Федоровська [166] визначили гістологічні і імуногістохімічні особливості структури у хворих з різним ступенем важкості і тривалістю захворювання на апластичну анемію. Встановлено збільшення кількості дендритних клітин та загальної популяції Т-і В-лімфоцитів; зменшення Т-хелперів і площі білої пульпи. На ранніх етапах захворювання визначаються зниження популяції гранулоцитів і

клітин моноцитарно-гістіоцитарного ряду. Встановлені зміни венозних синусів червоної пульпи і центральних артерій селезінки.

А.І. Смолягін, І.В. Михайлова та Е.В. Єрмоліна [160] встановили збільшення рівня протизапального цитокіну ІЛ-4, зниження активності Th1- і стимуляцію Th2-клітин селезінки під впливом бензолу і хрому.

Л.А. Просолова та ін. [146] на моделі експериментального алергічного енцефаломієліту встановили більшу відносну масу селезінки і ширину маргінальної зони та більший діаметр лімфоїдних вузликів і гермінативного центру у ручних щурів порівняно з агресивними.

Аналізуючи вищенаведені особливості впливу різних екзогенних чинників на селезінку, можна прийти до висновку, що вони виявляються гіпо- або гіперфункцією селезінки в залежності від чинника. Стреси, інтоксикації, токсичні речовини, гіпергравітація, іонізуюче, гамма- та лазерне випромінювання, травми, тимектомія, імунодепресанти та імуносупресори, зневоднення, апластична анемія, важкі патологічні стани організму чинять пригнічуючу дію, яка проявляється клітинним спустошенням, посиленням процесів апоптозу та активності макрофагів. При дії факторів хімічної, фізичної або біологічної природи (імунотропні, протизапальні препарати, "легка вода", гіпертермія, алергічні реакції, гіпоксія, гумінові сполуки, оксиди азоту у поєднанні з аморфним гідрофобним діоксидом кремнію, ксенобіотики, фізичні навантаження) відмічається збільшення фізіологічної активності селезінки (посилення проліферації і диференціювання клітин, збільшення кількості лімфатичних вузлів з гермінативними центрами і їх злиття, гіперемія селезінки).

## 1.2. Корекція наслідків опікової інтоксикації організму

Опіки характеризуються не тільки локальним ушкодженням покрив-

них тканин, а й призводять до різних морфофункціональних перебудов всіх органів і систем організму, що можна об'єднати нозологічним поняттям "опікова хвороба" [1, 26, 103, 115].

Доведено, що в складному патогенезі опікової хвороби ендогенна інтоксикація, що виникає внаслідок протеолізу ушкоджених поверхневих тканин і порушення гістогематичних бар'єрів, відіграє важливу роль [93, 94, 96, 150, 243].

За перебігом опікова хвороба поділяється на такі періоди: опіковий шок, гостра опікова токсемія, септикотоксемія і реконвалісценція [2, 209, 224]. Такий поділ можна вважати досить умовним, але це полегшує розуміння патогенезу і сприяє плануванню адекватної лікувальної тактики [109, 201, 231].

Комплекс дезінтоксикаційних лікувальних заходів на стадіях токсемії та септикотоксемії включає:

а) специфічну детоксикацію (введення імунної донорської плазми і плазми опікових реконвалесцентів);

б) неспецифічну детоксикацію:

- керована гемоділюція з форсованим діурезом;
- переливання плазми й високоочищеного альбуміну;
- застосування синтетичних дезінтоксикаційних кровозамінників (реополіглюкін, неогемодез й ін.);
- екстракорпоральна детоксикація (гемосорбція, ультрафільтрація, плазмафарез, спленосорбція);
- інтракорпоральна детоксикація (ентеросорбція; фізіо- і хіміогемотерапія; УФО крові; застосування гіпохлорита натрію; озонування крові);

в) симптоматичну терапію (переливання еритроцитарної маси, посилене білкове харчування (ентеральне й парентеральне); застосування кардіотропних препаратів і полівітамінів;

г) антибактеріальну терапію (сполучення 2 - 3 антибіотиків широко-

го спектра дії) з послідуною профілактикою кандидозу і дисбактеріозу.

д) імунокорекцію (пасивна імунізація і стимуляція імунітету);

є) хірургічне лікування (висічення нежиттєздатних тканин; тимчасове закриття опікових ран (ало- і ксенопластика); остаточне закриття опікових ран (аутодермопластика)) [125, 131, 169, 188, 191, 201, 223, 260].

Незважаючи на значний прогрес в дезінтоксикаційній терапії, що полягає в удосконаленні методів інтенсивної терапії, респіраторної підтримки, ранньої некректомії і первинної аутодермопластики, наслідки опікової інтоксикації організму залишаються головними причинами летальних випадків [93, 165, 182, 238].

Встановлено, що компенсація гіповолемічних розладів, корекція порушень доставки і споживання кисню, традиційні схеми інфузійної терапії не впливають на ступінь важкості токсемії і в достатній мірі не знижують рівень ендогенної інтоксикації [118, 159, 201].

На сучасному етапі розвитку комбустіології широко застосовуються різноманітні еферентні методи детоксикації [10, 119, 127, 234, 243, 257], які дозволяють ефективно коригувати порушення гомеостазу і можуть доповнювати хірургічне лікування при опіках. Зазначені методи супроводжуються технічною складністю їх виконання, а саме такі процедури як: накладання артеріовенозного шунта, доступу до двох і більше магістральних судин, дренажування грудної лімфатичної протоки, ексфузії великого об'єму крові, який заміщується аутоплазмою донорських препаратів крові, що створює великий ризик інфікування, аутоімунних, посттрансфузійних ускладнень [234, 243]. Крім того, ці методи мають такі протипокази як артеріальна гіпотонія, нестабільність гемодинаміки, виразкова хвороба шлунку і 12-палої кишки.

Такі еферентні методи детоксикації, як плазмасорбція, гемосорбція, лімфосорбція і діалізно-фільтраційні методи вимагають дорогого устаткування, що не завжди доступне в умовах загальнохірургічного відділення [10, 255].

Значна кількість науковців вивчали ефективність і доцільність внутрішньовенного лазерного опромінення крові для детоксикації при опіковій хворобі [17, 45, 65, 123, 159]. Встановлено різницю в чутливості клітин крові до низькоінтенсивного лазерного опромінення у дорослих і дітей, що вимагає індивідуального підходу при проведенні процедури. Анатомо-фізіологічні особливості організму і розвитку гемостазіологічних порушень у дітей зумовлюють швидке зростання опікової інтоксикації і неспроможність функціонування органів природної детоксикації [6, 16, 18, 93]. Р.В. Бочаров [18] і Бочаров Р.В., Солнишко А.Л. і Рипп Е.Г. [19] встановили високу ефективність комбінованого впливу лазерного опромінення крові і антикоагулянтної терапії (сулодексид Wessel Due F за оригінальною схемою) опікової інтоксикації у дітей молодшого віку.

Встановлено, що при традиційній терапії опікової хвороби в токсичному періоді формується «парез» клітинної ланки імунної системи, що призводить до гнійно-септичних ускладнень [64, 146, 151, 179]. С.П. Сахаров і Н.П. Шень [151] експериментальним шляхом встановили лікувальну доцільність включення в комплексну терапію імунотропного препарату Дерината, що дозволило знизити частоту зазначених наслідків опікової інтоксикації на 24,3%.

V. Ivanov та ін. [221] дослідили вплив стреспротекторів на стан імунітета у дітей з опіками. Відмічено збільшення кількості лімфоцитів і стабільний рівень еозинофілів, що свідчить про достатні імунозахисні властивості організму і пригнічення його реактивності в умовах генералізованої хірургічної інфекції. Переконливим показником ефективності при лікуванні також було суттєве зниження інтегрального показника інтоксикації.

Доведено, що функціональний стан печінки відіграє важливу роль у процесі формування адаптаційної реакції організму при опіковій травмі, що неминуче призводить до метаболічних змін, розвитку інтоксикації і, як наслідок, до порушення функціональної активності печінки [227, 237, 250]. П.М. Лаврешин та ін. [107] встановили та описали ефективність проведен-



ня детоксикаційної терапії із включенням орнітин-аспартатного комплексу в якості засобу специфічної детоксикації при опіковій хворобі і доцільність його застосування в комплексному лікуванні опікової інтоксикації з початком терапії після виведення пацієнта зі стану опікового шоку.

О.І. Осадча [135] досліджувала терапевтичний вплив препарату ентеросгель при корекції наслідків опікової інтоксикації. Встановлено, що в комплексному лікуванні опікових хворих досліджуваний препарат значно знижує вміст продуктів окислювальної модифікації білків в периферійній крові і ступінь вираженості метаболічної інтоксикації в цілому.

О.С. Оліфірова та А.А. Козка [132] довели експериментально ефективність способу використання гіпербаричної оксигенації в лікуванні ендогенної інтоксикації при опіковій хворобі, який полягав в покращенні мікроциркуляції і відновленні функції життєвоважливих органів. Перевагами методу є стійкість дезінтоксикаційного ефекту, технічна простота, безпечність і неінвазивність (виключається можливість зараження СНІДом і вірусним гепатитом, що дуже важливо в сучасних умовах). Для гіпербаричної оксигенації існують певні протипокази: епілепсія, наявність порожнин у легенях (абсцес легені або туберкульоз), клаустрофобія, ураження ЛОР-органів, а також простудні захворювання. Крім того, при призначенні сеансів ГБО важливо враховувати індивідуальну підвищену чутливість пацієнта до кисню [8, 9].

М.В. Єрофеева [69] проводила клінічні і лабораторні дослідження, які свідчать про те, що використання мексиданта в поєднанні з традиційними лікувальними заходами у хворих з опіковою хворобою підвищує ефективність проведеного лікування, покращує репаративні процеси в тканинах, значно обмежує депресію антиоксидантного захисту, збільшуючи активність каталази, сприяє швидшій корекції порушень білкового обміну і зменшенню симптомів опікової інтоксикації в більш ранні терміни.

Г.П. Козинець та ін. [91, 92] вивчав клінічну ефективність препаратів цефепін і ронем у хворих із глибокими опіками. Встановлено високу ефек-

тивність препарату в гострому періоді опікової хвороби. Препарат сприяє попередженню інфекційних ускладнень, зниженню ауто- і мікробної сенсибілізації, зберігає системи природної детоксикації на рівні субкомпенсації. Також зазначеним колективом науковців досліджена терапевтична ефективність препарату реамберин у корекції метаболічної гіпоксії і порушень антиоксидантного захисту в пацієнтів із опіковою хворобою у стадії опікової септикотоксемії. В інших дослідженнях встановлена висока антитоксична активність та значна роль препарату в збереженні функціонування систем гуморальної детоксикації і антимікробної резистентності [27, 94].

R. J. Kagan та ін. [222] встановили, що рання некректомія завдяки нормалізації взаємозв'язку протеїназних і антипротеїназних систем дозволяє знизити рівень токсемії. Виконання цієї процедури призводить до зниження рівнів інтоксикаційного пошкодження фагоцитів, мікробної інтоксикації та знищення гістогенної інтоксикації, внаслідок чого покращується прогноз на одужання і життя пацієнтів.

Серед багатьох методів еферентної терапії важлива роль належить ентеросорбції різних за хімічною будовою і способом виготовлення сучасних сорбентів, які можуть утримувати адсорбовані речовини на межі поділу рідина – тверда фаза. Е.Я. Фісталь та ін. [167] встановили високу ефективність препарату атоксіл (пероральна і місцева дія) в зниженні інтоксикації в різні періоди опікової хвороби і швидшому очищенню ран.

Е.В. Райнес та ін. [149] довели ефективність і доцільність застосування препаратів бурштинової кислоти в комплексній інфузійній терапії пацієнтів з опіковою інтоксикацією, яка полягає у поліпшенні газообміну за рахунок покращення засвоєння кисню в процесі тканинного дихання. Н.М. Шулаєва, Е.В. Куспиц і В.В. Щуковский [187] отримали аналогічні результати при поєднаному застосуванні зазначених препаратів із гідроксіетилкрохмальями. Це знання суттєво знизило необхідність в переливанні компонентів крові, яке негативно впливає на органи видільної системи і

збільшує навантаження на органи імунобіологічної реактивності, що має очевидне значення при наявності опікової інтоксикації організму [15, 178, 187].

Результати досліджень свідчать, що при довготривалому призначенні комбінації форм поліфенольних сполук у хворих з опіками ступінь інтоксикації зменшується на 15-25 %. Таким чином, поліфенольні сполуки знижують рівень ендотоксикозу і цим самим прискорюють загоєння ран [209].

За умов дегідратації, згущення крові, гіпопротеїнемії, гіпоальбумінемії ступінь опікової інтоксикації поглиблюється, що вимагає відповідної корекції плазмозамінниками. Ряд вчених довели ефективність використання препаратів альбуміну з метою поповнення дефіциту альбуміну плазми та підтримки колоїдно-осмотичного тиску крові [82, 106]. До недоліків зазначеного препарату слід віднести протипокази застосування при важких анеміях, серцево-судинній і нирковій недостатності, набряку легень, порушенні зсідання крові, а також малодоступність через високу ціну, що важливо враховувати при дороговартісному лікуванні ускладнень опікової хвороби.

А.О. Гаврилюк та ін. [33, 34, 216], Галунко Г.М. [38-42], Гунас І.В. та ін. [57-60, 62, 63], Дзевульська І.В. та ін. [66, 210], Ковальчук О.І. [85, 87, 88, 229, 230], Макарова О.І. та Чайковський Ю.Б. [112], Очеретнюк А.А., Яковлева О.А. і Паламарчук О. В. [141], Семененко А. І. та ін. [152-154], Черкасов В.Г. та ін. [171-175, 197, 198], Черкасов Е.В. [176] досліджували зміни рівня ендогенної інтоксикації (молекули середньої маси і лейкоцитарний індекс інтоксикації) і динаміку різних типів клітинної смерті в тимусі, наднирникових залозах, аденогіпофізі, печінці, ендокринних епітеліальних клітинах, тонкій кишці щурів при корекції наслідків опіку шкіри колоїдно-гіперосмолярними розчинами лактопротеїну з сорбітолом і НАЕС-LX-5 %.

Враховуючи вищеперераховані особливості (переваги, недоліки) рі-

зноманітних дезінтоксикаційних лікувальних заходів, на сьогоднішній день перспективним напрямком лікування наслідків опікової інтоксикації є застосування комбінованих органопротекторних колоїдно-кристалоїдних лікарських розчинів, які мають ряд переваг у порівнянні з монопрепаратами [98-100, 133, 134]. Експериментальні випробовування позитивного впливу лактопротеїну з сорбітолом і НАЕС-LX-5 % на морфофункціональні, біохімічні, відновлювальні властивості тканин, органів, показники рівня ендогенної інтоксикації підтверджують високу ефективність, доцільність, і доступність цього неінвазивного методу дезінтоксикації та широту щодо показів до застосування препаратів [85, 95, 98, 100, 133, 141, 153, 154].

### 1.3. Прояви пошкодження та компенсаторно-приспосувальних змін в селезінці після опікової травми шкіри

В останній час проблема вивчення селезінки як периферійного органу імунної системи привертає велику увагу науковців. Слід відзначити, що кількість робіт в науковій літературі присвячених вивченню морфологічних змін селезінки при термічній травмі на даний момент невелика [240]. Тому результати макрометричних, гістологічних, цитологічних та ультраструктурних змін селезінки щурів є такими необхідними для розуміння особливостей розвитку імунної відповіді й імуномодуляційних процесів при опіковій інтоксикації організму.

Г.О. Гаврилюк-Скиба та К.С. Волков [35-37] проводили субмікроскопічні дослідження селезінки статевозрілих білих щурів-самців в різні терміни після експериментальної опікової травми, що дозволило виявити наявність ознак деструкції і розвитку пристосувально-компенсаторних змін.

На 7 добу дослідження в зонах білої пульпи наростають ознаки де-

струкції лімфоцитів, які визначаються структурними порушеннями цитоплазми і ядер. Зазначені субмікроскопічні ознаки свідчать, що опікова хвороба навіть на початкових термінах свого перебігу спричиняє глибокі структурні зміни селезінки. Хоча ці реактивні зміни, які відбуваються в структурах досліджуваного органу мають пристосувально-компенсаторний характер, ми бачимо, що початкові ознаки пригнічення регенерації також присутні [35].

У стадію пізньої токсемії (на 14-21 доби) після опіку відмічались дещо інші субмікроскопічні зміни структурних елементів селезінки. На 14 добу (стадія пізньої токсемії) експерименту встановлено наростання деструктивних змін її структурних компонентів порівняно з ранніми термінами дослідження. Глибоке руйнування ядер і органел багатьох клітин червоної і білої пульпи є ознакою розвитку незворотних змін в досліджуваному органі внаслідок важкої термічної травми [37].

Крім того, проведені імуногістохімічні дослідження селезінки щурів при опіках на ранніх і пізніх стадіях токсемії встановили різний ступінь реакції лімфоїдних компонентів досліджуваного органу [50].

Аналіз розташування імуноцитів у структурних компонентах селезінки тварин при термічній травмі в динаміці експерименту, проведений за допомогою імуногістохімічного методу з використанням моноклональних антитіл фірми "ОАКО" встановив, що депресія імунокомпетентних клітин за рахунок зниження їх кількості, посилення апоптозу та значного зменшення проліферативної активності розгортається в ранні терміни після ураження.

Найбільші деструктивні зміни лімфоїдних компонентів селезінки відбуваються в стадії пізньої септико-токсемії.

Депресія імуноцитів у органі залежить від змін судинного русла, а її рівень від стадії опікової хвороби [113].

В дослідженнях Булько І.В. [20-23] в селезінці щурів після опіку шкіри, при введенні в перші 7 діб 0,9 % розчину NaCl, через 14, 21 та 30

діб відмічалось повнокрів'я, адгезія та діapedез лімфоцитів у венулах лімфоїдних вузликів, гіперплазія та гіпертрофія макрофагів у білій та червоній пульпі. Після опіку шкіри та введенні в перші 7 діб лактопротеїну з сорбітолом, виявлено морфологічні ознаки стимуляції активності гуморального та клітинного імунітету; при попередньому введенні розчину НАЕС-LX-5 % відмічається нормалізація лімфоцитарного складу білої пульпи селезінки та практично повне відновлення структури лімфоцитів білої пульпи через 30 діб. При аналізі клітинного циклу клітин селезінки [24] автором встановлено зростання апоптозу через 14, 21 та 30 діб після опікової травми шкіри на фоні попереднього застосування впродовж перших 7 діб 0,9% розчину NaCl, а також суттєво більші значення показників блоку проліферації. Використання розчинів лактопротеїну з сорбітолом і НАЕС-LX-5 % позитивно впливає на характеристики клітинного циклу клітин селезінки.

І.В. Булько та Ю.Й. Гумінський [25] проводили ультраструктурний морфометричний аналіз популяції лімфоцитів білої пульпи селезінки при опіковій хворобі. Встановлено достовірне зменшення кількості вузькоплазмових з низькою активністю і збільшення широкоплазмових з високою неспецифічною активністю лімфоцитів, що в перспективі дає можливість оцінювати вплив препаратів на функціональну активність лімфоїдної тканини.

Ю.І. Піголкін та ін. [143] вивчали термічні травми, що виникли від займання горючих рідин на тілі людини. На підставі комплексного аналізу пошкоджень шкірних покривів, морфологічних змін внутрішніх органів і даних лабораторних досліджень він встановив, що селезінка при даному ураженні була щільна, набрякла. При мікроскопічному дослідженні виявлялося дифузне повнокрів'я органу та дрібновогнищеві субкапсулярні розсіяні геморагії.

Є.В. Маркелова та ін. [113] експериментально дослідили патологічну анатомію селезінки безпородних статевозрілих щурів на різних стадіях

опікової хвороби. У селезінці реєструвався комплекс дисциркуляторних, альтеративно-атрофічних і репаративних процесів, ступінь вираженості і характер поєднання яких визначався періодом опікової хвороби. На стадії шоку і в період токсикосептицемії, як в Т-, так і в В-залежних зонах зазначеного органу переважали явища лімфоцитолізу при підвищеному рівні клітин макрофагальної системи. Відторгнення струпу і епітелізація опікової рани розвиваються при виражених явищах репарації в селезінці. Однак, остання має характер субституції і характеризується як кількісним приростом лімфоїдних клітин, так і структурно-функціональною перебудовою селезінки з персистенцією явищ синусового гістіоцитозу і надмірною активацією В-залежних зон з накопиченням в них плазматичних клітин.

Анатомічних робіт, присвячених проблемі дослідження проявів пошкодження та компенсаторно-приспосувальних змін у селезінці в ранні терміни після опікової травми шкіри та визначенню доцільності і ефективності колоїдно-гіперосмолярних розчинів вітчизняного виробництва, в Україні на даний час практично немає. Наше дослідження покликане на вивчення впливу лактопротеїну із сорбітолом та HAES-LX-5 на морфологію селезінки в ранні терміни термічного опіку шкіри, що дозволить поглибити розуміння механізмів реактивної відповіді досліджуваного органу і розширить терапевтичні можливості у сучасній комбустіології.

## РОЗДІЛ 2

### ЗАГАЛЬНА МЕТОДИКА Й ОСНОВНІ МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

#### 2.1. Об'єкти дослідження

У рамках наукового співробітництва між ВНМУ ім. М.І. Пирогова і ДУ "Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України" (м. Львів) та ВНМУ ім. М.І. Пирогова і Національного медичного університету імені О.О. Богомольця проведено експериментальне дослідження дії контрольного інфузійного препарату – 0,9 % розчину NaCl, референс-препарату – розчину лактопротеїну з сорбітолом (серійно випускається Київським ЗАТ "Біофарма" – сертифікат про державну реєстрацію МОЗ України № 464/09-300200000 від 12.03.2009 року – є білково-сольовим розчином, де в якості колоїдної основи виступає донорський альбумін – 5 %, а також багатоатомний спирт сорбітол – 6 %, натрію лактат – 2,1 %, натрію хлорид – 0,8 %, кальцію хлорид – 0,01 %, калію хлорид – 0,0075 %, натрію гідрокарбонат – 0,01 %; іонний склад препарату має наступну структуру:  $\text{Na}^+$  – 343,5 ммоль/л,  $\text{K}^+$  – 1,0 ммоль/л,  $\text{Ca}^{++}$  – 0,9 ммоль/л,  $\text{Cl}^-$  – 139,7 ммоль/л,  $\text{HCO}_3^-$  – 1,2 ммоль/л,  $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{COO}^-$  – 187,4 ммоль/л; осмолярність розчину становить 1020 мосмоль/л) та досліджуваного препарату – розчину HAES-LX-5% (розроблений в ДУ "Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України" – як колоїдну основу містить полі(0-2-гідроксиетил)крохмалю – 5% (середня молекулярна маса становить 130 000 Дальтон, ступінь молекулярного заміщення 0,4), а також багатоатомний спирт ксилітол – 5%, залужнюючий компонент натрію лактат – 1,5 %, натрію хлорид – 0,8%, калію хлорид – 0,03%, кальцію хлорид – 0,02%, магнію хлорид – 0,01%; іонний склад розчину має наступну структуру:  $\text{Na}^+$  – 270,7 ммоль/л,  $\text{K}^+$  – 4,0 ммоль/л,  $\text{Ca}^{++}$  – 1,8



ммоль/л,  $Mg^{++}$  – 1,1 ммоль/л,  $Cl^-$  – 146,6 ммоль/л,  $CH_3CH(OH)COO^-$  – 133,8 ммоль/л; теоретична осмолярність препарату, якій підлягав дослідженню, складає 890 мосмоль/л, що в 3 рази перевищує осмолярність 0,9% розчину NaCl та осмолярність плазми крові [100]) на структуру селезінки інтактних щурів на ранніх термінах (1, 3 та 7 доба) після опікової травми шкіри.

Дослідження були виконані на лабораторних білих щурах-самцях масою 155-160 г, отриманих з віварію ДУ "Інститут фармакології та токсикології АМН України". Протягом експерименту тварин утримували в умовах віварію ВНМУ ім. М.І. Пирогова (температура в приміщенні – в межах 24-25 °С, вологість повітря – в межах 40-60%) на стандартному водно-харчовому раціоні, при вільному доступі до води та їжі. Усі досліди проводили з урахуванням рекомендацій Європейської комісії щодо проведення медико біологічних досліджень з використанням тварин та медичними рекомендаціями Державного фармакологічного центру МОЗ України та "Правил до клінічної оцінки безпеки фармакологічних засобів (GLP)" [67, 90] та правил гуманного ставлення до експериментальних тварин (затверджено Комітетом з біоетики ВНМУ ім. М. І. Пирогова – протокол № 17 від 18.10.2012 та протокол № 5 від 03.07.2018).

Лабораторні дослідження проводили на базах лабораторії функціональної морфології та генетики розвитку НДЦ ВНМУ ім. М.І. Пирогова (сертифікована ДФЦ МОЗ України, посвідчення № 003/10 від 11.01.2010) та лабораторії кафедри фармакології ВНМУ ім. М.І. Пирогова (сертифікована ДФЦ МОЗ України, посвідчення № 000679 від 11.01.2008).

Усі розчини вводили у нижню порожнисту вену після її катетеризації в асептичних умовах через стегову вену (рис. 2.1) у дозі 10 мл/кг маси тіла тварини – середня терапевтична доза, що була розрахована розробниками НАЕС-LX-5% відповідно до існуючих рекомендацій [67]. Після кожного введення колоїдно-гіперосмолярних розчинів, просвіт підшитою під шкіру катетера заповнювали титрованим розчином гепарину (0,1 мл гепарину на 10 мл 0,9 % розчину NaCl). Перше введення колоїдно-

гіперосмолярних розчинів (впродовж 5-6 хвилин) здійснювали через 1 годину після початку експерименту (депіляції бокових поверхонь тулуба і нанесення опіку шкіри), а наступні інфузії – 1 раз на добу протягом перших 7 діб проведення експерименту.



**Рис. 2.1.** Фото щура після катетеризації і депіляції бокових поверхонь тулуба.

Гоління бокових поверхонь тулуба щурів (див. рис. 2.1), катетеризацію вен, постановку опіків шкіри та декапітацію тварин проводили в умовах внутрішньовенного прополового наркозу (із розрахунку 60 мг/кг маси тварини).

При проведенні окремих попередніх досліджень колективом науковців планової наукової тематики було виявлено:

- гоління бокових поверхонь тулуба і постановка катетера без введення 0,9 % розчину NaCl та з його введенням не призводили до будь-яких морфо-функціональних змін в організмі експериментальних тварин – саме тому до групи контролю у тварин без опікової травми шкіри віднесли ка-

тетеризованих щурів із депільованими боковими поверхнями тулуба, яким проводили інфузію 0,9 % розчину NaCl;

- у щурів *після опіку шкіри без введення будь-яких розчинів* летальність на 7-му добу складала 80%, а на 9-у добу – 100%; *після опіку шкіри при введенні 0,9% розчину NaCl* – загальний показник летальності до 30 доби експерименту складав 43,5%; *після опіку шкіри при введенні розчину лактопротеїну з сорбітолом* – загальний показник летальності до 30 доби експерименту складав 11,6%; *після опіку шкіри при введенні розчину HAES-LX-5%* – загальний показник летальності до 30 доби експерименту складав 15,0% (саме тому до групи контролю у тварин після опіку шкіри віднесли щурів яким проводили інфузію 0,9 % розчину NaCl).

Враховуючи вищенаведене, 180 щурів було розподілено в експерименті на 6 груп: 1-а, 2-а і 3-я групи – щури без термічної травми яким проводили інфузію 0,9% розчину NaCl, лактопротеїну з сорбітолом та HAES-LX-5% у дозі 10 мл на кг. В 4-ій, 5-ій і 6-ій групах щурам проводили інфузію 0,9% розчину NaCl, лактопротеїну з сорбітолом та HAES-LX-5% у дозі 10 мл на кг після опіку шкіри.

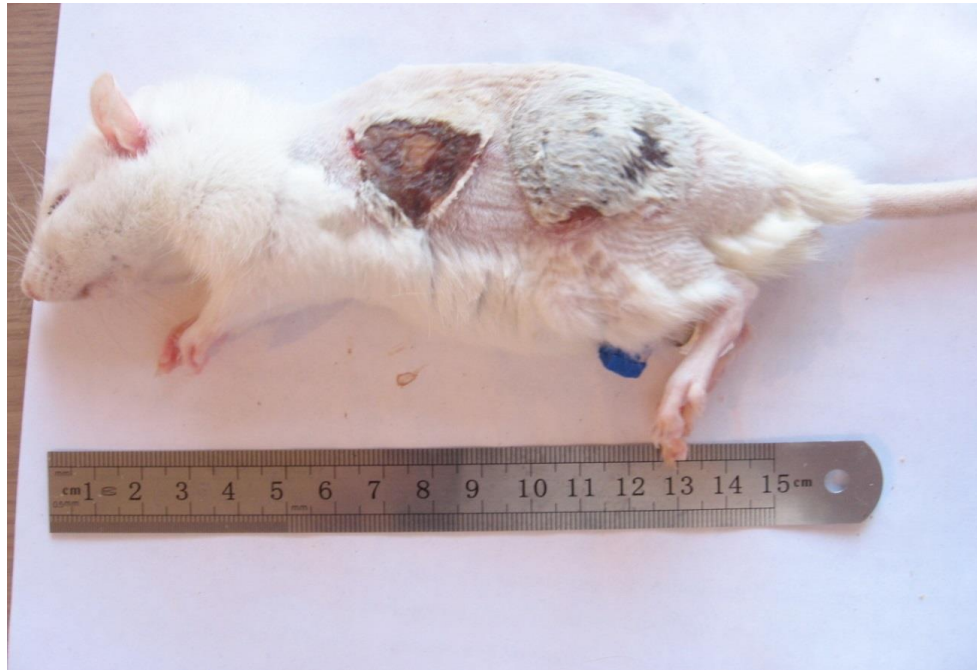
Для подальшого поглибленого дослідження нами була обрані зміни в селезінці через 1, 3 і 7 діб від початку експерименту.

## 2.2. Методи дослідження

### 2.2.1. Нанесення опікової травми шкіри II-III ступеню площею 21-23% поверхні тіла.

Опікове пошкодження шкіри (рис. 2.2) здійснювали шляхом прикладання до попередньо депільованих бічних поверхонь тулуба щурів на 10 секунд чотирьох мідних пластинок (по дві пластини з кожного боку, кожна з площею поверхні по 13,86 см<sup>2</sup>), які попередньо протягом 6 хвилин нагрі-

вали у воді з постійною температурою 100°C [219]. При цьому, згідно формули М.О. Lee [233] загальна площа ураження поверхні шкіри у щурів складала 21-23 %. Така площа при даній експозиції є достатньою для формування опіку 2-3 ступеня (згідно з класифікацією прийнятою на 20-му з'їзді хірургів України, м. Тернопіль, 2000 р.) та формування шокового стану середнього ступеня важкості [109, 181].

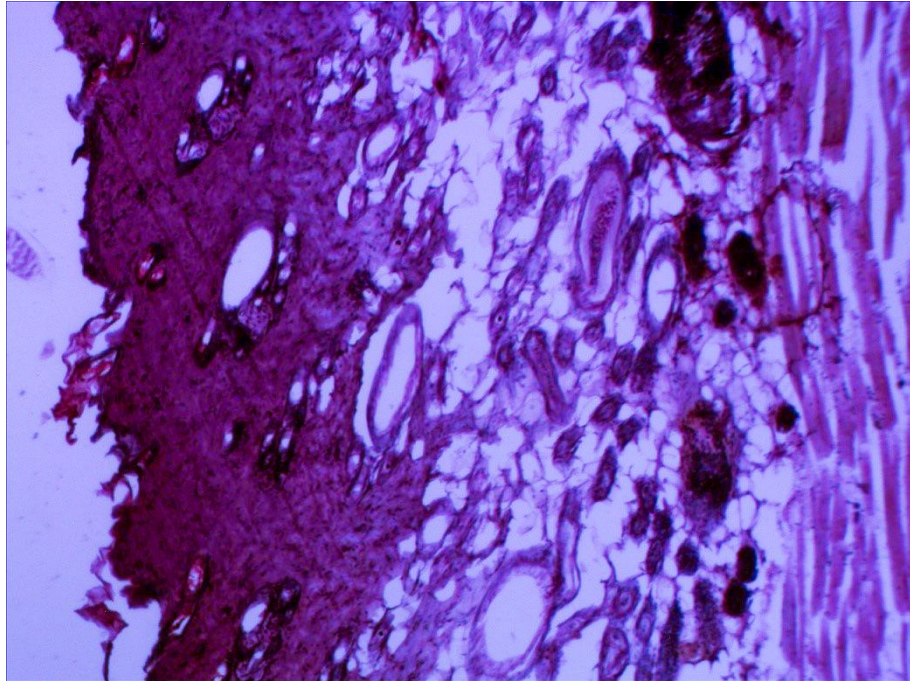


**Рис. 2.2.** Фото щура через 7 діб після опіку шкіри з катетером для введення колоїдно-гіперосмолярних розчинів.

Глибина опіку була підтверджена гістологічними дослідженнями шкіри (рис. 2.3).

Для визначення важкості ураження при опіковій травмі шкіри застосовували індекс тяжкості ушкодження (ІТУ), що враховує площу поверхні і глибину опіків. При цьому 1% площі опіку 1-2 ступеня приймають за 1 одиницю ІТУ; 1% 3А ступеню – за 2 одиниці ІТУ; 1% 3Б ступеню – за 3 одиниці ІТУ; 1% 4 ступеня – за 4 одиниці ІТУ. Величина ІТУ в межах до 30 одиниць визначала опіковий шок легкого ступеня; ІТУ в межах від 31 до 60 одиниць – опіковий шок середнього ступеня важкості; ІТУ в межах від 61 до 90 одиниць – важкий опіковий шок; а при ІТУ по-

над 90 одиниць – вкрай важкий опіковий шок. В нашому дослідженні величина ІТУ коливались в межах від 52 до 56 одиниць, що відповідає опіковому шоку середнього ступеня важкості.



**Рис. 2.3.** Деструктивні та дистрофічні зміни в шкірі щурів через 1 добу після опікової травми. Об'єктив 10. Окуляр 10. (мікрофотографія з архіву НДЦ ВНМУ ім. М.І. Пирогова)

### 2.2.2. Біохімічні і лабораторні.

Ступінь інтоксикації при опіковій хворобі визначали за рівнем молекул середньої маси [148, 199] та лейкоцитарним індексом інтоксикації (ЛІІ), який розраховується за формулою Я. Кальф-Каліфа [4, 184]:

$$\text{ЛІІ} = \frac{(4\text{М} + 3\text{Ю} + 2\text{П} + \text{С}) \times (\text{Пл} + 1)}{(\text{Л} + \text{Мо}) \times (\text{Е} + 1)}, \quad (2.1)$$

де М – мієлоцити, Ю – юні, П – паличкоядерні, С – сегментоядерні нейтрофіли, Пл – плазмоцити, Л – лімфоцити, Мо – моноцити, Е – еозинофіли.

Оскільки у щурів формула крові відрізняється від такої у людей, експериментальним шляхом, було встановлено, що у щурів ЛІІ в нормі

становить 0,05-0,26 (у людей 0,55-2,1); 0,20-0,40 – легка ендогенна інтоксикація (у людей 2,0-4,2); 0,35-0,55 – середній ступень ендогенної інтоксикації (у людей 3,1-5,3); 0,45-0,95 – тяжка ендогенна інтоксикація (у людей 4,4-9,9).

Спільно з групою виконавців планової наукової роботи НДЦ ВНМУ ім. М.І. Пирогова було встановлено, що рівень молекул середньої маси та ЛП достовірно нижчий у щурів без опіку шкіри, ніж у щурів з опіком протягом всього експерименту. Досліджувані показники достовірно вищі у щурів, яким вводили 0,9% розчин NaCl у порівнянні з тваринами, яким проводили окрему інфузію лактопротеїну з сорбітолом та НАЕС-LX-5%. Найвищі показники рівня молекул середньої маси у щурів з опіком зафіксовані через 3 доби після опіку, що відповідає періоду гострого опікового шоку. Найменший рівень молекул середньої маси у щурів з опіком встановлений через 30 діб після нанесення опікової травми шкіри.

Рівень ЛП досягав свого максимуму в групі щурів з опіком шкіри, яким вводили лактопротеїн з сорбітолом та НАЕС-LX-5% через 3 доби, а у тварин, яким вводили 0,9% розчин NaCl через 7 діб після опікової травми шкіри. У щурів, яким вводили лактопротеїн з сорбітолом та НАЕС-LX-5% через 30 діб після опіку шкіри даний показник достовірно не відрізнявся від показників у щурів без опіку, тобто досягав норми.

### 2.2.3. Гістологічні.

Для гістологічного дослідження фрагменти селезінки фіксували в 10% розчині нейтрального формаліну, промивали в проточній воді, зневоднювали в батареї спиртових розчинів зростаючої концентрації та поміщали в паропласт [51, 101]. Зрізи товщиною 4-6 мкм виготовляли на ротатійному мікротомі, розміщували на предметних скельцях, після стандартної проводки забарвлювали гематоксилін еозином та заливали в канадський бальзам. Гістологічні препарати досліджували в світловому мі-

кроскопі OLYMPUS BH-2 з використанням об'єктивів x10 та x40 і окуляра x10.

#### 2.2.4. Ультраструктурні.

Для ультраструктурного дослідження проводили фіксацію шматочків селезінки розміром 1x1мм 2,5 % розчином глютарового альдегіду на фосфатному буфері (рН7,4). Подальшу фіксацію проводили 1 % розчином OsO<sub>4</sub>. Зневоднювали в серії спиртових розчинів зростаючої концентрації. Контрастували ураніл ацетатом, заключали в суміш аралдиту з епоксидними смолами [29, 253].

На базі ВДНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України" (завідувач кафедри гістології д.б.н., проф. Волков К.С.) на ультратомі LKB-3 (Швеція) отримували ультратонкі зрізи та контрастували їх на мідних опорних сіточках уранілацетатом і цитратом свинцю за Рейнольдсом. Фотографування проводили на електронному мікроскопі ПЕМ-125К.

#### 2.2.5. Стереологічні.

Стереологічні дослідження тканин селезінки проводили на демонстраційному екрані мікроскопа Laborlux S (Leitz) при збільшенні 40/1,25x10 за допомогою сітки Вейбеля [7]. За наступною формулою була визначена об'ємна щільність (відносний об'єм, см<sup>3</sup>/см<sup>3</sup>) червоної і білої пульпи селезінки (2.2):

$$V_{vi} = P_i / P_T; \quad (2.2)$$

де  $V_{vi}$  – об'ємна щільність відповідних ділянок селезінки;

$P_i$  – число тестових точок, що припадають на відповідні структури;

$P_T$  – сукупне число тестових точок.

На кожному з гістологічних препаратів (6 в кожній групі тварин) в



різних зонах селезінки методом випадкового відбору відбирали по 5 полів зору в яких визначали стереологічні параметри.

#### 2.2.6. Проточної цитометрії.

Вміст ДНК в ядрах клітин селезінки щурів визначали методом проточної цитометрії. Суспензії ядер з клітин селезінки отримували за допомогою спеціального розчину для дослідження ядерної ДНК CyStain DNA фірми Partec, Німеччина, відповідно до протоколу-інструкції виробника. Даний розчин дозволяє швидко виконувати екстракцію ядер і одночасно маркувати ядерну ДНК діамідинофеніліндолом (DAPI), який входить до його складу. У процесі виготовлення нуклеарних суспензій використовували спеціальні одноразові фільтри CellTrics 50 мкм (Partec, Німеччина). Проточний аналіз виконували на багатофункціональному науково-дослідному проточному цитометрі "Partec PAS" фірми Partec, Німеччина, в НДЦ ВНМУ ім. М.І. Пирогова (рис. 2.4).



**Рис. 2.4.** Лазерний проточний цитофлуориметр PARTEC "PAS", Німеччина.

Для збудження флуоресценції DAPI застосовували УФ-випромі-



нювання. З кожного зразка нуклеарної суспензії аналізу підлягало 20 тис. подій. Циклічний аналіз клітин виконували засобами програмного забезпечення FloMax (Partec, Німеччина) у повній цифровій відповідності згідно математичної моделі, де визначали:

- G0G1 – відсоткове співвідношення клітин фази G0G1 до всіх клітин клітинного циклу (вміст ДНК = 2с);
- S – відсоткове співвідношення фази синтезу ДНК до всіх клітин клітинного циклу (вміст ДНК > 2с та < 4с.);
- G2 + M – відсоткове співвідношення фази G2 + M до всіх клітин клітинного циклу (ДНК = 4с);
- IP – індекс проліферації, який визначається за сумою показників S + G2 + M;
- BP – блок проліферації, який оцінюється по співвідношенню S/(G2 + M) (збільшення числа клітин в фазі G2 + M при низьких значеннях S-фази свідчить про затримку проліферації в стадії G2 + M).

Визначення фрагментації ДНК (апоптоз) виконано шляхом виділення SUB-G0G1 ділянки на ДНК-гістограмах RN1 перед піком G0G1, яка вказує на ядра клітин з вмістом ДНК < 2с.

#### 2.2.7. Статистичний аналіз.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили у пакеті "Statistica 6.1" (належить НДЦ ВНМУ ім. М.І. Пирогова, ліцензійний № VXXR901E246022FA) із застосуванням непараметричних методів оцінки отриманих результатів. Оцінювали характер розподілу ознак за кожним із отриманих варіаційних рядів, встановлювали середні значення кожної ознаки, що вивчалась і величини стандартних квадратичних відхилень. Достовірність відмінностей між незалежними кількісними величинами визначали за допомогою U-критерію Мана-Уїтні [142].

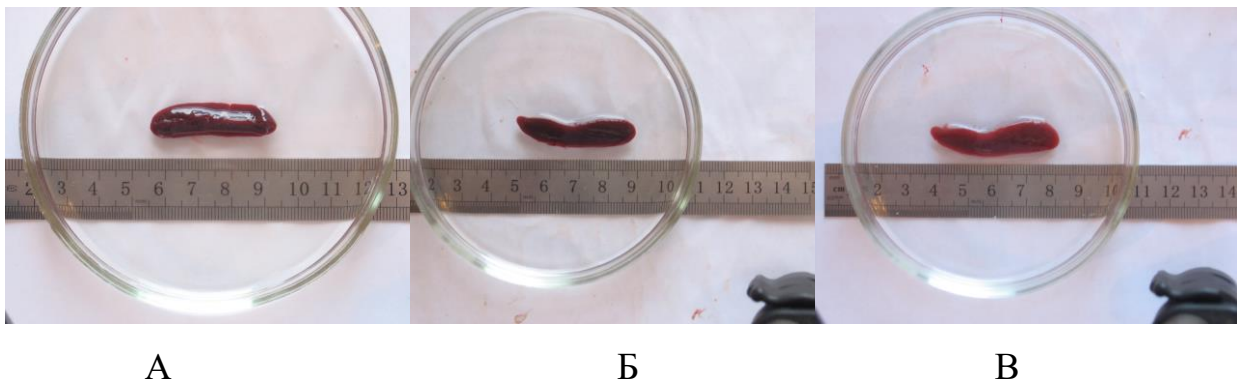
Частина результатів даного розділу дисертації, відображена нами у

статті в фаховому науковому виданні [61] (журнал входить до міжнародних наукометричних баз).

**РОЗДІЛ 3**  
**ЗМІНА МАКРОСКОПІЧНИХ, ГІСТОЛОГІЧНИХ**  
**І СТЕРЕОМЕТРИЧНИХ ПАРАМЕТРІВ У СЕЛЕЗІНЦІ ЩУРІВ**  
**ЧЕРЕЗ 1, 3 ТА 7 ДІБ ПІСЛЯ ОПІКОВОЇ ТРАВМИ ШКІРИ НА ФОНІ**  
**ЗАСТОСУВАННЯ ІНФУЗІЙНИХ РОЗЧИНІВ**

3.1. Макро- і мікроскопічна картина селезінки в щурів без опіків шкіри через 1, 3 та 7 діб, яким вводили розчини 0,9 % NaCl, лактопротеїн з сорбітолом або HAES-LX-5%

При макроскопічному дослідженні встановлено, що у щурів без опіків, яким протягом 7 діб вводили розчини 0,9 % NaCl, лактопротеїну з сорбітолом або HAES-LX-5% у дозі 10 мл на кг маси тіла селезінка мала характерну для цього органу структуру (рис. 3.1).



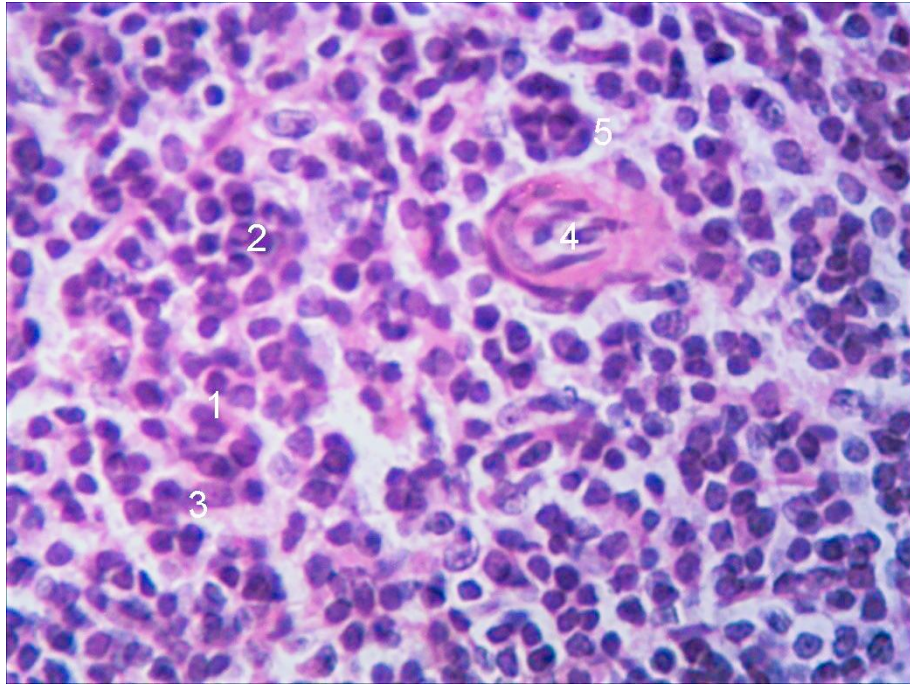
**Рис. 3.1.** Селезінка щура (А – інфузія 0,9 % розчину NaCl; Б – лактопротеїну з сорбітолом; В – HAES-LX-5%) через 7 діб експерименту.

Вона була покрита серозною оболонкою пурпурного кольору. У селезінці визначали діафрагмальну та вісцеральну поверхню. Діафрагмальна поверхня випукла, прилягає до діафрагми. На вісцеральній, ввігнутій поверхні були розташовані ворота селезінки. У воротах селезінки виявлені

гілки селезінкової артерії, однойменної вени та лімфатичні судини. Вени зливаються в селезінкову вену.

*У щурів без опіків шкіри, яким протягом 7 діб проводили інфузію 0,9 % розчину NaCl на гістологічних препаратах селезінка була покрита добре розвиненою капсулою, яка складалася з колагенових та еластичних волокон між якими розміщувались фібробласти та гладкі міоцити. Капсула покрита мезотелієм. Від капсули відходили сполучнотканинні трабекули селезінки. Трабекули також були побудовані із пухкої сполучної тканини, яка містила гладкі міоцити. У трабекулах розташовані кровоносні та лімфатичні судини, а також нервові волокна. Паренхіма органа була представлена червоною та білою пульпою. У свою чергу, біла пульпа була представлена лімфоїдними вузликами та періартеріолярними лімфоїдними піхвами, які оточували піхвові артерії білої пульпи. Зовнішній діаметр періартеріолярних лімфоїдних піхв мав варіативний розмах від 40 до 300 мкм. У періартеріолярних лімфоїдних піхвах розрізнялись зовнішня та внутрішня частини. У зовнішній частині періартеріолярних лімфоїдних піхв були концентрично розташовані ретикулярні волокна, а у внутрішній – лімфоцити, макрофаги, та плазматичні клітини. Лімфоїдні вузлики селезінки мали сферичну форму. У периферійній частині лімфоїдних фолікулів селезінки розташовувалась вузликова артерія. У червоній пульпі добре виражена ретикулярна строма, яка складалася з ретикулярних клітин та ретикулярних волокон, що переходили в білу пульпу, а також у сполучну тканину трабекул селезінки та капсули селезінки. Ретикулярні клітини мали зірчасту форму з довгими цитоплазматичними відростками, що утворювали численні міжклітинні контакти. У лімфоїдних вузликах чітко прослідковувались чотири зони: періартеріальна, мантійна, крайова та зона гермінативного центру (рис. 3.2). Межа між білою та червоною пульпою була представлена маргінальною зоною в якій кількість лімфоцитів більша, ніж у червоній пульпі.*

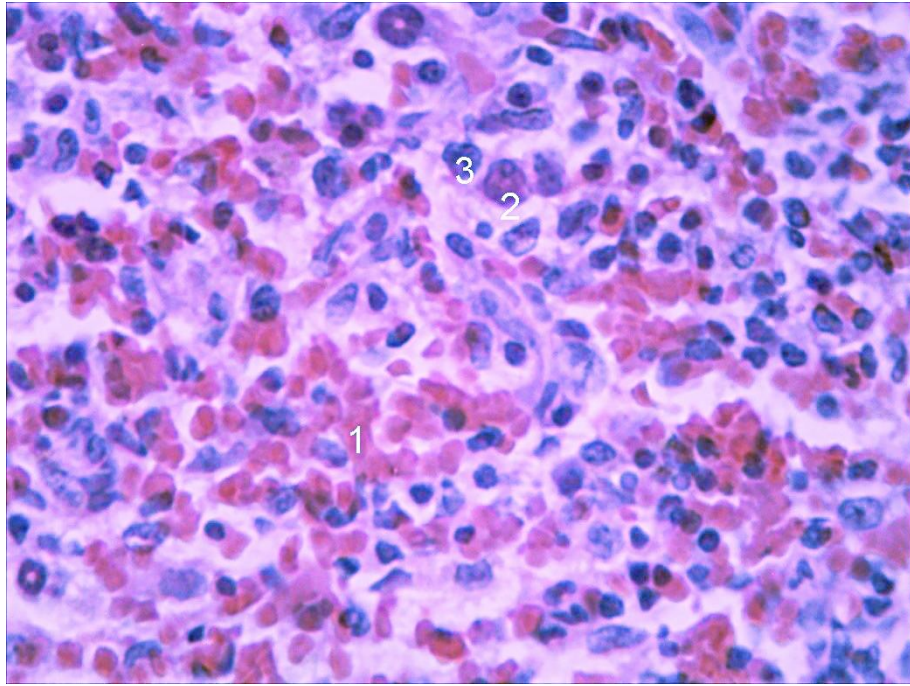
Червона пульпа представлена на більшій частині зрізів, і складалася



**Рис. 3.2.** Фрагмент білої пульпи селезінки щура (інфузія 0,9 % розчину NaCl, без опіку) через 7 діб від початку експерименту: 1 – гермінативний центр; 2 – лімфобласти; 3 – світлі лімфоцити; 4 – вузликова артерія; 5 – періартеріальна зона білої пульпи. Забарвлення гематоксилін-еозин. Окуляр x10. Об’єктив x40.

з ретикулярної стромі в комірках якої розташовані еритроцити, лейкоцити, макрофаги тяжів червоної пульпи (рис. 3.3). У червоній пульпі також були розташовані синусоїдні судини селезінки. Стінки останніх представлені ендотеліоцитами. У просвітах синусоїдних судин селезінки розташовані еритроцити, тромбоцити, лімфоцити, плазмоцити та макрофаги.

У воротах селезінки візуалізувалася селезінкова артерія гілки якої проникають в трабекули селезінки і в пульпу. У пульпі навколо таких артерій розташовувались періартеріолярні лімфоїдні піхви. Це артерії м’язового типу, вони розгалужуються на вузликові артерії. Останні утворюють капіляри, які постачають кров до лімфоїдних вузликів селезінки. На периферії лімфоїдних фолікулів була розташована вузликова артерія, яка в дистальній частині розгалужувалась на 4-6 пензликівих артерій, які утворювали пензликіві артеріоли. Розгалуження останніх утворювало еліпсої-



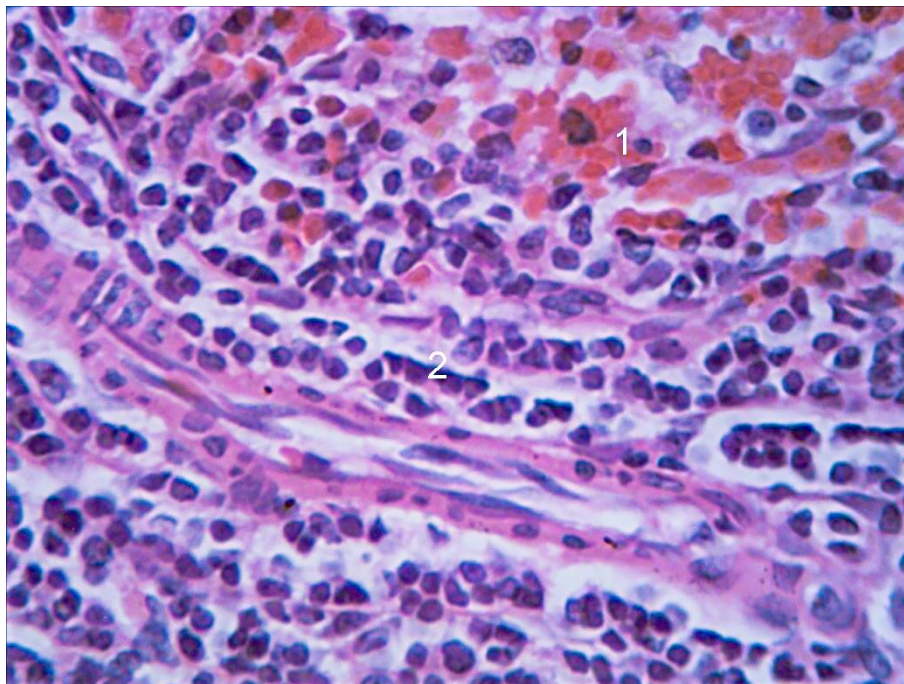
**Рис. 3.3.** Фрагмент червоної пульпи селезінки щура (інфузія 0,9 % розчину NaCl, без опіку) через 7 діб від початку експерименту: 1 – просвіти синусоїдних судин селезінки; 2 – макрофаги; 3 – плазмоцити. Забарвлення гематоксилін-еозин. Окуляр x10. Об'єктив x40.

дні капіляри, які відкривалися безпосередньо в синусоїдні судини селезінки. Останні зливалися у вени червоної пульпи, які далі утворювали трабекулярні вени, що об'єднувалися в селезінкову вену. Кровоносні судини селезінки помірно повнокровні.

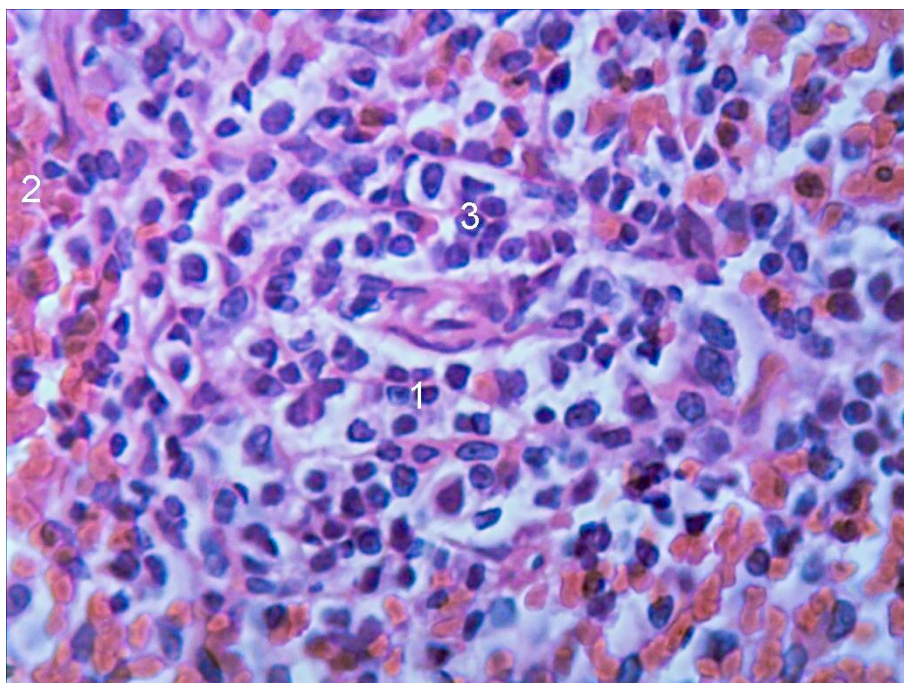
При мікроскопічному дослідженні у щурів без опіків шкіри, яким протягом 7 діб проводили інфузію розчином HAES-LX-5% не виявлено змін структури селезінки (рис. 3.4, 3.5). Вона мала притаманну цьому органу структуру і за будовою не відрізнялась від такої у щурів, яким протягом 7 діб проводили інфузію 0,9 % розчину NaCl в аналогічній дозі.

При мікроскопічному дослідженні встановлено, що в щурів без опіку шкіри, яким протягом 7 діб проводили інфузію розчином «лактопротеїну з сорбітолом» селезінка мала притаманну цьому органу структуру. Однак, через 7 діб у даній групі тварин була відмічена активація макрофагів. В усіх зонах білої пульпи були виявлені макрофаги в цитоплазмі, яких роз-



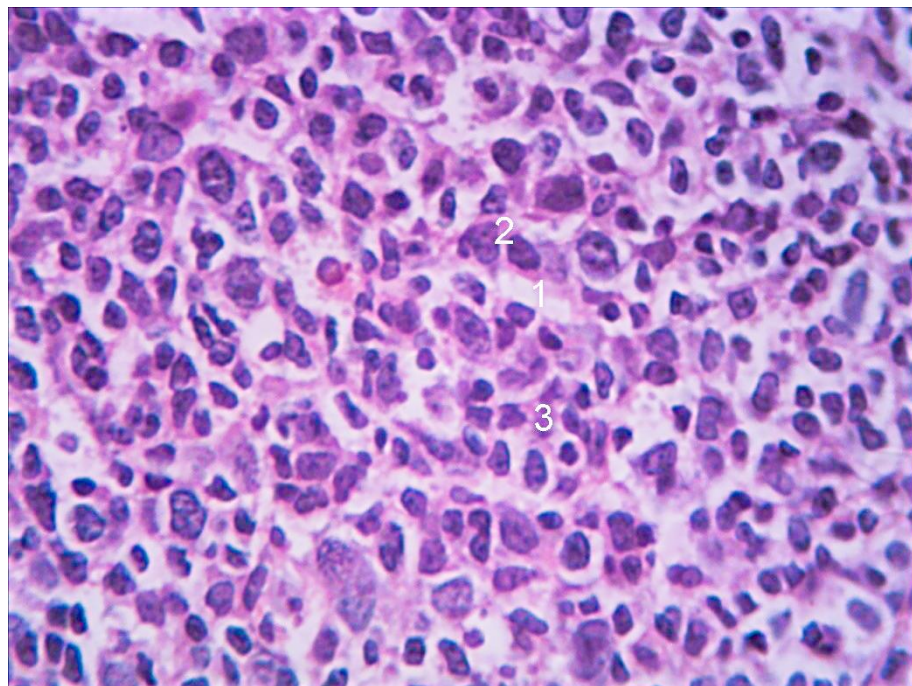


**Рис. 3.4.** Фрагмент селезінки щура (інфузія розчину НАЕС-LX-5%, без опіку) через 7 діб від початку експерименту: 1 – червона пульпа; 2 – періартеріолярні лімфоїдні піхви. Зabarвлення гематоксилін-еозин. Окуляр x10. Об'єктив x40.



**Рис. 3.5.** Фрагмент білої пульпи селезінки щура (інфузія розчину НАЕС-LX-5%, без опіку) через 7 діб від початку експерименту: 1 – біла пульпа; 2 – червона пульпа; 3 – періартеріолярні лімфоїдні піхви. Зabarвлення гематоксилін-еозин. Окуляр x10. Об'єктив x40.

ташовувались численні великі гетерофагосоми. У гермінативних центрах лімфоїдних фолікулів була більша кількість лімфобластів у порівнянні з попередніми групами (рис. 3.6). Для лімфобластів, розташованих у гермінативних центрах, характерні великі ядра з високим вмістом еухроматина. Спостерігалось повнокрів'я судин кровоносного русла в трабекулах селезінки, а також у білій та червоній пульпі. Вени повнокровні. Також було виявлено крайове стояння та підвищена адгезія лейкоцитів до ендотеліоцитів у венах.

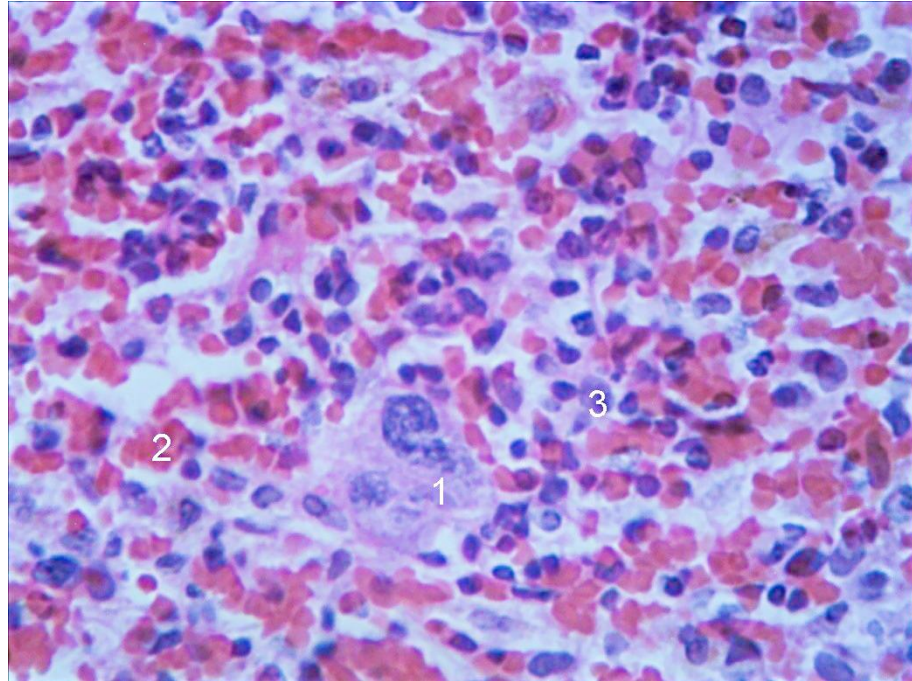


**Рис 3.6.** Фрагмент білої пульпи селезінки щура (інфузія розчину лактопротеїну з сорбітолом, без опіку) через 7 діб від початку експерименту: 1 – гермінативний центр; 2 – лімфобласти; 3 – світлі лімфоцити. Зabarвлення гематоксилін-еозин. Окуляр x10. Об'єтив x40.

У червоній пульпі селезінки щурів, яким проводили інфузію лактопротеїну з сорбітолом були розташовані формені елементи крові: еритроцити, тромбоцити, лімфоцити, плазматичні клітини. Більшість лімфоцитів середніх розмірів. Структура макрофагів в червоній пульпі була подібною до такої у щурів, яким проводили інфузію НАЕС-LX-5%. Макрофаги мали



великі розміри. В цитоплазмі макрофагів розташовувались фрагменти еритроцитів, подекуди виявлені гранули феритину та великі фагосоми (рис. 3.7).



**Рис 3.7.** Фрагмент селезінки червоної пульпи щура (інфузія розчину лактопротеїну з сорбітолом, без опіку) через 7 діб від початку експерименту: 1 – макрофаг; 2 – еритроцити; 3 – плазмоцити. Забарвлення гематоксилін-еозин. Окуляр x10. Об'єктив x40.

Таким чином, в усіх термінах спостереження курсова інфузія *щуром* без опіку шкіри 0,9 % розчину NaCl та розчину HAES-LX-5% у дозі 10 мл на кг маси тіла не призводила до будь-яких структурних змін селезінки. Інфузія розчину лактопротеїну з сорбітолом у дозі 10 мл на кг маси тіла у тварин без опіку шкіри призводила до змін структури білої пульпи селезінки через 7 діб від початку експерименту. Так в гермінативних центрах спостерігалось збільшення кількості лімфобластів у порівнянні з такими у щурів без опіку, яким проводили інфузію 0,9 % розчину NaCl або HAES-LX-5%. В усіх зонах білої пульпи були виявлені макрофаги в цитоплазмі яких розташовувались численні великі гетерофагосоми. Вказані зміни є

проявом підвищеної функціональної активності імунокомпетентних клітин на даний термін спостереження.

3.2. Макро- і мікроскопічна картина селезінки в щурів після опіку шкіри через 1, 3 та 7 діб, яким вводили розчини 0,9 % NaCl, лактопротеїн з сорбітолом або HAES-LX-5%

При макроскопічному дослідженні було встановлено, що протягом 7 діб у щурів, яким після опіку шкіри вводили розчини 0,9 % NaCl, лактопротеїну з сорбітолом або HAES-LX-5% у дозі 10 мл на кг маси тіла селезінка була збільшеною в розмірах (рис. 3.8). Кровоносні судини у воротах селезінки різко повнокровні. Лімфатичні судини розширені та заповнені лімфою.



А

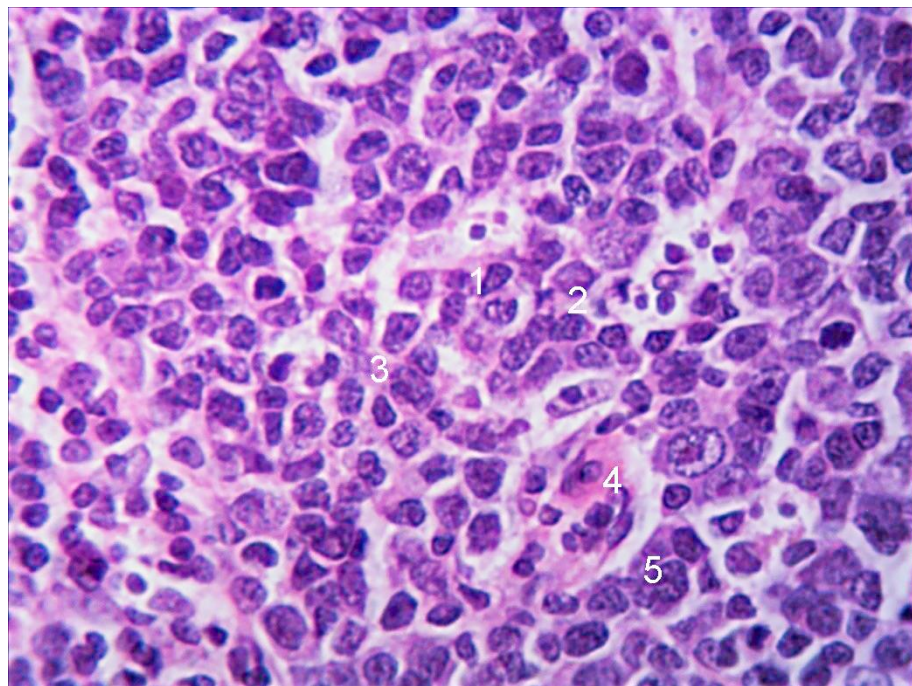
Б

В

**Рис. 3.8.** Селезінка щура (А – інфузія 0,9 % розчину NaCl; Б – лактопротеїну з сорбітолом; В – HAES-LX-5%) через 3 доби після опіку шкіри.

*Через 1 добу після опікової травми шкіри у щурів яким проводили інфузію 0,9 % розчину NaCl загальний план будови селезінки був подібним до такого ж у тварин контрольної групи. При мікроскопічному дослідженні було встановлено, що у щурів, яким після опіку шкіри вводили розчин 0,9 % NaCl, кровоносні судини в трабекулах були різко повнокровними.*

Кількість лімфоїдних вузликів селезінки не відрізнялася від такої ж у щурів без опіку шкіри, яким теж проводили інфузію 0,9 % розчину NaCl. Лімфоїдні вузлики селезінки мали нечіткі межі, що пов'язано зі зменшенням чисельності лімфоцитів у крайовій зоні. У деяких лімфоїдних вузликах селезінки спостерігалася виражена активність гермінативних центрів, яка проявлялася збільшенням їх розмірів та збільшенням кількості малодиференційованих клітин (рис. 3.9). У більшій частині лімфоїдних вузликів селезінки переважали лімфоцити з гіпо- та гіперхромними ядрами, тоді як у щурів без опіку шкіри переважали лімфоцити з нормохромними ядрами. Центри розмноження визначалися не у всіх лімфоїдних вузликах селезінки.

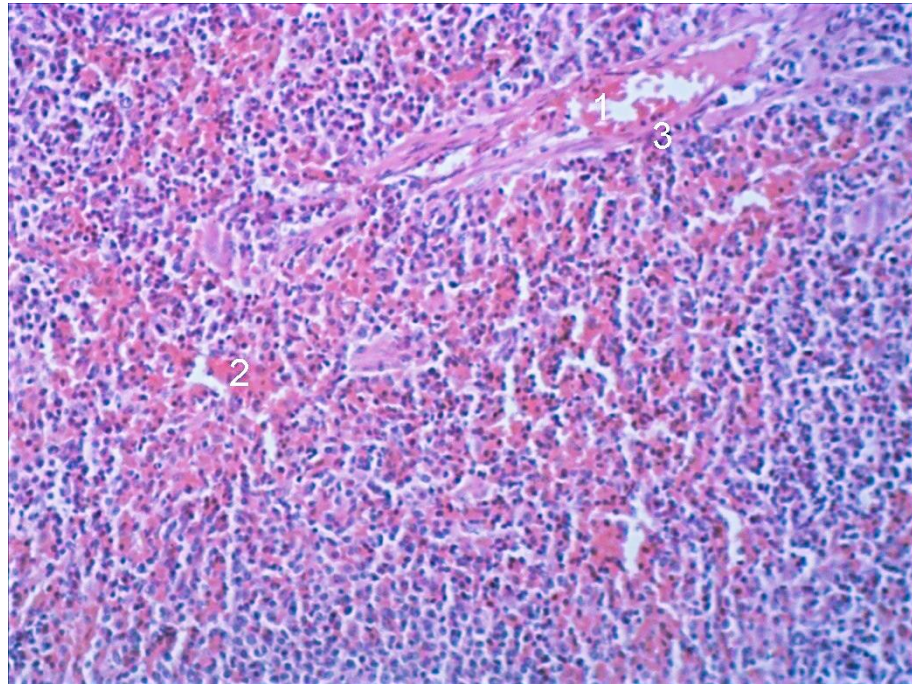


**Рис. 3.9.** Фрагмент білої пульпи селезінки щурів через 1 добу після опікової травми шкіри, яким проводили інфузію 0,9 % розчином NaCl: 1 – гермінативний центр; 2 – лімфобласти; 3 – світлі лімфоцити; 4 – вузликова артерія; 5 – періартеріальна зона білої пульпи. Забарвлення гематоксилін-еозин. Окуляр x10. Об'єктив x40.

Синусоїдні судини селезінки, порівняно з щурами без опіку шкіри



яким проводили інфузію 0,9 % розчином NaCl були значно розширені та різко повнокровні, в їх просвітах були наявні чисельні макрофаги, зрілі та незрілі плазматичні клітини. У тяжках червоної пульпи виявлені численні вогнища плазматичних клітин із переважанням плазмобластів. Площа червоної пульпи була збільшена за рахунок повнокрів'я синусоїдних судин селезінки. Кровоносні судини з нерівномірним кровонаповненням, місцями відмічалось їх повнокрів'я та утворення мікротромбів, а також дрібних крововиливів. Стінки судин кровоносного мікроциркуляторного русла були потовщеними, периваскулярна сполучна тканина набрякла та інфільтрована макрофагами (рис. 3.10).

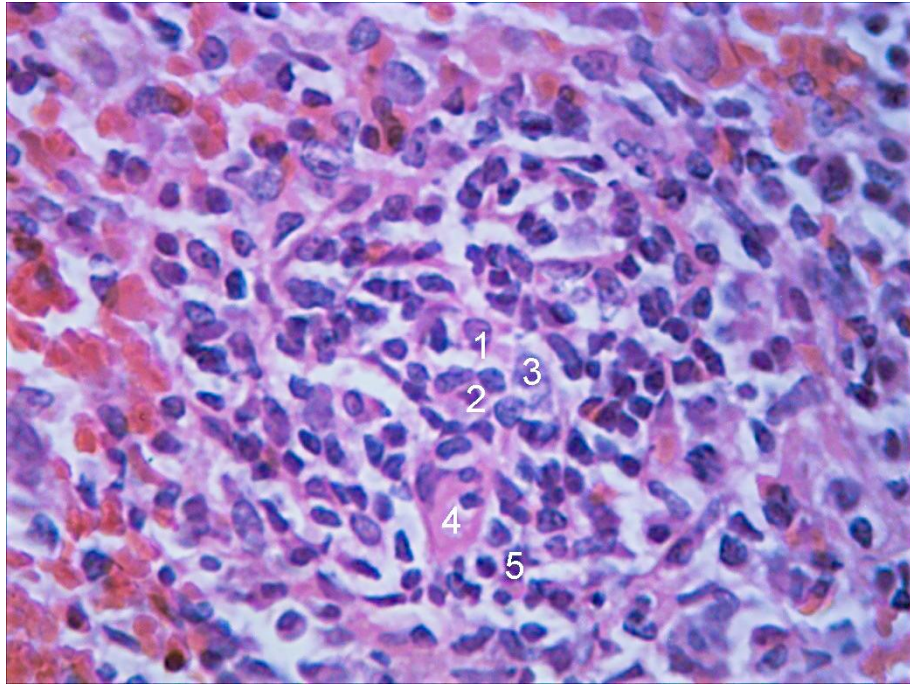


**Рис. 3.10.** Фрагмент селезінки щурів через 1 добу після опікової травми шкіри, яким проводили інфузію 0,9 % розчином NaCl: 1 – повнокрів'я та пристінкові мікротромби в трабекулярних венах селезінки; 2 – повнокровні просвіти синусоїдних судин селезінки; 3 – набряк та і макрофагальна інфільтрація периваскулярної сполучної тканини. Забарвлення гематоксилін-еозин. Окуляр x10. Об'єктив x10.

*Через 3 доби після опікової травми шкіри у щурів яким вводили 0,9 %*

*розчин NaCl* загальний план будови селезінки також був подібний до тако-го у тварин без опіку шкіри, однак зміни в будові строми та паренхіми бу-ли ще більшими, ніж у попередній групі тварин. Кровоносні судини в тра-бекулах були різко повнокровними. Кількість лімфоїдних фолікулів була такою ж як і у щурів без опіку шкіри, яким вводили розчин NaCl. Лімфоїд-ні фолікули мали нечіткі межі, що пов'язано з меншою кількістю лімфоци-тів у крайовій зоні. Центри розмноження спостерігалися не у всіх лімфоїд-них фолікулах. Ядра в лімфоцитах гіпо- та гіперхромні. Синусоїдні судини селезінки різко повнокровні, в їх просвітах були наявні численні макрофа-ги, зрілі та незрілі плазматичні клітини. У тяжках червоної пульпи були ро-зташовані численні вогнища накопичення макрофагів та еритроцитів, або макрофагів, лімфоцитів та плазмоцитів з переважною кількістю плазmob-ластів. В органі відбувалися деструктивні процеси. Кровоносні судини се-лезінки з нерівномірним кровонаповненням, місцями відмічалися їх пов-нокрів'я та утворення тромбів. Стінки судин кровоносного мікроциркуля-торного русла були потовщеними за рахунок насичення набряковою ріди-ною, діapedезу еритроцитів та інфільтрації макрофагоцитів. Місцями в просвіті судин кровоносного мікроциркуляторного русла спостерігалися явища стазу та складжів еритроцитів. Навколо артеріол виявлялися на-бряки інтерстицію (рис. 3.11).

Спостерігався перерозподіл крові між судинами кровоносного мік-роциркуляторного русла. У деяких капілярах були відсутніми формені елементи крові, а венули були – повнокровними. У периваскулярному просторі відмічалось надмірне накопичення лімфоцитів та макрофагоци-тів. Трабекули селезінки місцями були потовщеними внаслідок перепов-нення кров'ю кровоносних судин мікроциркуляторного русла, а також внаслідок інфільтрації їх макрофагами. На відміну від будови селезінки у щурів через добу після опіку шкіри, через 3 доби – частіше зустрічалися ділянки дрібних крововиливів, відмічалися насичення перегородок гемо-рагічною



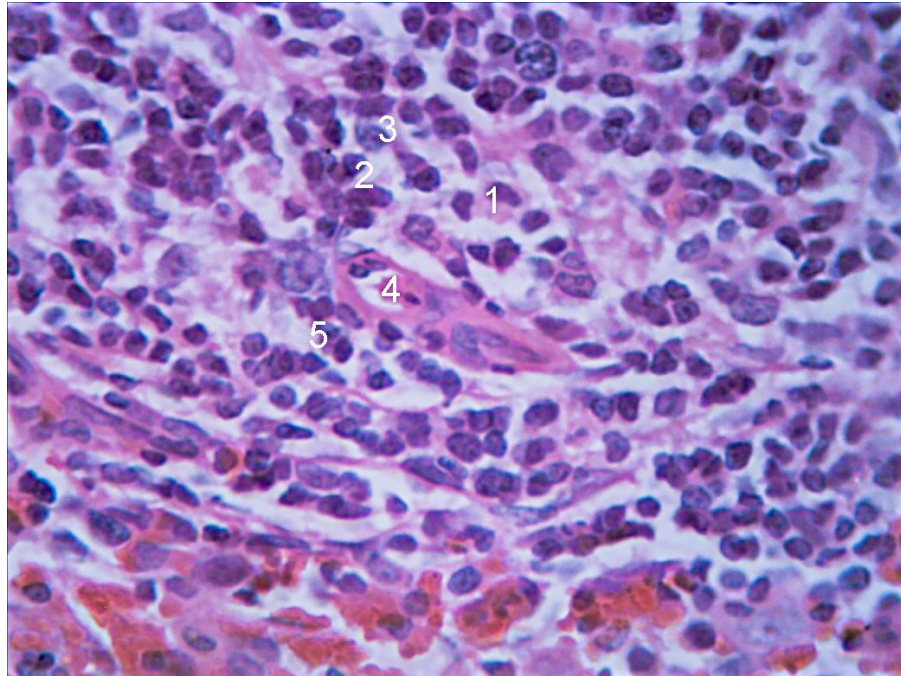
**Рис. 3.11.** Фрагмент селезінки щурів через 3 доби після опікової травми шкіри, яким проводили інфузію 0,9 % розчином NaCl: 1 – гермінативний центр; 2 – лімфобласти; 3 – світлі лімфоцити; 4 – вузликова артерія; 5 – пері артеріальна зона білої пульпи. Зabarвлення гематоксилін-еозин. Окуляр x10. Об'єктив x40.

рідиною. У непошкоджених ділянках тканини зустрічалися вогнища, де спостерігалось потовщення перегородок за рахунок інфільтрації макрофагами та лімфоцитами.

*Через 7 діб після опікової травми шкіри у щурів, яким вводили 0,9 % розчин NaCl загальний план будови селезінки також був подібним до такого у тварин без опіку шкіри. Однак зміни в будові строми та паренхіми стали вираженішими, ніж у попередніх групах тварин із опіком шкіри. Кровоносні судини в трабекулах різко повнокровні. Кількість лімфоїдних фолікулів була збільшеною. Відмічались окремі, збільшені в розмірах, фолікули в порівнянні з такими у щурів без опіку шкіри. У центрах розмноження серед лімфоцитів з темними ядрами розташовувались лімфоцити зі світлими ядрами, що містили декілька ядерець. Це вказує на активацію синтетичних процесів в цих клітинах. У крайовій зоні лімфоїдних фолікулів*

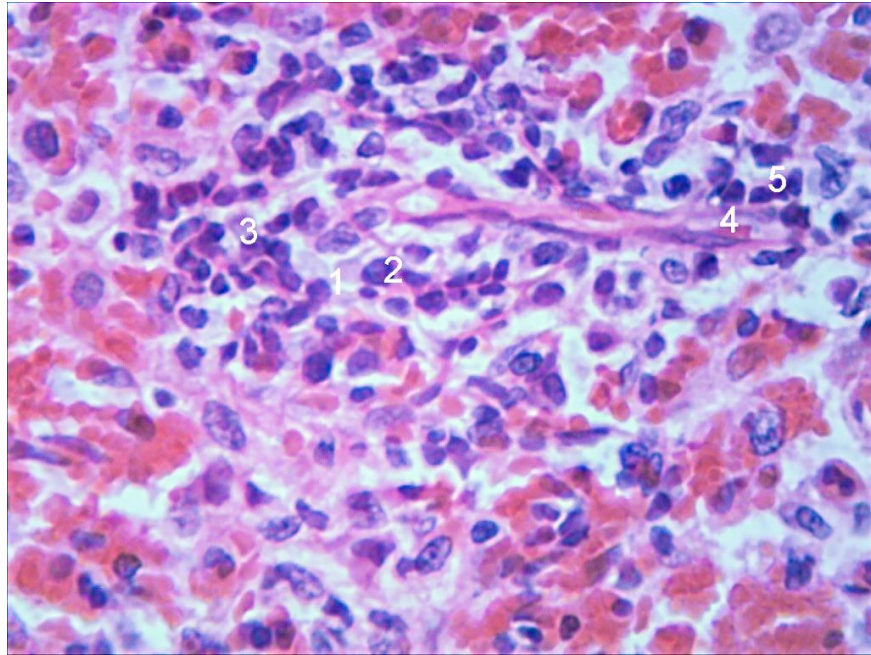


були розташовані численні плазмобласти та плазмоцити. Центри розмноження визначалися не у всіх фолікулах. Ядра в лімфоцитах гіпо- та гіперхромні (рис. 3.12, 3.13).



**Рис. 3.12.** Фрагмент селезінки щурів через 7 діб після опікової травми шкіри, яким проводили інфузію 0,9 % розчином NaCl: 1 – гермінативний центр; 2 – лімфобласти; 3 – світлі лімфоцити; 4 – вузликова артерія; 5 – періартеріальна зона білої пульпи. Забарвлення гематоксилін-еозин. Окуляр x10. Об'єктив x40.

Синусоїдні судини селезінки різко повнокровні, в їх просвітах були наявними численні макрофагоцити, зрілі та незрілі плазматичні клітини. У червоній пульпі розташовані численні вогнища макрофагоцитів, лімфоцитів, плазмоцитів. В органі відбувалися дистрофічні та деструктивні процеси. Відмічались зміни в більшості кровоносних судин різного діаметру, які проявлялися набряком та потовщенням всіх шарів стінки, її дифузною гістіо-лімфоцитарною інфільтрацією. Стінки судин розпушені, різко потовщені за рахунок інфільтрації лімфоцитами та макрофагоцитами. Більшість судин гемо-мікроциркуляторного русла були повнокровними, місцями в їх просвітах відмічались складжі еритроцитів, а також мікротромби.

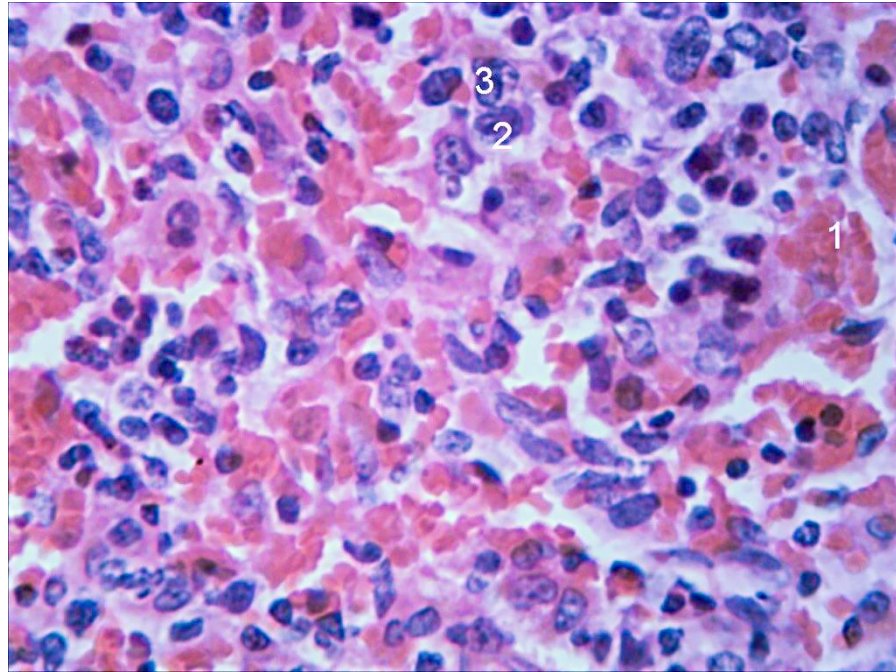


**Рис. 3.13.** Фрагмент селезінки щурів через 7 діб після опікової травми шкіри, яким проводили інфузію 0,9 % розчином NaCl: 1 – гермінативний центр; 2 – лімфобласти; 3 – світлі лімфоцити; 4 – вузликова артерія; 5 – періартеріальна зона білої пульпи. Забарвлення гематоксилін-еозин. Окуляр x10. Об'єктив x40.

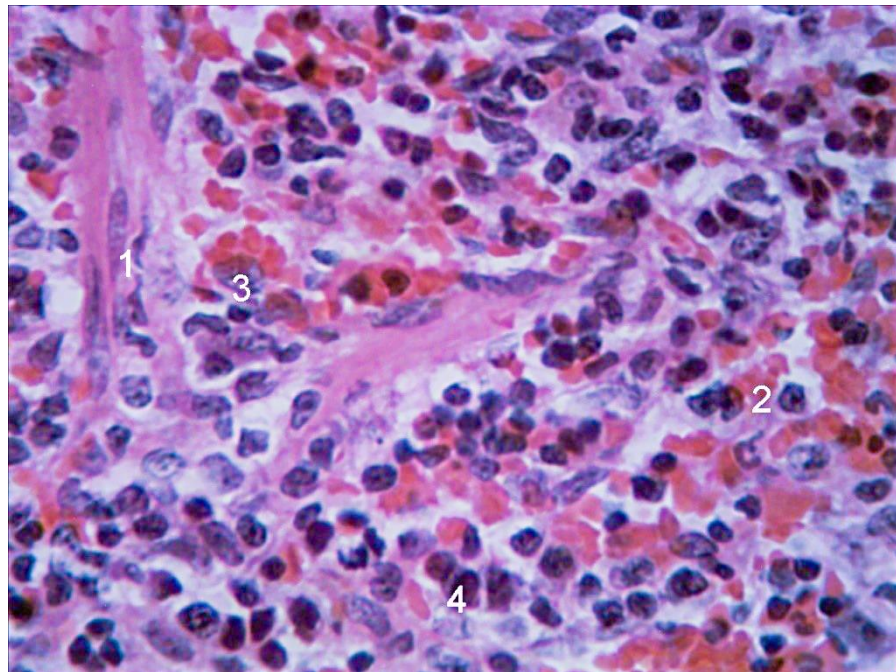
Стінки судин гемо-мікроциркуляторного русла були потовщеними, периваскулярна сполучна тканина набрякла та інфільтрована макрофагоцитами.

*Через 1 добу у щурів, яким після опікової травми шкіри проводили інфузію розчину лактопротеїну з сорбітолом загальний план будови селезінки подібний до такого у щурів без опіку шкіри, яким вводили розчин лактопротеїну з сорбітолом. Однак, на відміну від щурів без опіку, у тварин після опіку та застосування розчину лактопротеїну з сорбітолом нами були встановлені вираженіші зміни в будові строми та паренхіми селезінки (рис. 3.14, 3.15). Так кровоносні судини в трабекулах різко повнокровні. Кількість лімфоїдних фолікулів була такою ж, як і у щурів без опіку, яким вводили розчин лактопротеїну з сорбітолом. Лімфоїдні фолікули мали нечіткі межі, що пов'язано зі зменшенням кількості лімфоцитів в крайовій*





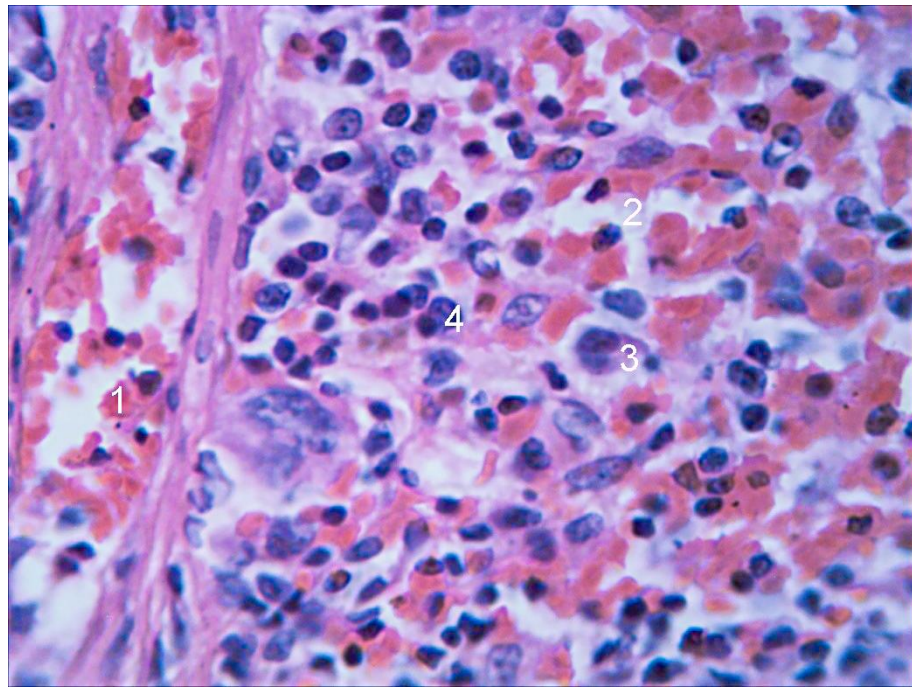
**Рис. 3.14.** Фрагмент червоної пульпи селезінки щурів через 1 добу після опікової травми шкіри, яким проводили інфузію розчину лактопротеїну з сорбітолом: 1 – повнокровні просвіти синусоїдних судин селезінки; 2 – макрофаги; 3 – плазмоцити. Зabarвлення гематоксилін-еозин. Окуляр х10. Об'єктив х40.



**Рис. 3.15.** Фрагмент селезінки щурів через 1 добу після опікової травми шкіри, яким проводили інфузію розчину лактопротеїну з сорбітолом: 1 – трабекули селезінки; 2 – просвіти синусоїдних судин селезінки; 3 – макрофаги; 4 – плазмоцити. Зabarвлення гематоксилін-еозин. Окуляр х10. Об'єктив х40.

зоні. У деяких лімфоїдних фолікулах була збільшена кількість малодиференційованих клітин у гермінативних центрах. Також спостерігалися збільшені в розмірах лімфоїдні фолікули, що опосередковано вказує на підвищення їх функціональної активності. У деяких лімфоїдних фолікулах переважна більшість лімфоцитів була із гіпо- та гіперхромними ядрами. Однак це явище спостерігалось рідше, ніж у щурів, яким після опікової травми шкіри вводили 0,9 % розчин NaCl. Центри розмноження визначались не у всіх лімфоїдних фолікулах. Синусоїдні судини селезінки були значно розширеними, різко повнокровними, в їх просвітах були наявні численні макрофагоцити, зрілі та незрілі плазматичні клітини. У тяжках червоної пульпи були розташовані численні вогнища плазматичних клітин із переважанням плазмобластів. Площа червоної пульпи збільшилась за рахунок повнокрів'я синусоїдних судин селезінки. Кровоносні судини в трабекулах селезінки повнокровні. Однак периваскулярна сполучна тканина без ознак набряку, крововиливи не виявляються (див. рис. 3.14, 3.15).

*Через 3 доби у щурів, яким після опікової травми шкіри вводили розчин лактопротеїну з сорбітолом загальний план будови селезінки подібний до такого у щурів без опіку шкіри, яким вводили розчин лактопротеїну з сорбітолом, однак зміни в будові строми та паренхіми є вираженішими, ніж у тварин через добу після опіку шкіри (рис. 3.16). Кровоносні судини в трабекулах селезінки були різко повнокровними. Кількість лімфоїдних фолікулів була такою ж як і у щурів без опіку, яким вводили розчин лактопротеїну з сорбітолом. Однак у крайовій зоні лімфоїдних вузликів селезінки відмічалася менша кількість лімфоцитів. Центри розмноження визначались в усіх фолікулах. Ядра в лімфоцитах були гіпо- та гіперхромними. Синусоїдні судини селезінки були різко повнокровні, в їх просвітах наявні чисельні макрофаги, зрілі та незрілі плазматичні клітини. У тяжках червоної пульпи відмічались численні вогнищеві накопичення макрофагів та еритроцитів, або макрофагів, лімфоцитів та плазмоцитів з переважною кількістю плазмобластів та незрілих плазмоцитів. У селезінці відмічались*



**Рис. 3.16.** Фрагмент селезінки щурів через 3 доби після опікової травми шкіри, яким проводили інфузію розчину лактопротеїну з сорбітолом: 1 – повнокрів'я та пристінкові мікротромби в трабекулярних венах селезінки; 2 – розширені та повнокровні просвіти синусоїдних судин селезінки; 3 – макрофаги; 4 – плазмоцити. Забарвлення гематоксилін-еозин. Окуляр x10. Об'єктив x40.

деструктивні процеси, а також збільшення кількості молодих форм лімфоцитів в гермінативних центрах і навколо центральних артерій, де розташовувались тимус-залежні лімфоцити, а також в тяжках червоної пульпи. Зважаючи на кількість деструктивно змінених клітин процес руйнування клітин здійснювався менш активно, ніж у щурів, яким після опіку вводили 0,9 % розчин NaCl, однак мітотична активність лімфобластів в гермінативних центрах була вираженішою. Спостерігався перерозподіл крові між судинами гемо-мікроциркуляторного русла. Трабекули селезінки місцями були потовщеними внаслідок переповнення кров'ю судин гемо-мікроциркуляторного русла, а також внаслідок інфільтрації їх стінок макрофагоцитами та лімфоцитами. На відміну від будови селезінки у щурів через добу після опіку шкіри, яким вводили розчин лактопротеїну з сорбі-

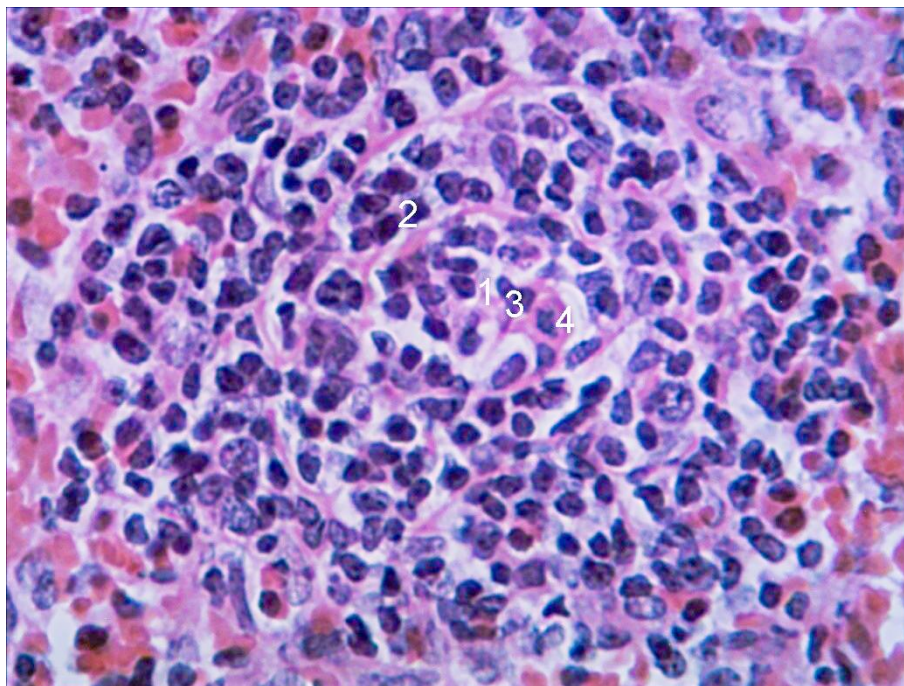
толом, через 3 доби частіше зустрічалися активовані макрофаги, що опосередковано свідчить про функціональну напруженість даного органа (див. рис. 3.16).

Встановлено, що у щурів через 7 діб після опікової травми шкіри, яким проводили інфузію розчину лактопротеїну з сорбітолом зміни в будові строми та паренхіми були вираженішими, ніж в попередніх групах тварин після опіку. Кровоносні судини в трабекулах були різко повнокровними, кількість лімфоїдних фолікулів збільшена. Виявлялися окремі збільшені в розмірах лімфоїдні фолікули в порівнянні з такими у щурів без опіку шкіри. У центрах розмноження серед лімфоцитів з темними ядрами розташовувались лімфоцити зі світлими ядрами, що містять декілька ядерць. Це вказує на активацію синтетичних процесів в цих клітинах. В маргінальній зоні розташовувались численні плазмоцити. Центри розмноження визначалися в усіх лімфоїдних фолікулах. Ядра лімфоцитів були нормохромними. Синусоїдні судини селезінки були різко повнокровними, в їхніх просвітах виявлялися численні макрофагоцити, зрілі та незрілі плазматичні клітини (рис. 3.17, 3.18).

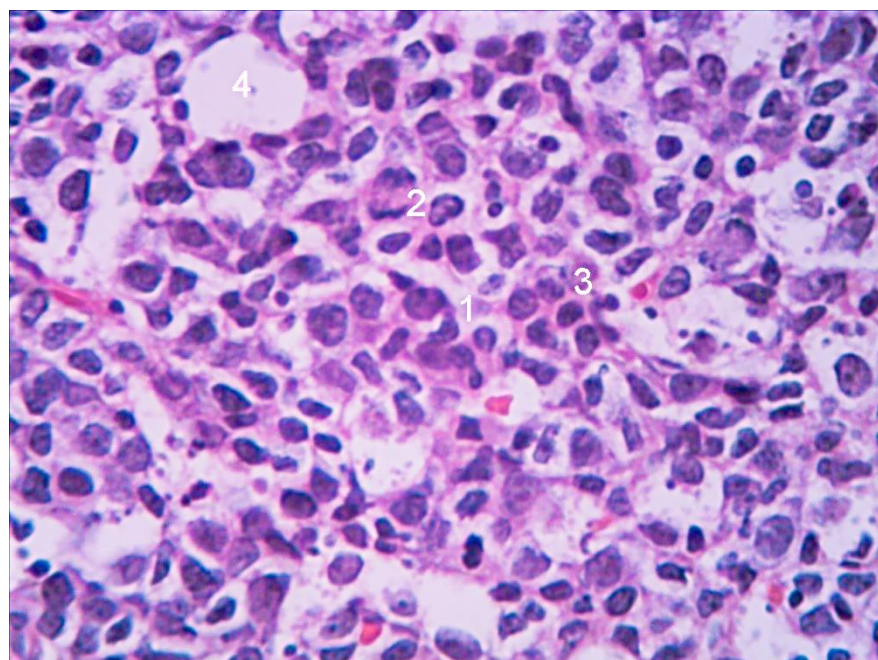
Як і в попередньому терміні спостереження в червоній пульпі розташовувались численні вогнища макрофагоцитів, лімфоцитів, плазмоцитів. Встановлено, що більшість судин гемо-мікроциркуляторного русла повнокровні, місцями в їх просвітах відмічалася агрегація еритроцитів. Однак, на відміну від щурів, яким після опіку шкіри вводили 0,9 % розчин NaCl тромбів не було виявлено. Стінки судин гемо-мікроциркуляторного русла були потовщеними, периваскулярна сполучна тканина набрякла та інфільтрована макрофагоцитами. Однак, вищеперераховані зміни менш виражені, ніж у щурів, яким після опіку шкіри вводили 0,9 % розчин NaCl в аналогічний термін спостереження. На значній частині зрізів в більшості полів зору зустрічалися ділянки строми та паренхіми подібні до таких у щурів без опіку шкіри в аналогічний термін спостереження (рис. 3.19).

*Через 1 добу після опікової травми шкіри у щурів, яким вводили роз-*

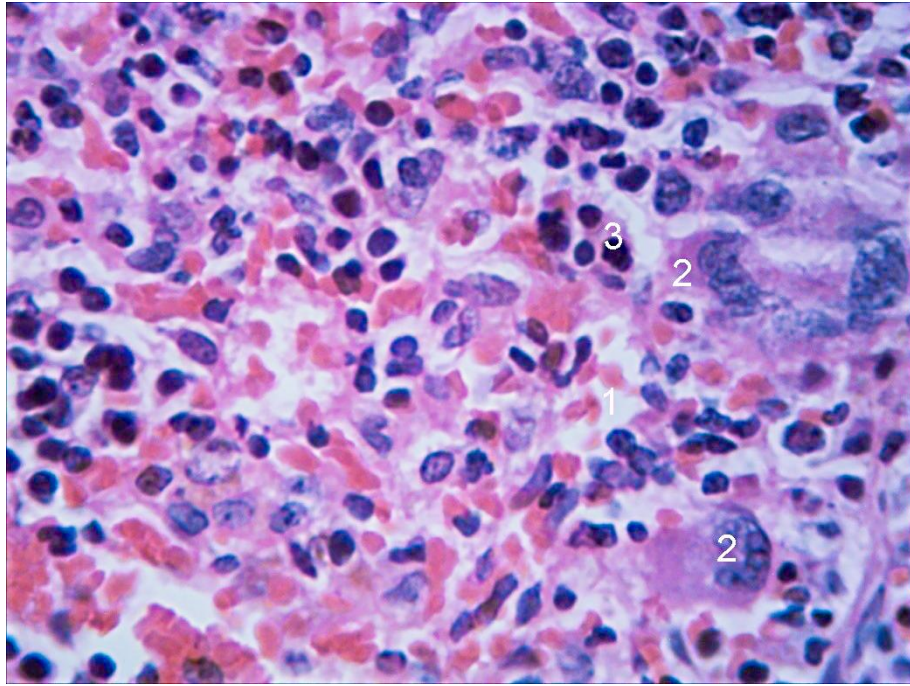




**Рис. 3.17.** Фрагмент білої пульпи селезінки щурів через 7 діб після опікової травми шкіри, яким проводили інфузію розчину лактопротеїну з сорбітолом: 1 – гермінативний центр; 2 – лімфобласти; 3 – світлі лімфоцити; 4 – ретикулярні клітини. Забарвлення гематоксилін-еозин. Окуляр x10. Об'єктив x40.



**Рис. 3.18.** Фрагмент селезінки щурів через 7 діб після опікової травми шкіри, яким проводили інфузію розчину лактопротеїну з сорбітолом: 1 – гермінативний центр; 2 – лімфобласти; 3 – світлі лімфоцити; 4 – вузликова артерія. Забарвлення гематоксилін-еозин. Окуляр x10. Об'єктив x40.

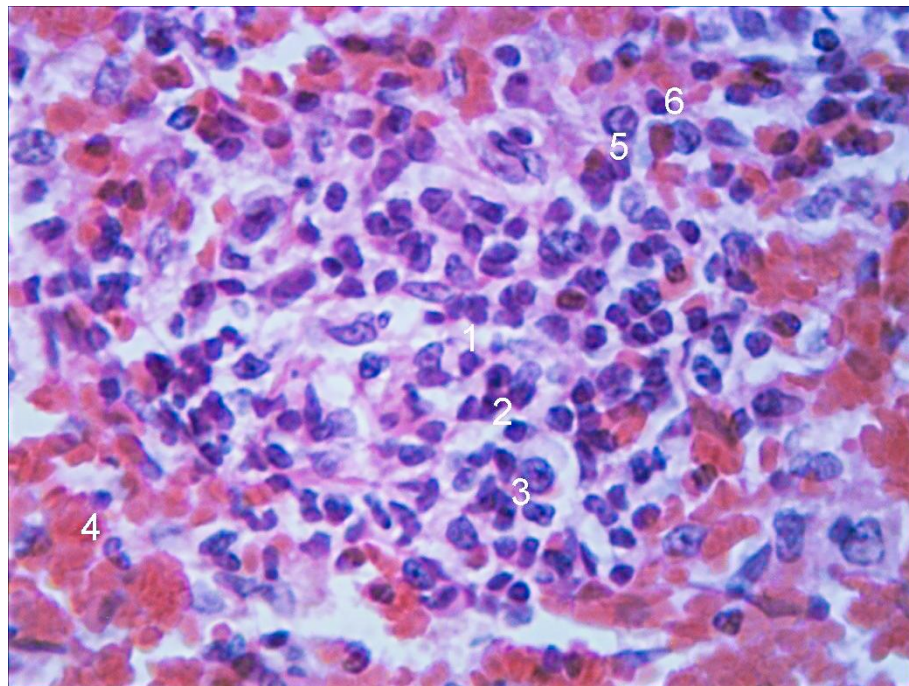


**Рис. 3.19.** Фрагмент червоної пульпи селезінки щурів через 7 діб після опікової травми шкіри, яким проводили інфузію розчину лактопротеїну з сорбітолом: 1 – розширені просвіти синусоїдних судин селезінки; 2 – макрофаги; 3 – плазмоцити. Забарвлення гематоксилін-еозин. Окуляр x10. Об'єктив x40.

чин *HAES-LX-5%* загальний план будови селезінки подібний до такого у тварин без опіку шкіри. Зміни в будові строми та паренхіми подібні до таких у щурів, яким через 1 добу після опікової травми шкіри проводили інфузію розчину лактопротеїну з сорбітолом і менш виражені, ніж у щурів, яким через 1 добу після опікової травми шкіри проводили інфузію 0,9% розчину NaCl. Кровоносні судини в трабекулах повнокровні. Кількість лімфоїдних вузликів селезінки не відрізнялась від такої у щурів без опіку, яким проводили інфузію розчину *HAES-LX-5%*. У крайовій зоні лімфоїдних вузликів селезінки відмічалася зменшена кількість лімфоцитів. Гермінативні центри в деяких лімфоїдних вузликах селезінки були збільшеними в розмірах. У центрах розмноження лімфоїдних вузликів селезінки визначалося збільшення малодиференційованих клітин. У більшій частині лімфоїдних вузликів селезінки переважали лімфоцити з нормохромними яд-



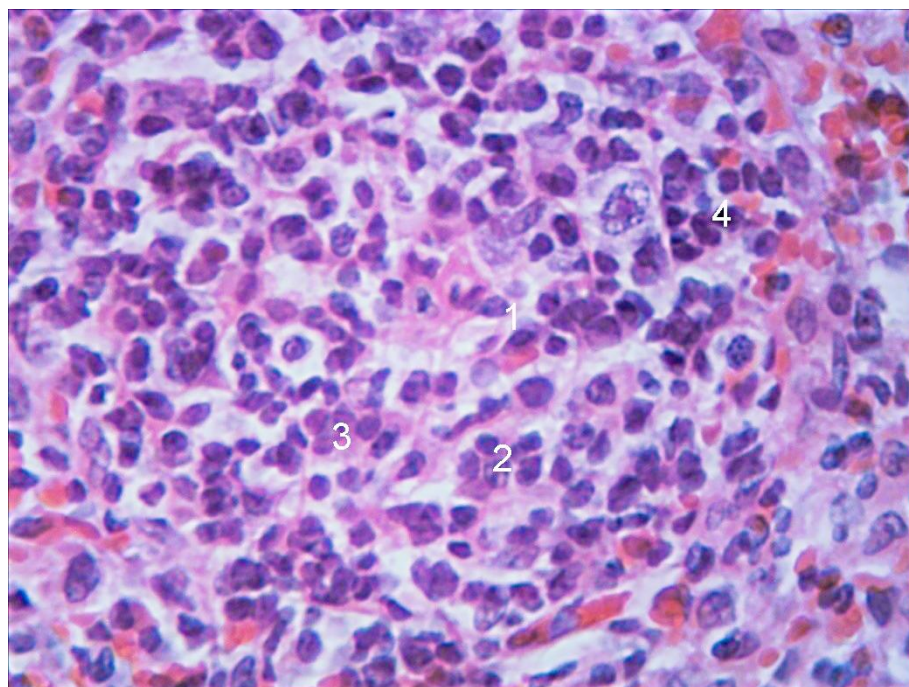
рами, тоді як у щурів, яким після опіку шкіри проводили інфузію 0,9 % розчину NaCl переважали лімфоцити з гіпо- та гіперхромними ядрами. Синусоїдні судини селезінки були розширеними, повнокровними, та з великою кількістю макрофагів, зрілих та незрілих плазматичних клітин в їхньому просторі. У тяжках червоної пульпи були наявні численні вогнища плазматичних клітин з переважанням плазмобластів. Площа червоної пульпи була збільшеною за рахунок повнокрів'я синусоїдних судин селезінки. Кровоносні судини в трабекулах селезінки повнокровні. набряк периваскулярної сполучної тканини був менш вираженим, ніж у щурів, яким після опіку шкіри проводили інфузію 0,9 % розчину NaCl (рис. 3.20).



**Рис. 3.20.** Фрагмент селезінки щурів через 1 добу після опікової травми шкіри, яким проводили інфузію розчину НАЕС-ЛХ-5%: 1 – гермінативний центр; 2 – лімфобласти; 3 – світлі лімфоцити; 4 – просвіти синусоїдних судин селезінки; 5 – макрофаги; 6 – плазмоцити. Зabarвлення гематоксилін-еозин. Окуляр x10. Об'єктив x40.

*Через 3 доби у щурів яким після опікової травми шкіри проводили інфузію розчину НАЕС-ЛХ-5% загальний план будови селезінки був подібним до такого ж у тварин без опіку шкіри. Зміни в будові стромы та паре-*

нхіми були вираженішими, ніж у попередній групі тварин та подібні до таких у щурів яким через 3 доби після опіку проводили інфузію розчину лактопротеїну з сорбітолом, однак, менш виражені, ніж у щурів, яким через 3 доби після опікової травми шкіри вводили 0,9 % розчин NaCl. Кровоносні судини в трабекулах селезінки були повнокровними. Кількість лімфоїдних фолікулів була такою ж як і у щурів без опіку, яким вводили розчин НАЕС-LX-5%. Лімфоїдні фолікули мали нечіткі межі. Центри розмноження визначалися у всіх лімфоїдних фолікулах. Синусоїдні судини селезінки були повнокровними, із численними макрофагами, зрілими та незрілими плазматичними клітинами в їх просвіті (рис. 3.21). У тяжках червоної пульпи розташовувались численні вогнища накопичення макрофагів та еритроцитів, або макрофагів, лімфоцитів та плазмоцитів з переважанням плазмобластів. Трабекули селезінки місцями потовщувались внаслідок пе-



**Рис. 3.21.** Фрагмент білої пульпи селезінки щурів через 3 доби після опікової травми шкіри, яким проводили інфузію розчину НАЕС-LX-5%:

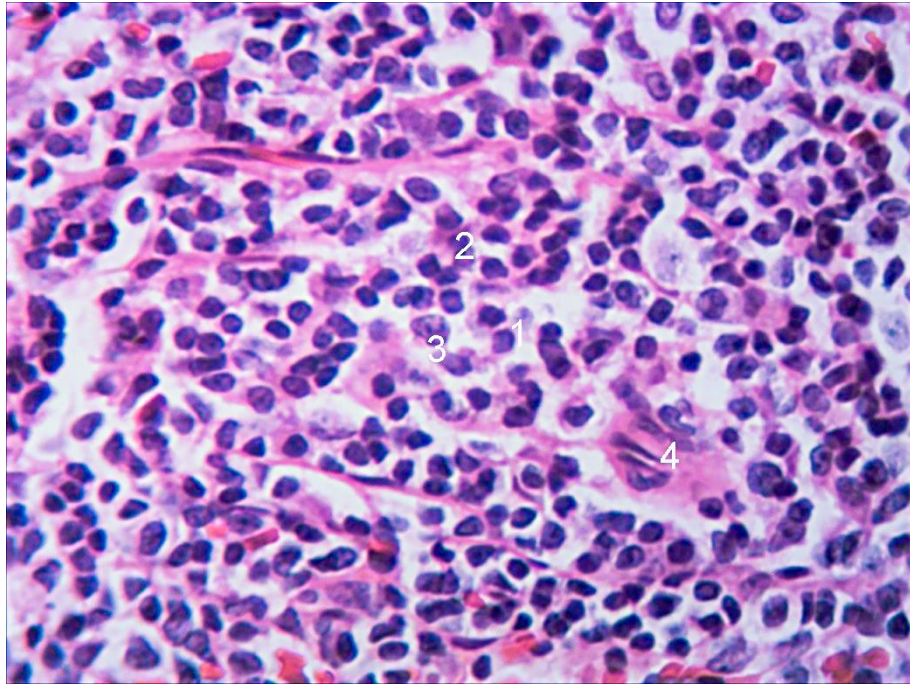
1 – гермінативний центр; 2 – лімфобласти; 3 – світлі лімфоцити; 4 – плазматичні клітини в крайовій зоні. Забарвлення гематоксилін-еозин. Окуляр x10. Об'єктив x40.



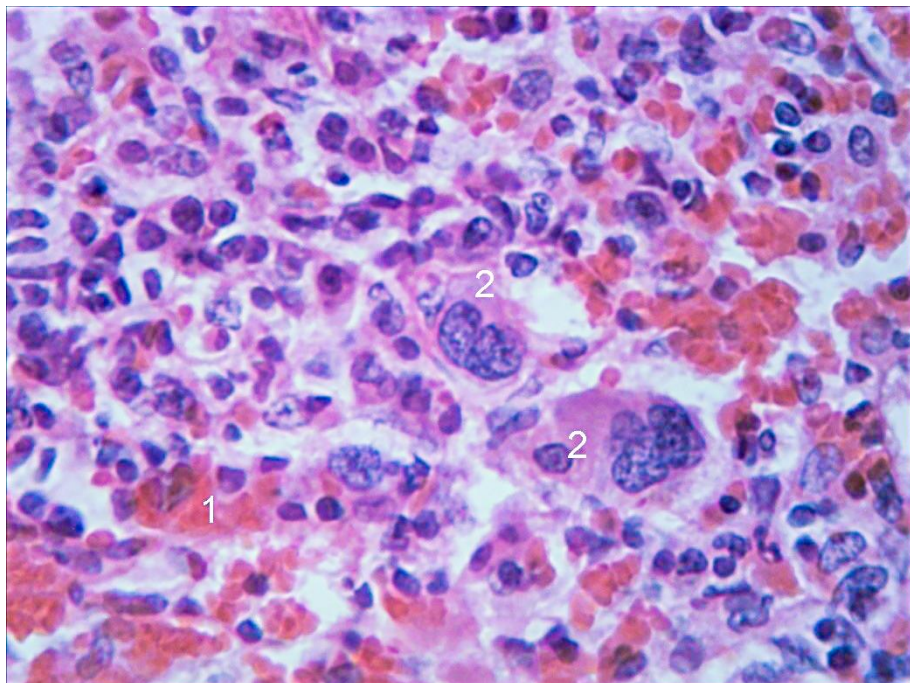
реповнення кров'ю кровоносних судин мікроциркуляторного русла, а також внаслідок інфільтрації їх макрофагами. На відміну від будови селезінки у щурів після опіку, яким вводили 0,9 % розчин NaCl, в цій групі не зустрічалися ділянки дрібних крововиливів.

*На 7 добу після опікової травми шкіри у щурів яким вводили розчин HAES-LX-5% загальний план будови селезінки був подібним до такого у тварин без опікової травми шкіри, яким вводили розчин HAES-LX-5%. Однак зміни в будові стромы та паренхіми були вираженішими, ніж у тварин через 3 доби після опіку, яким вводили розчин HAES-LX-5%. Кількість лімфоїдних фолікулів збільшилась. Відмічалися окремі збільшені в розмірах фолікули в порівнянні з такими у щурів без опіку шкіри. У центрах розмноження серед лімфоцитів з темними ядрами розташовувались лімфоцити зі світлими ядрами, що містили декілька ядерців. У крайовій зоні лімфоїдних фолікулів розташовувались численні плазмобласти та плазмоцити. Центри розмноження визначалися в усіх фолікулах. Ядра в лімфоцитах нормохромні. Синусоїдні судини селезінки були повнокровними, із численними макрофагоцитами, зрілими та незрілими плазматичними клітинами в їх просвітах (рис. 3.22). У червоній пульпі розташовувались численні вогнища макрофагоцитів, лімфоцитів, плазмоцитів. В органі відбувалися дистрофічні та деструктивні процеси, однак, вони менше виражені, ніж у щурів, яким в аналогічний строк після опікової травми шкіри вводили 0,9 % розчин NaCl (рис. 3.23).*

Таким чином, *через 1 добу після опікової травми шкіри у щурів, яким вводили 0,9 % розчин NaCl в селезінці відбувалися дистрофічні процеси в лімфоцитах та макрофагах, з'явилися повнокрів'я, пристінкові мікротромби в трабекулярних венах, набряк і макрофагальна інфільтрація периваскулярної сполучної тканини та визначалися повнокровні просвіти синусоїдних судин селезінки. Це вказує на функціональну напруженість імунокомпетентних клітин, що співпадає з даними, які свідчать про послідов-*



**Рис. 3.22.** Фрагмент білої пульпи селезінки щурів через 7 діб після опікової травми шкіри, яким проводили інфузію розчину НАЕС-LX-5%: 1 – гермінативний центр; 2 – лімфобласти; 3 – світлі лімфоцити; 4 – вузликова артерія. Забарвлення гематоксилін-еозин. Окуляр х10. Об'єктив х40.



**Рис. 3.23.** Фрагмент червоної пульпи селезінки щурів через 7 діб після опікової травми шкіри, яким проводили інфузію розчину НАЕС-LX-5%: 1 – розширені просвіти синусоїдних судин селезінки; 2 – активні макрофаги; 3 – плазмоцити. Забарвлення гематоксилін-еозин. Окуляр х10. Об'єктив х40.

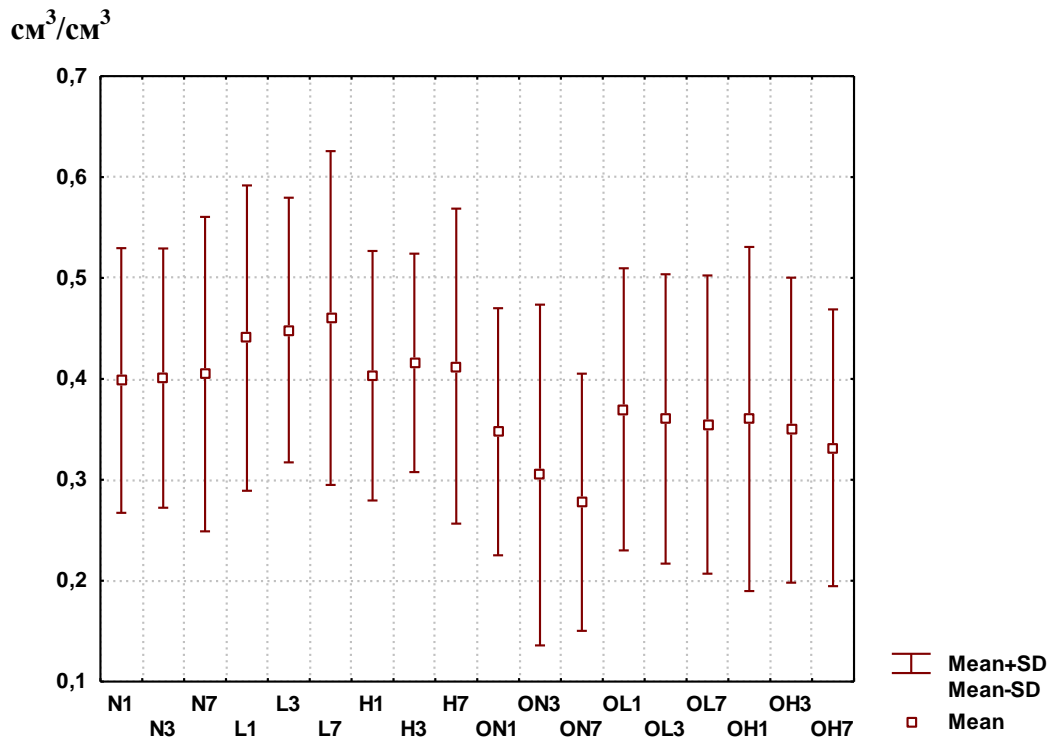
ність структурно-функціональних перебудов селезінки після опікової травми шкіри. Через 3 доби після опікової травми шкіри у щурів, яким вводили 0,9 % розчин NaCl в селезінці відбувалися деструктивні процеси в періартеріальних зонах, гермінативних центрах і маргінальних зонах білої пульпи. Морфологічно це проявлялося значним зменшенням кількості імунокомпетентних клітин в цих зонах. У кровоносних судинах селезінки відмічалось повнокрів'я та утворення тромбів. Через 7 діб після опікової травми шкіри у щурів, яким вводили 0,9 % розчин NaCl в селезінці переважали деструктивні процеси.

Через 1, 3 і 7 діб після опікової травми шкіри у щурів, яким вводили розчин лактопротеїну з сорбітолом дистрофічні процеси в селезінці були менш виражені, ніж у щурів, яким після опікової травми шкіри вводили 0,9% розчин NaCl. Це вказує на здатність препарату зменшувати деструктивний вплив факторів опіку шкіри на імунокомпетентні клітини. Через 3 доби після опікової травми шкіри у щурів, яким вводили розчин лактопротеїну з сорбітолом в загальному плані будови селезінки, на відміну від такого у щурів, яким через добу після опіку шкіри, вводили розчин лактопротеїну з сорбітолом, частіше зустрічаються активовані макрофаги, що опосередковано свідчить про функціональну напруженість даного органа. Через 7 діб після опікової травми шкіри у щурів, яким вводили розчин лактопротеїну з сорбітолом на відміну від 1 та 3 доби встановлено, що в більшості полів зору зустрічалися ділянки строми та паренхіми подібні до таких у щурів без опіку шкіри в аналогічний термін спостереження.

Через 1, 3 і 7 діб після опікової травми шкіри у щурів, яким вводили розчин HAES-LX-5% встановлено, що зміни в будові строми та паренхіми подібні до таких, що спостерігали у щурів після опіку шкіри, яким вводили розчин лактопротеїну з сорбітолом, а дистрофічні та деструктивні процеси в селезінці виражені значно менше, ніж у щурів, яким після опіку шкіри проводили інфузію 0,9 % розчину NaCl.

### 3.3. Стереометричні зміни селезінки в щурів через 1, 3 та 7 діб після опіку шкіри та застосування інфузійних розчинів

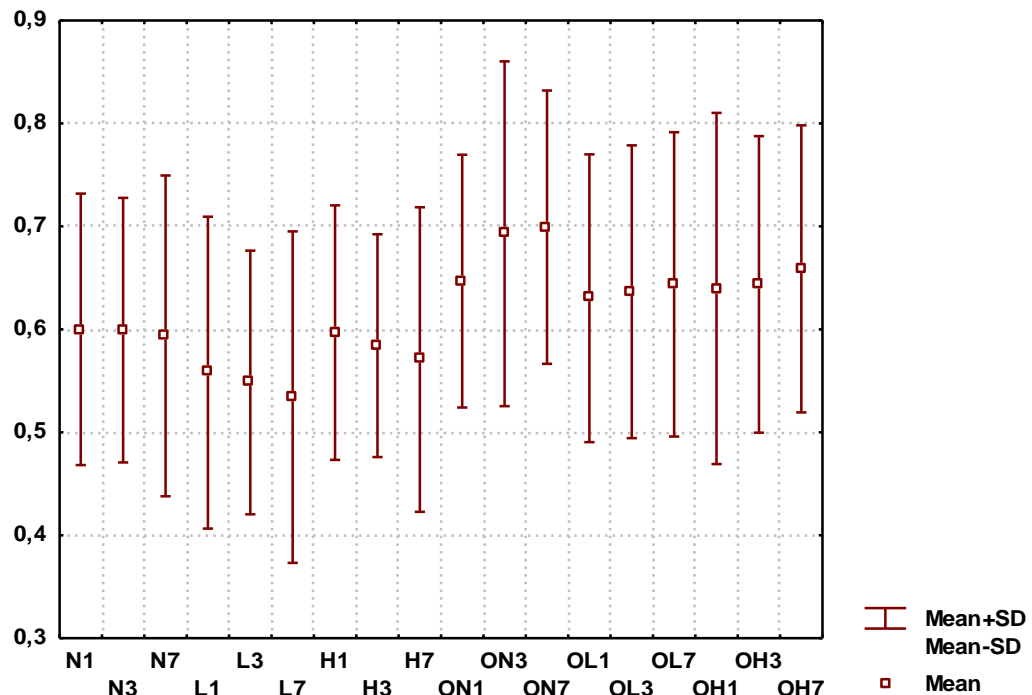
Динаміка змін відносного об'єму білої і червоної пульпи селезінки щурів, після введення в перші сім діб експерименту 0,9% розчину NaCl, лактопротеїну з сорбітолом або HAES-LX-5% і у тварин після опіку шкіри та аналогічному введенні вищеперерахованих інфузійних розчинів представлена на рисунках 3.24 і 3.25 та в таблицях 3.1 і 3.2.



**Рис. 3.24.** Показники відносного об'єму білої пульпи селезінки щурів через 1, 3 і 7 діб після опіку шкіри та застосуванні 0,9 % розчину NaCl, лактопротеїну з сорбітолом або HAES-LX-5%.

Між групами тварин без опіку шкіри, яким протягом перших семи діб експерименту вводили 0,9% розчин NaCl, лактопротеїну з сорбітолом або HAES-LX-5% не встановлено достовірних відмінностей або тенденцій зміни відносного об'єму білої і червоної пульпи селезінки через 1, 3 і 7 діб від початку експерименту (див. рис. 3.24, 3.25, табл. 3.1, 3.2). Нашу увагу

см<sup>3</sup>/см<sup>3</sup>



**Рис. 3.25.** Показники відносного об'єму червоної пульпи селезінки щурів через 1, 3 і 7 діб після опіку шкіри та застосуванні 0,9 % розчину NaCl, лактопротеїну з сорбітолом або HAES-LX-5%.

привернули лише більші на 10-13% ( $p > 0,05$ ) значення відносного об'єму білої пульпи та менші на 7-11% ( $p > 0,05$ ) значення відносного об'єму червоної пульпи у щурів після введення лактопротеїну з сорбітолом, ніж у тварин, яким вводили 0,9% розчин NaCl або HAES-LX-5% (див. рис. 3.24, 3.25, табл. 3.1, 3.2).

Між групами тварин після опіку шкіри, яким протягом перших 7 діб експерименту вводили ті ж самі інфузійні розчини в аналогічному дозуванні також не встановлено достовірних відмінностей відносного об'єму білої і червоної пульпи селезінки через 1, 3 і 7 діб від початку експерименту (див. рис. 3.24, 3.25, табл. 3.1, 3.2). Встановлені лише наступні тенденції: до менших (на 20,1%) значень ( $p = 0,056$ ) відносного об'єму білої пульпи через 7 діб після опіку шкіри при введенні 0,9% розчину NaCl, порівняно з аналогічною групою через 1 добу після опіку шкіри, до більших (на 27,7%) значень ( $p = 0,060$ ) відносного об'єму білої пульпи через 7 діб після

Таблиця 3.1

**Зміни відносного об'єму білої пульпи селезінки у щурів протягом 7 діб після опіку шкіри та застосуванні колоїдно-гіперосмолярних розчинів ( $\text{cm}^3/\text{cm}^3$ ;  $M \pm \sigma$ ).**

0,9% NaCl		Лактопротеїн з сорбітолом		HAES-LX-5%		p <sub>1</sub>	p <sub>2</sub>	p <sub>3</sub>
1 доба	0,398± 0,131	1 доба	0,440± 0,151	1 доба	0,403± 0,124	>0,05	>0,05	>0,05
3 доба	0,401± 0,128 **	3 доба	0,448± 0,131 **	3 доба	0,416± 0,108 *	>0,05	>0,05	>0,05
7 доба	0,405± 0,156 **	7 доба	0,460± 0,165 *	7 доба	0,413± 0,156 T	>0,05	>0,05	>0,05
p <sub>1-3</sub>	>0,05	p <sub>1-3</sub>	>0,05	p <sub>1-3</sub>	>0,05			
p <sub>1-7</sub>	>0,05	p <sub>1-7</sub>	>0,05	p <sub>1-7</sub>	>0,05			
p <sub>3-7</sub>	>0,05	p <sub>3-7</sub>	>0,05	p <sub>3-7</sub>	>0,05			
Опік + 0,9% NaCl		Опік + лактопротеїн з сорбітолом		Опік + HAES-LX-5%		p <sub>1</sub>	p <sub>2</sub>	p <sub>3</sub>
1 доба	0,348± 0,122	1 доба	0,370± 0,140	1 доба	0,360± 0,171	>0,05	>0,05	>0,05
3 доба	0,305± 0,169	3 доба	0,360± 0,143	3 доба	0,349± 0,151	>0,05	>0,05	>0,05
7 доба	0,278± 0,127	7 доба	0,355± 0,148	7 доба	0,332± 0,108	=0,060	>0,05	>0,05
p <sub>1-3</sub>	>0,05	p <sub>1-3</sub>	>0,05	p <sub>1-3</sub>	>0,05			
p <sub>1-7</sub>	=0,056	p <sub>1-7</sub>	>0,05	p <sub>1-7</sub>	>0,05			
p <sub>3-7</sub>	>0,05	p <sub>3-7</sub>	>0,05	p <sub>3-7</sub>	>0,05			

**Примітки:** тут і в подальшому

1. p<sub>1</sub> – достовірність відмінностей між групами 0,9% розчин NaCl і лактопротеїн з сорбітолом без опіку або з опіком шкіри;
2. p<sub>2</sub> – достовірність відмінностей між групами 0,9% розчин NaCl і HAES-LX-5% без опіку або з опіком шкіри;
3. p<sub>3</sub> – достовірність відмінностей між групами лактопротеїн з сорбітолом і HAES-LX-5% без опіку або з опіком шкіри;
4. p<sub>1-3</sub> – достовірність відмінностей у межах відповідних груп між 1-ю і 3-ю добою експерименту;

5.  $p_{1-7}$  – достовірність відмінностей у межах відповідних груп між 1-ю і 7-ю добою експерименту;

6.  $p_{3-7}$  – достовірність відмінностей у межах відповідних груп між 3-ю і 7-ю добою експерименту;

7. \*, \*\*, \*\*\* – достовірність відмінностей (на рівнях  $p > 0,05$  – \*,  $p > 0,01$  – \*\* і  $p > 0,001$  – \*\*\*) у межах відповідних груп та відповідних строків між щурами без опіку і з опіком шкіри (відмічені більші значення);

8.  $t$  – тенденції відмінностей у межах відповідних груп та відповідних строків між щурами без опіку і з опіком шкіри (відмічені більші значення).

Таблиця 3.2

**Зміни відносного об'єму червоної пульпи селезінки у щурів протягом 7 днів після опіку шкіри та застосуванні колоїдно-гіперосмолярних розчинів ( $\text{cm}^3/\text{cm}^3$ ;  $M \pm \sigma$ ).**

0,9% NaCl		Лактопротеїн з сорбітолом		HAES-LX-5%		$p_1$	$p_2$	$p_3$
1 доба	0,600± 0,132	1 доба	0,558± 0,151	1 доба	0,597± 0,124	>0,05	>0,05	>0,05
3 доба	0,599± 0,128	3 доба	0,548± 0,128	3 доба	0,584± 0,108	>0,05	>0,05	>0,05
7 доба	0,594± 0,156	7 доба	0,534± 0,161	7 доба	0,571± 0,148	>0,05	>0,05	>0,05
$p_{1-3}$	>0,05	$p_{1-3}$	>0,05	$p_{1-3}$	>0,05			
$p_{1-7}$	>0,05	$p_{1-7}$	>0,05	$p_{1-7}$	>0,05			
$p_{3-7}$	>0,05	$p_{3-7}$	>0,05	$p_{3-7}$	>0,05			
Опік + 0,9% NaCl		Опік + лактопротеїн з сорбітолом		Опік + HAES-LX-5%		$p_1$	$p_2$	$p_3$
1 доба	0,647± 0,123	1 доба	0,630± 0,140 т	1 доба	0,640± 0,171	>0,05	>0,05	>0,05
3 доба	0,693± 0,167 *	3 доба	0,637± 0,142 **	3 доба	0,644± 0,144 т	>0,05	>0,05	>0,05
7 доба	0,699± 0,133 *	7 доба	0,644± 0,148 **	7 доба	0,659± 0,139 *	>0,05	>0,05	>0,05
$p_{1-3}$	>0,05	$p_{1-3}$	>0,05	$p_{1-3}$	>0,05			
$p_{1-7}$	>0,05	$p_{1-7}$	>0,05	$p_{1-7}$	>0,05			
$p_{3-7}$	>0,05	$p_{3-7}$	>0,05	$p_{3-7}$	>0,05			



опіку шкіри при введенні розчину лактопротеїну з сорбітолом, порівняно із щурами, яким після опіку шкіри вводили 0,9% розчин NaCl (див. рис. 3.24, 3.25, табл. 3.1, 3.2). Також ми звернули увагу на наступні зміни відносного об'єму білої і червоної пульпи у тварин після опіку шкіри на фоні введення колоїдних гіперосмолярних розчинів (див. рис. 3.24, 3.25, табл. 3.1, 3.2): зменшення при введенні лактопротеїну з сорбітолом на 4,1% ( $p > 0,05$ ), а при введенні HAES-LX-5% на 7,8% ( $p > 0,05$ ) відносного об'єму білої пульпи від 1 до 7 доби експерименту; більші (відповідно на 14,4 і 18,0%,  $p > 0,05$ ) значення відносного об'єму білої пульпи та менші (відповідно на 7,1 і 9,1%,  $p > 0,05$ ) значення відносного об'єму червоної пульпи у щурів через 3 доби після опіку шкіри при введенні HAES-LX-5% або лактопротеїну з сорбітолом, ніж у тварин у даний термін спостереження при введенні 0,9% розчину NaCl; більші на 19,4% ( $p > 0,05$ ) значення відносного об'єму білої пульпи та менші на 5,8% ( $p > 0,05$ ) значення відносного об'єму червоної пульпи у щурів через 7 діб після опіку шкіри при введенні розчину HAES-LX-5%, ніж у тварин в даний термін при введенні 0,9% розчину NaCl; менші на 7,9% ( $p > 0,05$ ) значення відносного об'єму червоної пульпи у щурів через 7 діб після опіку шкіри при введенні розчину лактопротеїну з сорбітолом, ніж у тварин в даний термін спостереження при введенні 0,9% розчину NaCl.

Між групами тварин без опіку та після опіку шкіри, яким протягом перших семи діб експерименту вводили інфузійні колоїдні гіперосмолярні розчини встановлені наступні достовірні відмінності та тенденції до зміни відносного об'єму білої і червоної пульпи селезінки через 1, 3 і 7 діб від початку експерименту (див. рис. 3.24, 3.25, табл. 3.1, 3.2): достовірно більші ( $p < 0,05-0,01$ ) та незначна тенденція ( $p = 0,063$ ) до більших значень відносного об'єму білої пульпи у тварин без опіку шкіри, що отримували 0,9% розчин NaCl (на 23,9% через 3 доби та на 31,6% через 7 діб), лактопротеїн з сорбітолом (на 19,6% через 3 доби та на 22,8% через 7 діб) або HAES-LX-5% (на 16,1% через 3 доби та на 19,6% через 7 діб), ніж в анало-



гічних групах щурів після опіку шкіри, та навпаки достовірно менші ( $p < 0,05-0,01$ ) та незначні тенденції ( $p = 0,060-0,068$ ) до менших значень відносного об'єму червоної пульпи у тварин без опіку шкіри, що отримували 0,9% розчин NaCl (на 15,7% через 3 доби та на 17,7% через 7 діб), лактопротеїн з сорбітолом (на 12,9% через 1 добу, на 16,2% через 3 доби та на 20,6% через 7 діб) або HAES-LX-5% (на 10,3% через 3 доби та на 15,4% через 7 діб), ніж в аналогічних групах щурів після опіку шкіри.

Таким чином в експерименті протягом 7 діб встановлені зміни відносного об'єму білої і червоної пульпи селезінки щурів без опіку і після опіку шкіри при введенні 0,9 % розчину NaCl, лактопротеїну з сорбітолом або HAES-LX-5%.

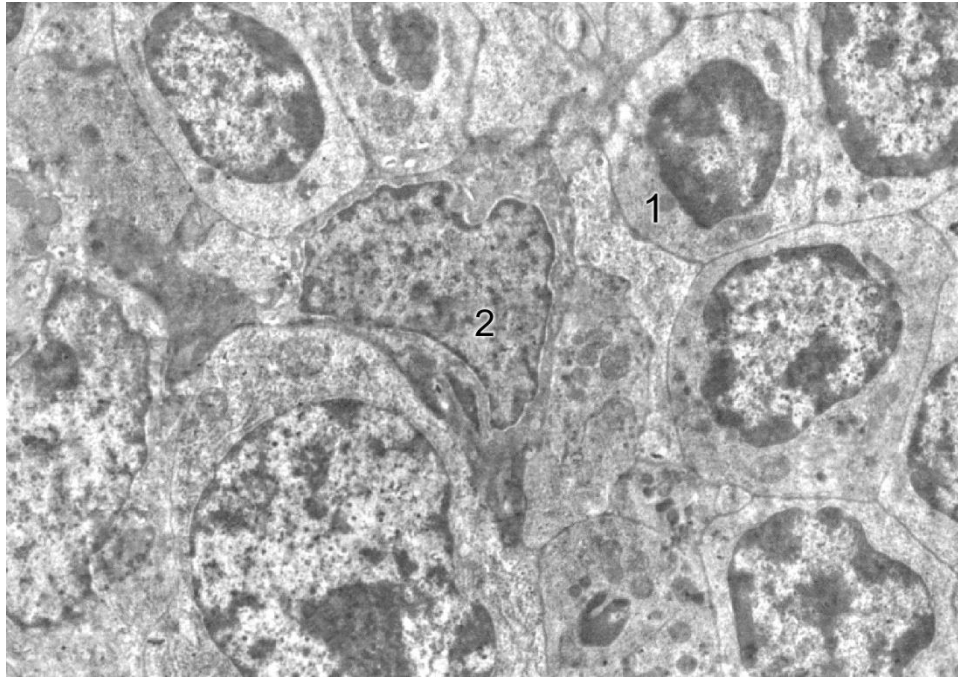
Результати досліджень, які представлені у даному розділі дисертації, відображені нами у трьох статтях у фахових наукових виданнях [12, 56, 217] та тезах міжнародного конгресу [13].

**РОЗДІЛ 4**  
**УЛЬТРАСТРУКТУРНІ ЗМІНИ В СЕЛЕЗІНЦІ ЩУРІВ ЧЕРЕЗ**  
**1, 3 ТА 7 ДІБ ПІСЛЯ ОПІКОВОЇ ТРАВМИ ШКІРИ**  
**ТА ЗАСТОСУВАННЯ ІНФУЗІЙНИХ РОЗЧИНІВ**

4.1. Ультраструктура строми та паренхіми селезінки в щурів без опіків шкіри через 1, 3 та 7 діб, яким вводили розчини 0,9 % NaCl, лактопротеїн з сорбітолом або HAES-LX-5%

При ультраструктурному дослідженні у щурів без опіків шкіри, яким протягом 7 діб проводили інфузію 0,9 % розчину NaCl у дозі 10 мл на кг маси тіла та HAES-LX-5% в аналогічній дозі, не виявлено істотних змін у червоній пульпі, в лімфоїдних вузликах та в структурі кровоносних капілярів селезінки.

Біла пульпа була представлена лімфоїдними вузликами, строми яких утворюють ретикулярні клітини, а паренхіму лімфоцити, макрофаги, дендритні клітини. У центрі лімфоїдних вузликів розташовувались гермінативні центри оточені мантійною зоною. На межі білої та червоної пульпи розташовувалась крайова зона. Дещо ексцентрично були розташовані центральні артерії, навколо яких виділялася периартеріальна зона. У гермінативних центрах ми часто виявляли фігури мітозу. Ядра лімфоцитів були розташованими в гермінативних центрах сферичної форми. Хроматин у них був рівномірно розділеним. Еухроматин був розташованим переважно в центрі, а гетерохроматин – на периферії у вигляді грубих брилок. У цитоплазмі навколо ядер розташовувались каналці гранулярної ендоплазматичної сітки, багато вільних рибосом, а також помірно розвинуті цистерни, пухирці та вакуолі комплексу Гольджі. Виявлялися також плазматичні клітини в яких добре розвинуті каналці шорсткої ендоплазматичної сітки (рис. 4.1).

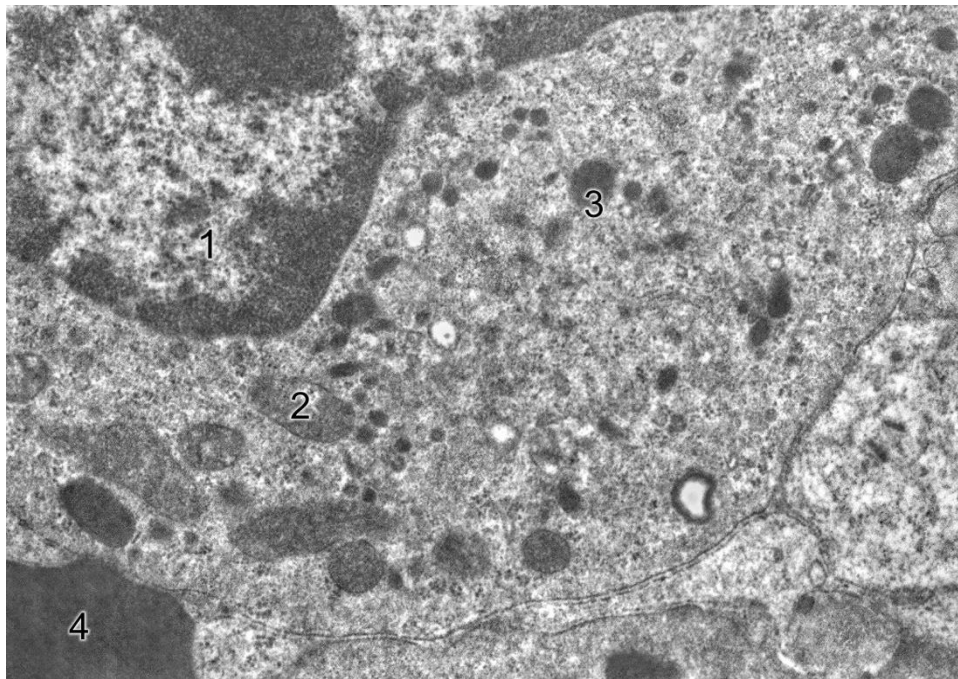


**Рис. 4.1.** Гермінативний центр у білій пульпі селезінки щура (інфузія 0,9 % розчину NaCl, без опіку) через 7 діб від початку експерименту: 1 – лімфоцит; 2 – ретикулярна клітина. x9000.

При ультраструктурному дослідженні в періартеріальній зоні спостерігалися світлі та темні лейкоцити, а також інтердигітуючі клітини. Ядра лімфоцитів овальної форми; еухроматин в них був розташований в центрі, тоді як брилки конденсованого хроматину розташовувались під каріолемою. Цитоплазма утримувала незначну кількість органел. Канальці шорсткої ендоплазматичної сітки були розташованими в навколоядерній зоні цитоплазми. Мітохондрії містили світлий матрикс, кристи розташовувались щільно і мали безперервні мембрани. Комплекс Гольджі містив розширені по краям цистерни, пухирці та вакуолі. У періартеріальній зоні селезінки були розташовані гемокапіляри синусоїдного типу.

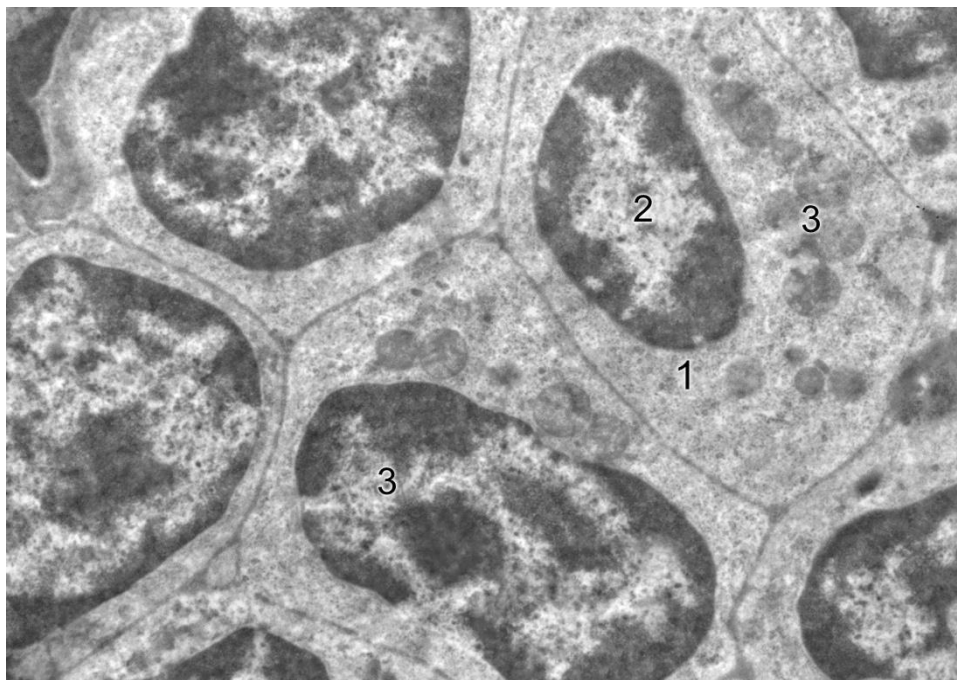
У мантійній зоні лімфоїдних вузликів білої пульпи селезінки були розташовані численні макрофаги, ретикулярні клітини, малі темні лімфоцити. Ядра макрофагів – великі, світлі. Цитолема макрофагів утворювала численні інвагінації. В цитоплазмі спостерігалися добре розвинені мітохондрії, комплекс Гольджі, численні лізосоми та піноцитозні пухирці.

У крайовій зоні лімфоїдних вузликів селезінки були розташовані середні лімфоцити, які містили великі ядра і тонкий обідок цитоплазми. Нами були виявлені темні та світлі лімфоцити. У світлих лімфоцитах ядра були великими, каріолема утворювала численні інвагінації, цитоплазма утримувала численні лізосоми. Макрофаги мали довгі відростки, в інвагінаціях яких розміщувались еритроцити. У цитоплазмі макрофагів розташовувались численні лізосоми та фагосоми (рис. 4.2-4.4).

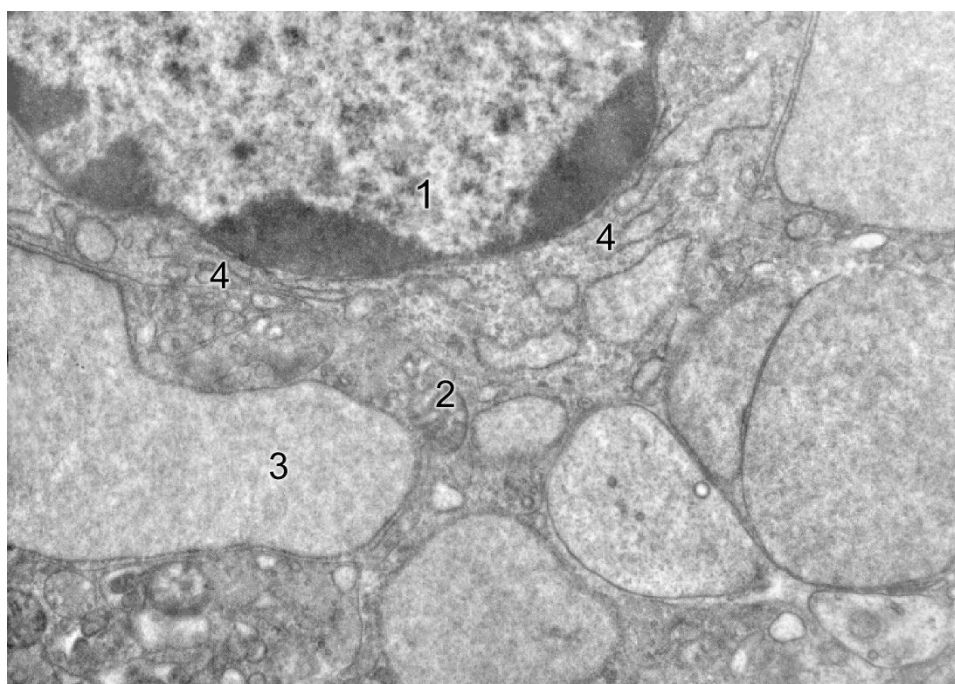


**Рис. 4.2.** Фрагмент макрофага у білій пульпі селезінки щура (інфузія 0,9 % розчину NaCl, без опіку) через 3 доби від початку експерименту: 1 – ядро; 2 – мітохондрії; 3 – лізосоми; 4 – еритроцит. x21000.

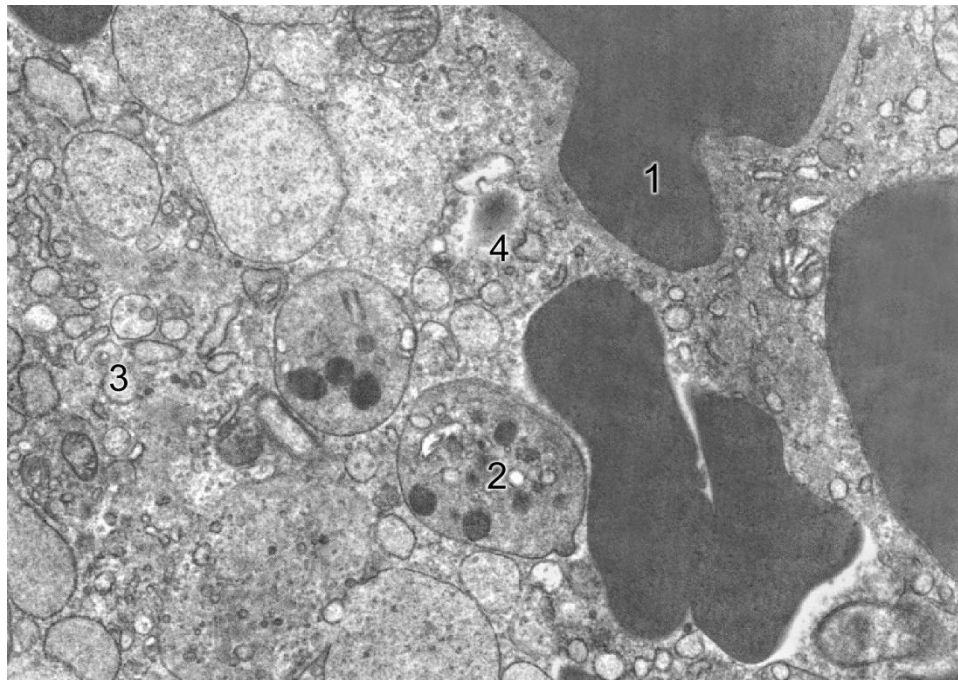
У червоній пульпі селезінки розташовувались формені елементи крові: еритроцити, тромбоцити, лімфоцити, плазматичні клітини, а також макрофаги. Більшість лімфоцитів середніх розмірів. Макрофаги великі за розмірами, в них спостерігалась добре розвинена шорстка ендоплазматична сітка та комплекс Гольджі. У цитоплазмі макрофагів розташовувались фрагменти еритроцитів, подекуди виявлялися гранули феритина та великі фагосоми, що вказує на процеси розпаду та утилізації еритроцитів (рис. 4.5, 4.6).



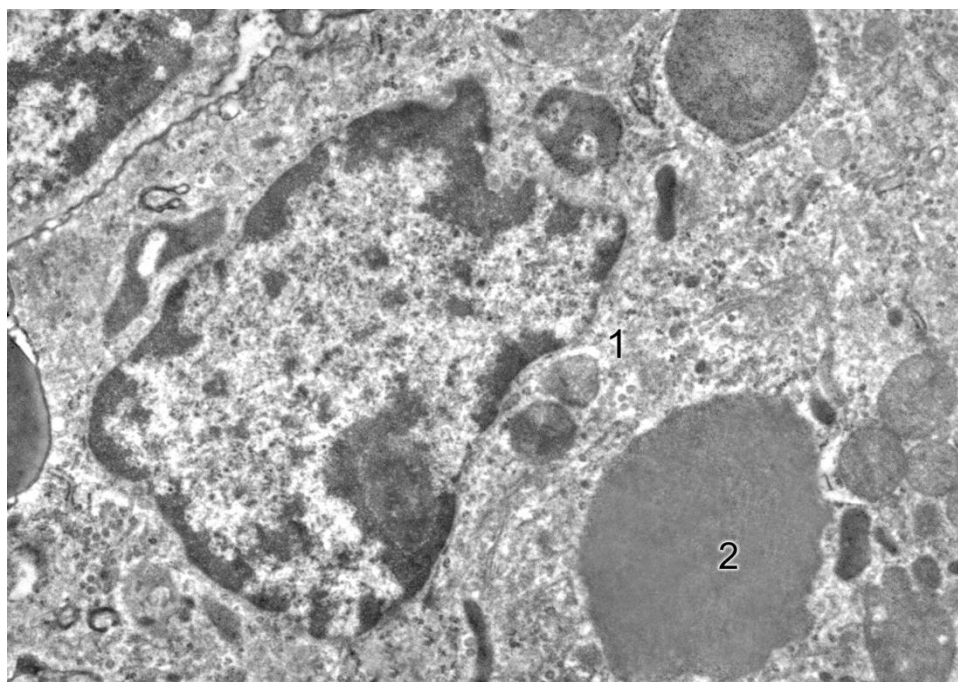
**Рис. 4.3.** Гермінативний центр у фрагменті білої пульпи селезінки щура (інфузія розчину НАЕС-LX-5%, без опіку) через 7 діб від початку експерименту: 1 – світлі лімфоцити; 2 – ядро; 3 – мітохондрії. x9000.



**Рис. 4.4.** Фрагмент плазмоциту у білій пульпі селезінки щура (інфузія розчину НАЕС-LX-5%, без опіку) через 3 доби від початку експерименту: 1 – ядро; 2 – мітохондрії; 3 – каналці шорсткого ендоплазматичного ретикулума; 4 – каналці комплексу Гольджі. x21000.



**Рис. 4.5.** Фрагмент червоної пульпи селезінки щура (інфузія 0,9 % розчину NaCl, без опіку) через 7 діб від початку експерименту: 1 – еритроцит; 2 – тромбоцит; 3 – цитоплазма плазмоцита; 4 – цитоплазма макрофага. x15000.



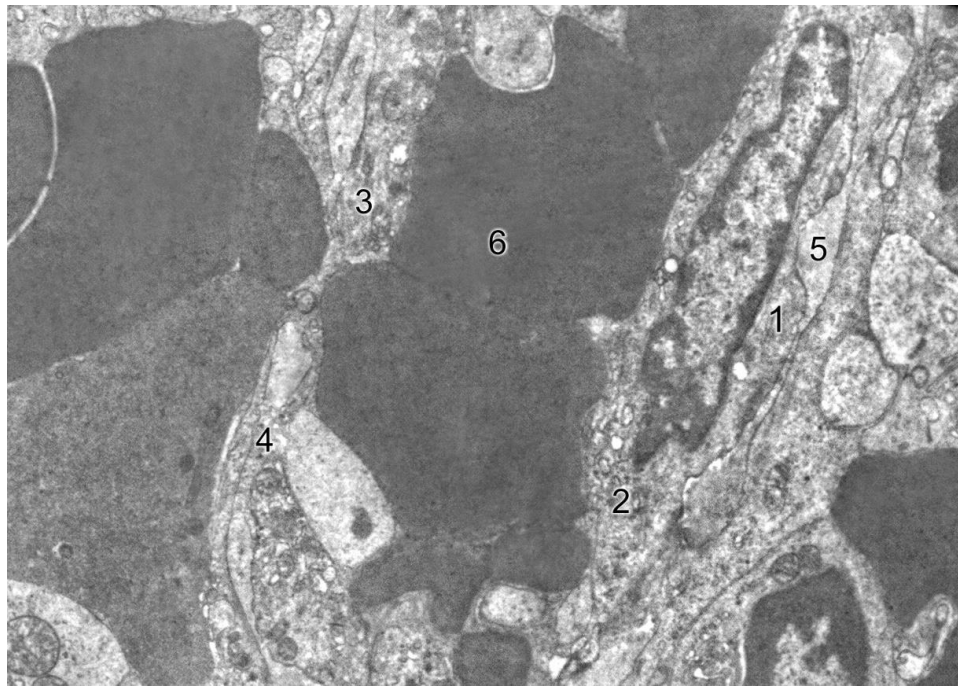
**Рис. 4.6.** Фрагмент червоної пульпи селезінки щура (інфузія розчину HAES-LX-5%, без опіку) через 7 діб від початку експерименту: 1 – макрофаг; 2 – еритроцит. x13000.

У кровоносних капілярах синусоїдного типу, розташованих у червоній пульпі селезінки, ендотеліоцити утворювали суцільний пласт клітин. Вони мали чотири зони: ядроутримуючу, зону органел, периферійну та навколоконтактну. Товщина ендотеліоцитів в цих зонах була неоднаковою. Ядроутримуюча зона розширена, її товщина досягала 3 мкм і більше.

Ядра в ендотеліоцитах мали овальну форму. Хроматин в них добре структурований, еухроматин був розташованим у центрі, тоді як гетерохроматин у вигляді тонкої смужки на периферії під нуклеолою. У навколоядерній зоні, між ядром і люменальною поверхнею ендотеліоцитів, розташовувався комплекс Гольджі. Поблизу комплексу Гольджі були розташовані центріолі, каналці шорсткої ендоплазматичної сітки та численні мітохондрії, а також плазмолемальні везикули. Останні були більш виражені в периферійній зоні ендотеліоцитів, у якій також розташовувались трансендотеліальні канали. У навколоконтактній зоні кількість плазмолемальних везикул була меншою. Базальна мембрана, яка покривала поверхню ендотеліальних клітин і відділяла ендотеліоцити від клітин стромы, була несучільною і містила вікна. Вона складалася з гомогенного матриксу, який мав вигляд пластівцевоподібного матеріалу, і фібрилярних структур, які пронизували матрикс (рис. 4.7).

*Інфузія щурів без опікового пошкодження шкіри розчину лактопротеїну з сорбітолом у дозі 10 мг на кг маси тіла призводила до змін ультраструктури білої пульпи селезінки. Так, через 7 діб в плазмоцитах ми виявили розширені каналці шорсткої ендоплазматичної сітки, що вказує на їх підвищену функціональну активність (рис. 4.8).*

У гермінативних центрах нами була виявлена збільшена кількість лімфобластів у порівнянні з цим показником у попередніх груп тварин. Макрофаги мали структуру подібну до таких у щурів без опіків шкіри, яким протягом 7 діб проводили інфузію 0,9 % розчину NaCl у дозі 10 мг на кг маси тіла та HAES-LX-5%. У цитоплазмі макрофагів розташовувались численні лізосоми, фагосоми (рис. 4.9).

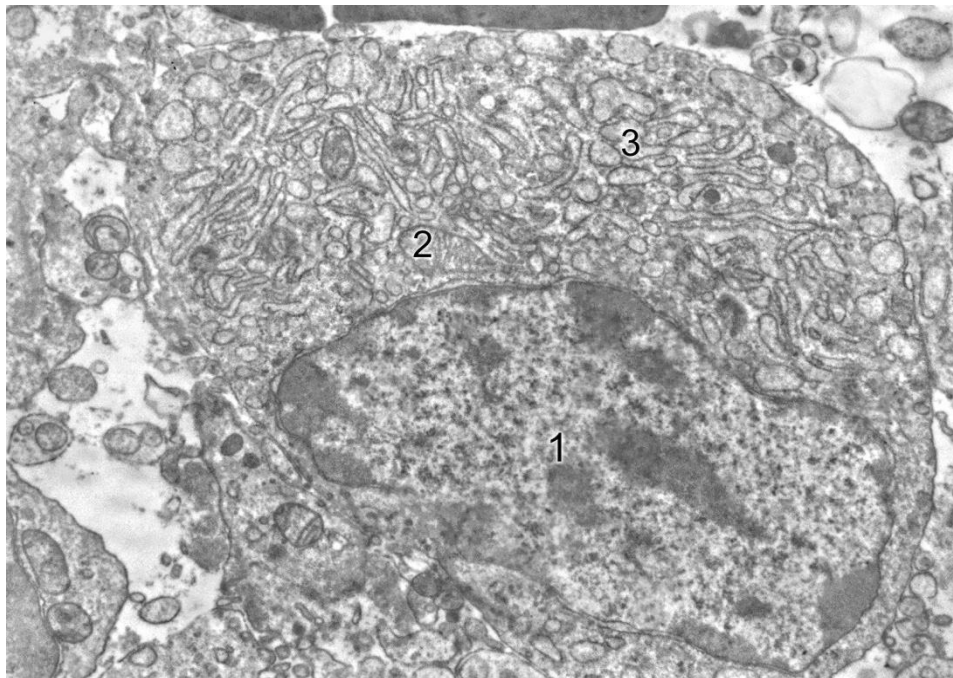


**Рис. 4.7.** Ультраструктура кровоносного капіляра у червоній пульпі селезінки щура (інфузія розчину НАЕС-LX-5%, без опіку) через 7 діб від початку експерименту: 1 – ядроутримуюча зона ендотеліоцита; 2 – зона органел; 3 – периферійна зона; 4 – навколо контактна зона; 5 – периферійна зона; 6 – базальна мембрана; 7 – еритроцит в просвіті капіляра; 8 – еритроцит за межами капіляра. x9000.

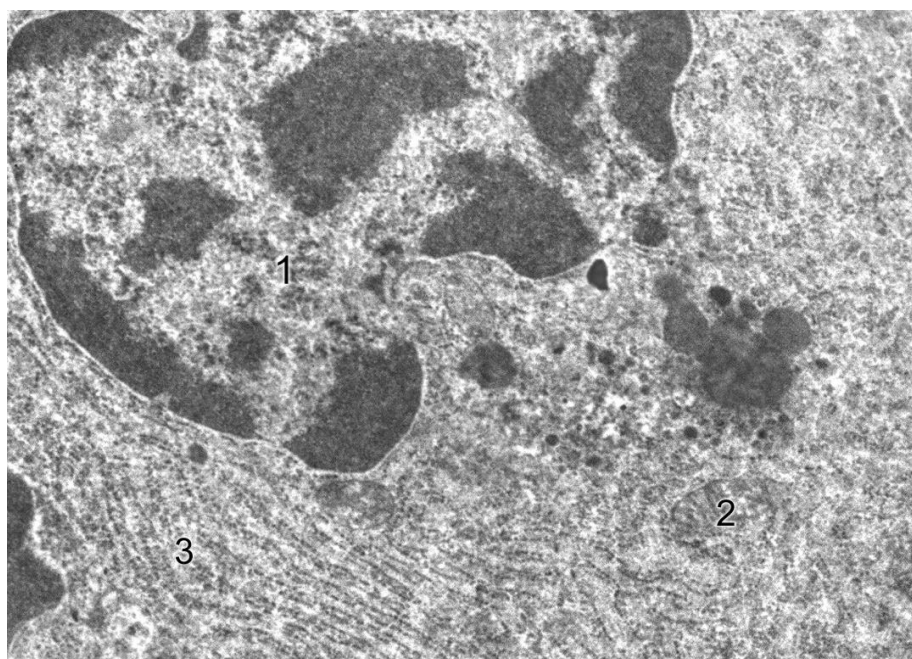
У червоній пульпі селезінки були розташовані такі формені елементи крові: еритроцити, тромбоцити, лімфоцити, плазматичні клітини. Більшість лімфоцитів середнього розміру. Макрофаги були великого розміру, в них візуалізувалась добре розвинена шорстка ендоплазматична сітка та комплекс Гольджі. У цитоплазмі макрофагів розташовувались фрагменти еритроцитів, подекуди виявлялися гранули феритина та великі фагосоми, що вказує на процеси розпаду та утилізації еритроцитів (рис. 4.10).

Таким чином в усіх термінах спостереження курсова інфузія щурам без опіку шкіри 0,9 % розчину NaCl та розчину НАЕС-LX-5% не призводила до суттєвих змін ультраструктури селезінки. При інфузії щурам без опіку шкіри розчину лактопротеїну з сорбітолом на ультраструктурному рівні в селезінці відмічались ознаки функціональної напруги імунокомп-

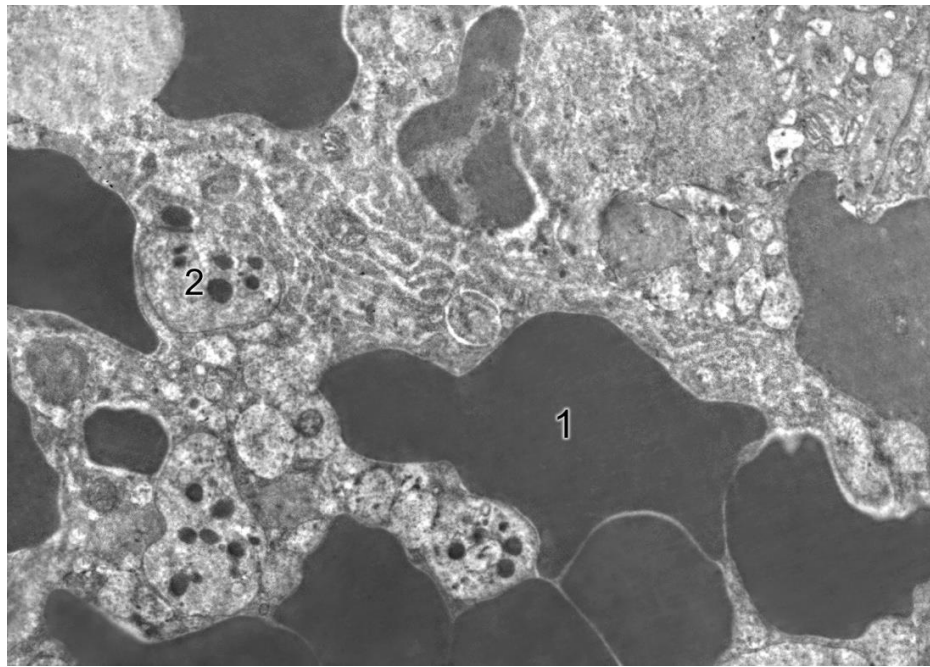




**Рис. 4.8.** Плазмоцит в білій пульпі селезінки щура (інфузія розчину лактопротеїну з сорбітолом, без опіку) через 7 діб від початку експерименту: 1 – ядро; 2 – мітохондрії; 3 – розширені каналці шорсткої ендоплазматичної сітки. x12000.



**Рис. 4.9.** Макрофаг у білій пульпі селезінки щура (інфузія лактопротеїну з сорбітолом, без опіку) через 7 діб від початку експерименту: 1 – ядро; 2 – мітохондрії; 3 – каналці шорсткої ендоплазматичної сітки. x12000.



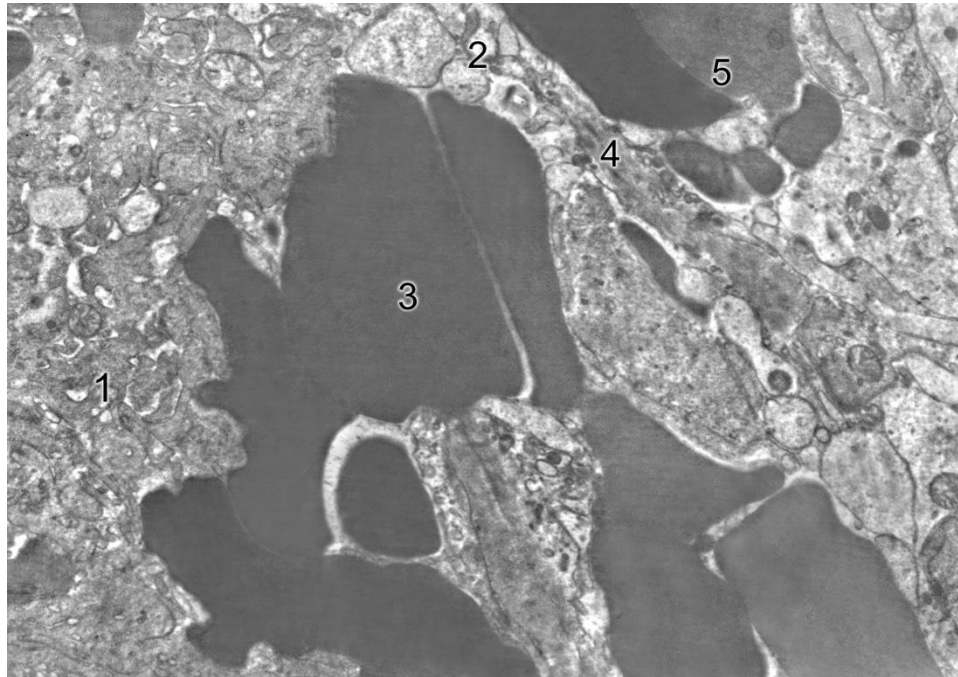
**Рис. 4.10.** Фрагмент макрофагу в червоній пульпі селезінки щура (інфузія розчину лактопротеїну з сорбітолом, без опіку) через 7 діб від початку експерименту: 1 – еритроцит; 2 – тромбоцит.  $\times 13000$ .

тентних клітин, а також ознаки напруженої функціональної активності субклітинних структур.

4.2. Ультраструктура строми та паренхіми селезінки в щурів після опіку шкіри через 1, 3 та 7 діб, яким вводили розчини 0,9 % NaCl, лактопротеїн з сорбітолом або HAES-LX-5%

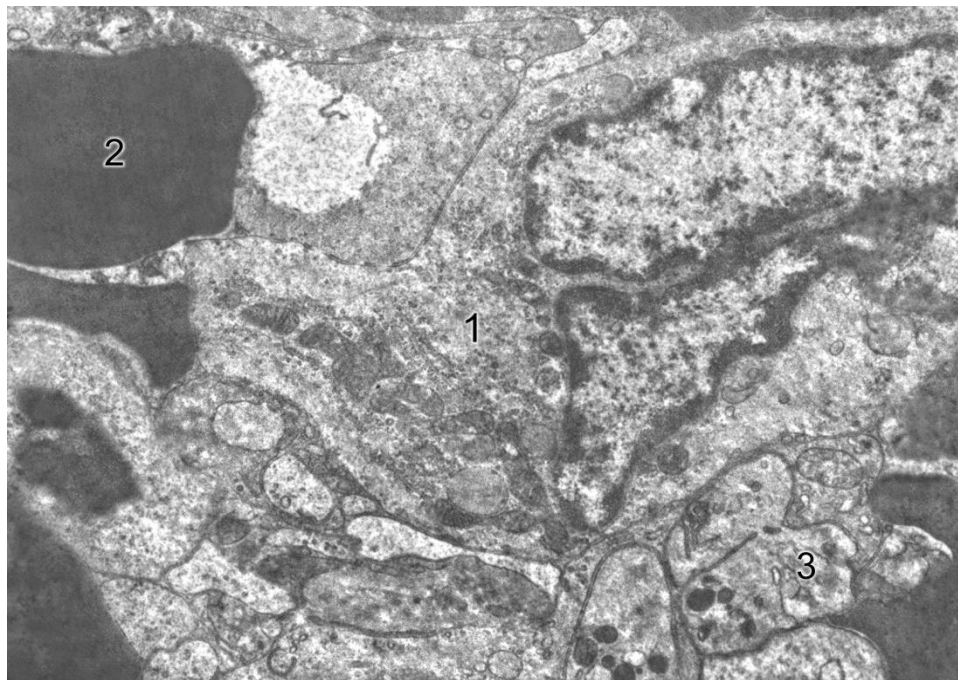
*Вже через 1 добу після опіку шкіри в щурів на тлі інфузійної терапії 0,9 % розчином NaCl у дозі 10 мл на кг маси тіла виявлялися ультраструктурні зміни строми та паренхіми селезінки, а також розлади гемодинаміки. Зміни деструктивного типу проявлялися в плазмоцитах у вигляді пікнозу ядер, розширення цистерн шорсткої ендоплазматичної сітки, нагрубання та лізісу крист мітохондрій, порушення безперервності плазматичної мембрани.*

Просвіти синусоїдних судин були розширеними, заповненими гемолізованими еритроцитами та деструктивно зміненими лейкоцитами. Цитоплазма ендотеліоцитів утворювала численні вирости в просвіт капілярів. У цитоплазмі розташовувались численні піноцитозні везикули. Ядерна оболонка утворювала численні інвагінації. В ядрах був виявлений збільшений вміст гетерохроматину (рис. 4.11-4.14).

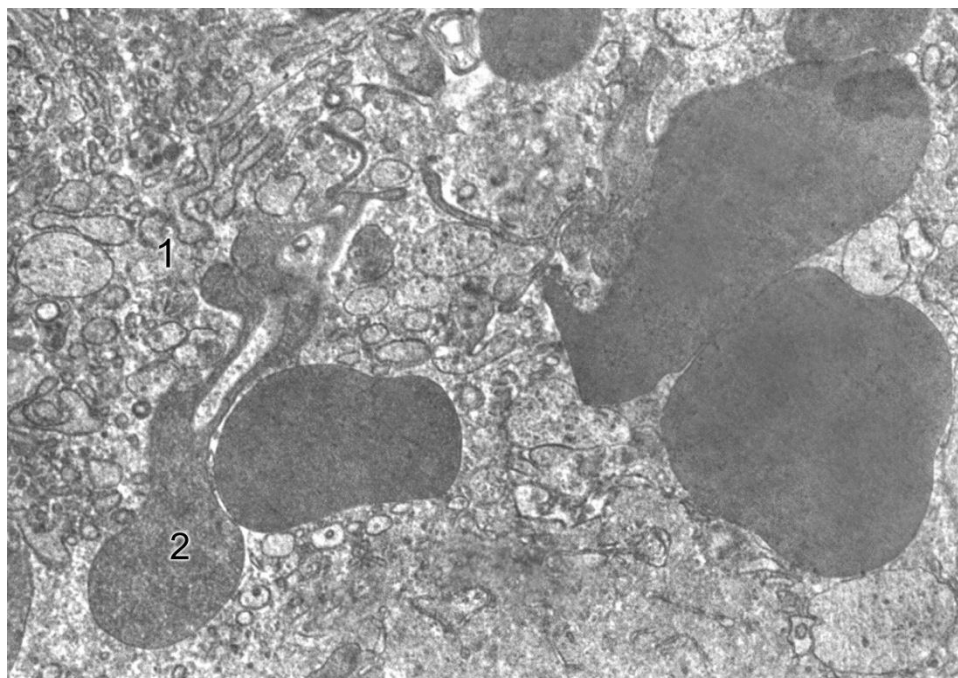


**Рис. 4.11.** Деструкція ендотеліоцитів у стінці синусоїдних судин в червоній пульпі селезінки щура (інфузія 0,9 % розчину NaCl) через 1 добу після опіку шкіри: 1 – макрофаг; 2 – базальна мембрана; 3 – еритроцити за межами капіляра. x13000.

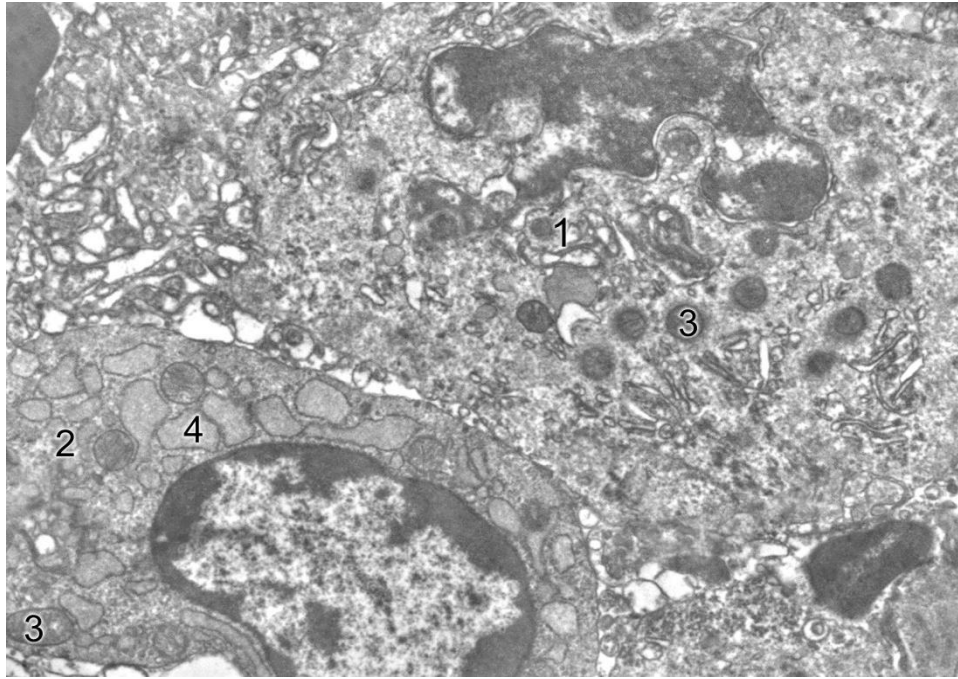
*Через 3 доби після опіку шкіри в щурів на тлі інфузійної терапії 0,9 % розчином NaCl були виявлені зміни імунокомпетентних клітин як Т- так і Б- залежних зон білої пульпи селезінки. У гермінативних центрах лімфоїдних вузликів селезінки були виявлені численні лімфобласти. Це клітини з великим ядром та високим вмістом еухроматина і розширеними ядерно-поровими комплексами. Цитоплазма лімфобластів містила численні вільні рибосоми та полісоми, а також велику кількість мітохондрій, розташованих в перинуклеарній зоні. На периферії гермінативних центрів лімфоїдних вузликів*



**Рис. 4.12.** Фрагмент червоної пульпи селезінки щура (інфузія 0,9 % розчину NaCl) через 1 добу після опіку шкіри: 1 – ретикулоцит; 2 – еритроцит; 3 – тромбоцити. x13000.



**Рис. 4.13.** Фрагмент червоної пульпи селезінки щура (інфузія 0,9 % розчину NaCl) через 1 добу після опіку шкіри: 1 – активований макрофаг; 2 – пошкоджені еритроцити. x9000.

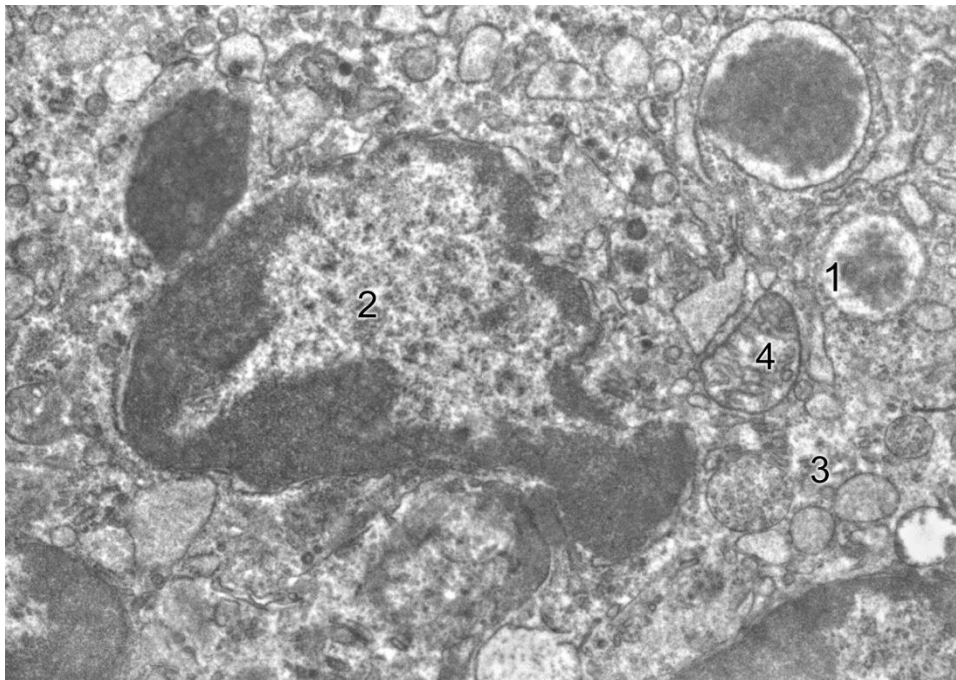


**Рис. 4.14.** Дистрофічні зміни макрофага та плазмоцита в крайовій зоні фрагменту білої пульпи селезінки щура (інфузія 0,9 % розчину NaCl) через 1 добу після опіку шкіри: 1 – макрофаг; 2 – плазмоцит; 3 – мітохондрії; 4 – розширені каналці шорсткої ендоплазматичної сітки. x9000.

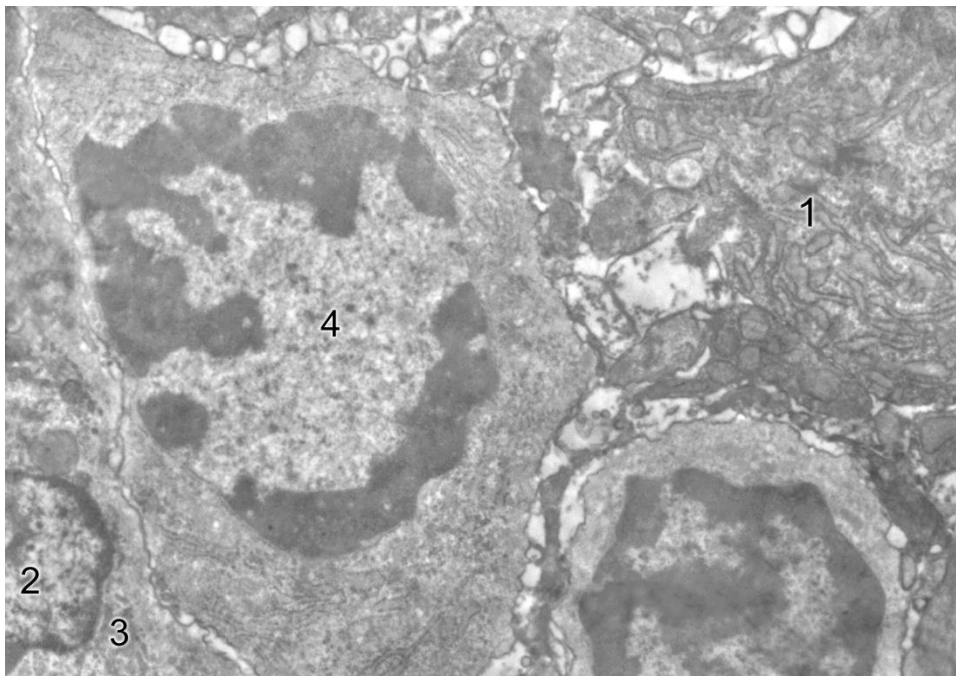
виявлялися вогнища з 3-5 плазмоцитів на різних стадіях диференціювання. Вони мали контакти з лімфоцитами та макрофагами. У всіх структурних зонах білої пульпи відмічалися макрофаги, в цитоплазмі яких були розташовані чисельні лізосоми та гетерофагосоми, що вказує на їх підвищену функційну активність. У багатьох полях зору в центрі гермінативних зон лімфоїдних вузликів розташовувались клітини з численними фігурами мітозу, що також вказує на підвищене утворення Б-лімфоцитів (рис. 4.15, 4.16).

У червоній пульпі були виявлені макрофагально-лімфоцитарні групи клітин. У центрі такої групи розташовувався макрофаг, на периферії – 3-4 лімфоцити. На поверхні макрофагів виявлені численні відростки плазмолем, які контактують з лімфоцитами. У цитоплазмі макрофагів розміщувались численні лізосоми та фагосоми. У лімфоїдних вузликах селезінки і в червоній пульпі була збільшена кількість плазмоцитів. Однак, на відміну від щурів, яким проводили інфузію 0,9 % розчину NaCl без опіку шкіри, часто



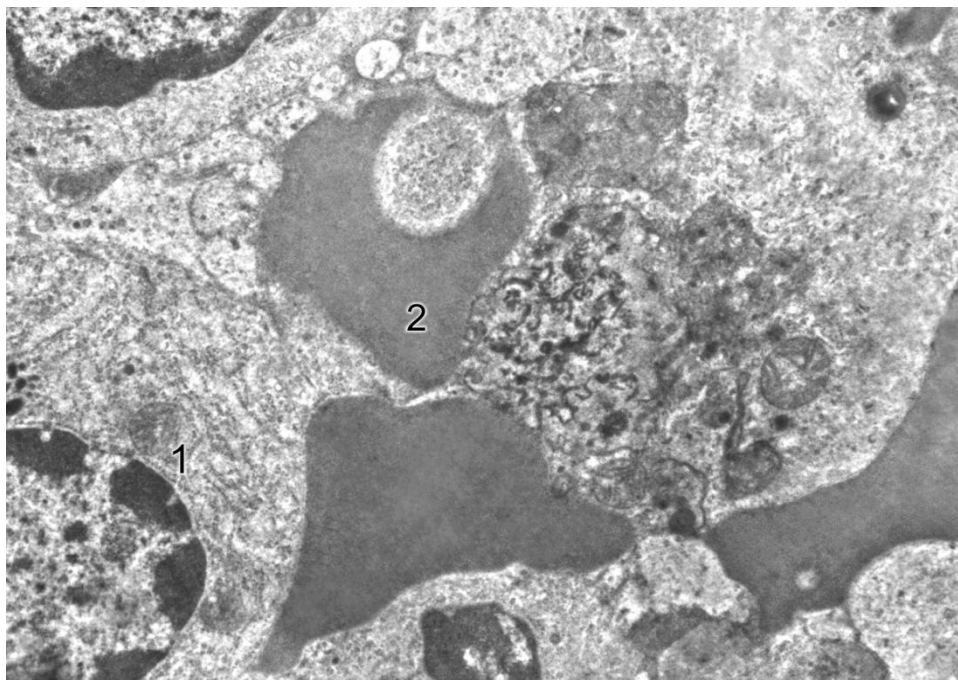


**Рис. 4.15.** Деструктивні зміни в плазмоциті фрагменту білої пульпи селезінки щура (інфузія 0,9 % розчину NaCl) через 3 доби після опіку шкіри: 1 – плазмоцит; 2 – ядро; 3 – цитоплазма; 4 – мітохондрії з деструктурованими кристами. x21000.



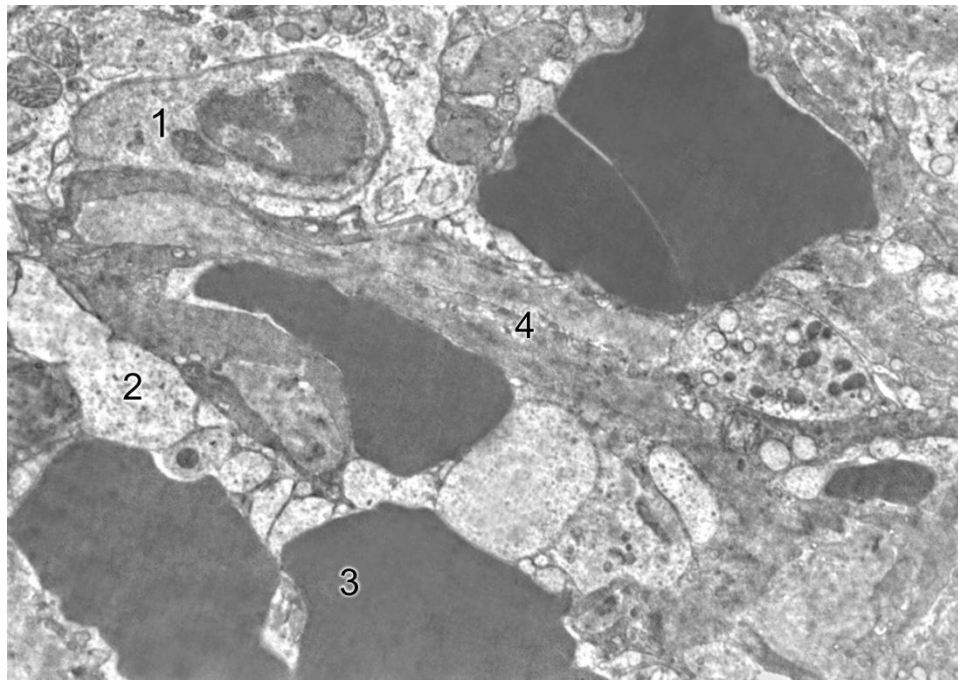
**Рис. 4.16.** Деструктивні зміни в білій пульпі селезінки щура (інфузія 0,9 % розчину NaCl) через 3 доби після опіку шкіри: 1 – плазмоцит; 2 – ядро лімфоцита; 3 – цитоплазма лімфоцита; 4 – лімфобласт. x9000.

виявлялися плазмоцити з деструктивними змінами в цитоплазмі та ядрах. Просвіти синусоїдних судин селезінки були розширеними і заповненими гемолізованими еритроцитами та деструктивно зміненими лейкоцитами. Цитоплазма ендотеліоцитів просвітлена, з ознаками набряку, утворювала численні вирости в просвіт судин. У цитоплазмі розташовувались численні піноцитозні везикули. Ядерна оболонка утворювала численні інвагінації. У деяких ендотеліоцитах були виявлені гіперхромні пікнотичні ядра (рис. 4.17-4.19).

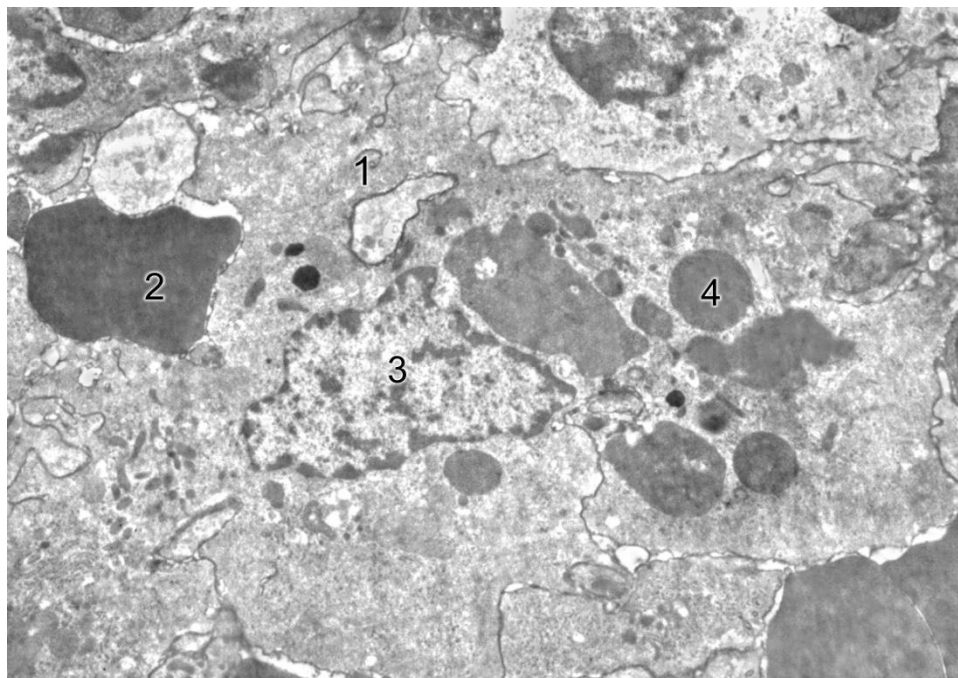


**Рис. 4.17.** Фрагмент червоної пульпи селезінки щура (інфузія 0,9 % розчину NaCl) через 3 доби після опіку шкіри: 1 – плазмоцит; 2 – пошкоджені еритроцити. x9000.

*Через 7 діб після опіку шкіри в щурів на тлі інфузійної терапії 0,9 % розчином NaCl деструктивні зміни субклітинних структур селезінки наростали (рис 4.20). Так в більшій частині Т- та В- клітин мітохондрії були просвітлені з ознаками нагрубання, кристи в них зруйновані. Корпорації макрофагів, лімфоцитів та плазмоцитів збільшувалися. Було виявлено мало мітотичних поділів лімфоцитів у гермінативних центрах, що говорить про трансформацію лімфоцитів в плазмоцити. Кількість макрофагів збільшилась, їх*

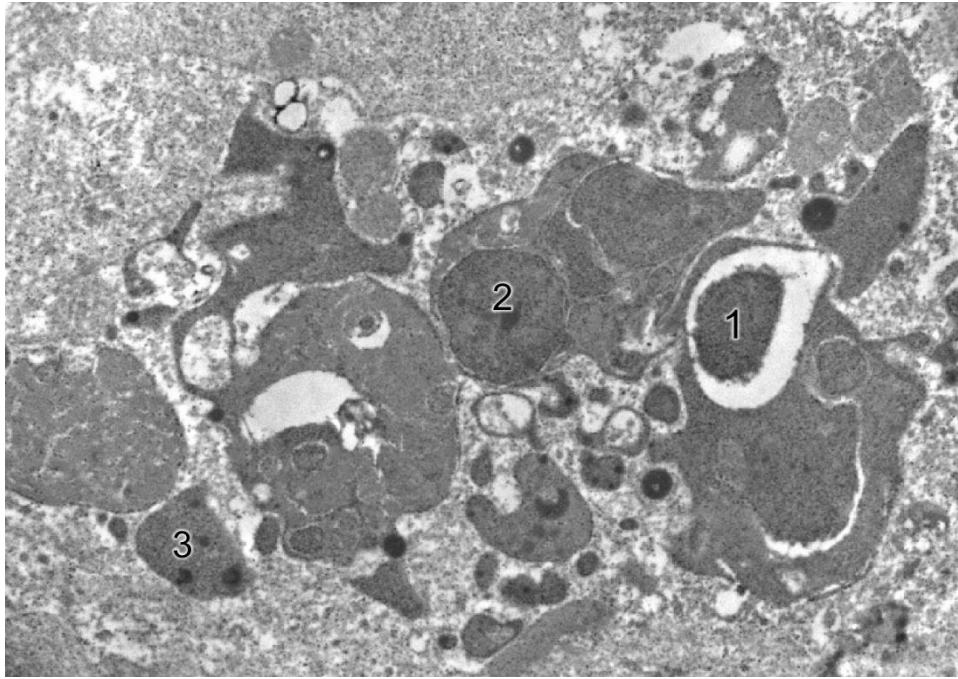


**Рис. 4.18.** Фрагмент червоної пульпи селезінки щура (інфузія 0,9 % розчину NaCl) через 3 доби після опіку шкіри: 1 – макрофаг; 2 – базальна мембрана; 3 – еритроцити за межами капіляра; 4 – ділянки деструкції ендотеліоцитів. x9000.



**Рис. 4.19.** Фрагмент червоної пульпи селезінки щура (інфузія 0,9 % розчину NaCl) через 3 доби після опіку шкіри: 1 – цитоплазма макрофага; 2 – фрагменти еритроцитів в цитоплазмі макрофага; 3 – ядро макрофага; 4 – фрагменти тромбоцитів в цитоплазмі макрофага. x6000.



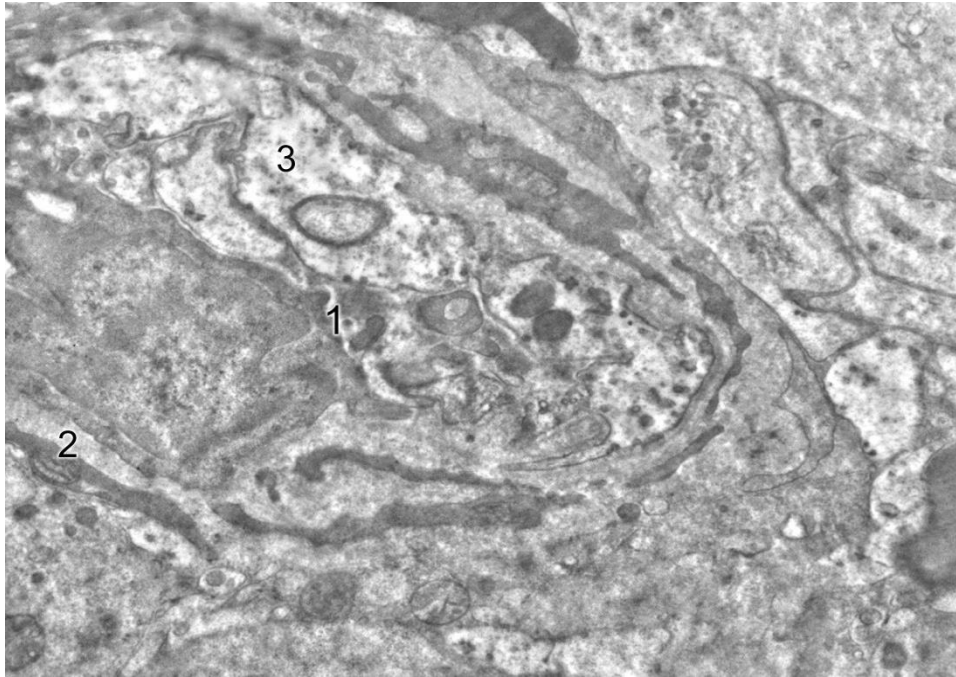


**Рис. 4.20.** Фрагмент червоної пульпи селезінки щура (інфузія 0,9 % розчину NaCl) через 7 діб після опіку шкіри: 1 – фрагменти пошкоджених еритроцитів; 2 – апоптоз лімфоцита; 3 – фрагменти деструктурованих тромбоцитів. x9000.

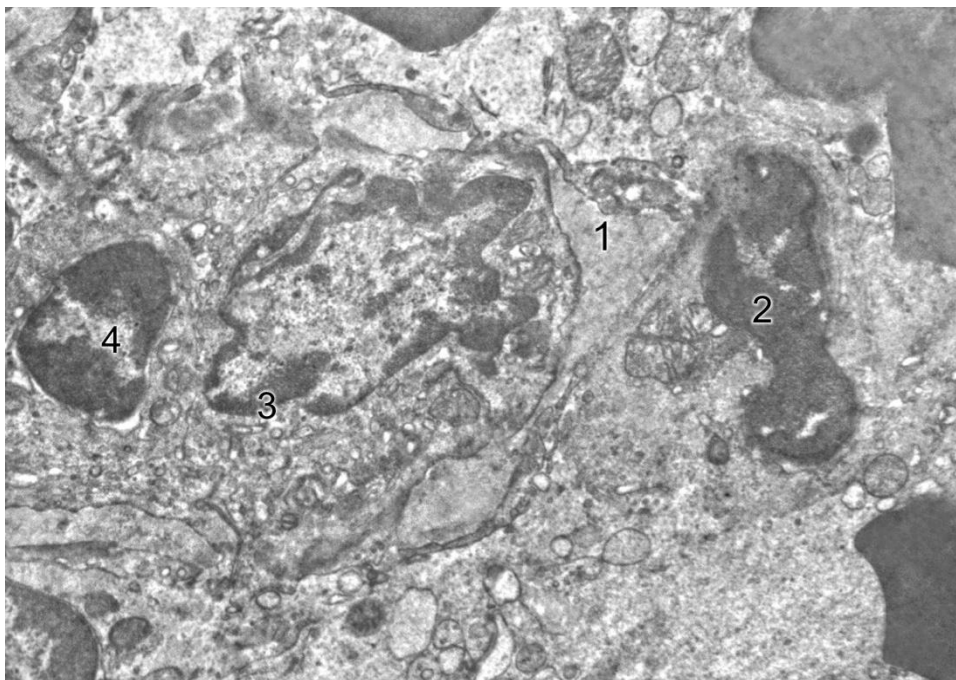
фагоцитарна активність зросла, що проявилось численними фагосомами в їх цитоплазмі, а також інвагінаціями плазмолем, яка була прикріпленою до еритроцитів. На периферії лімфоїдних вузликів розташовувались клітини з електронно-прозорою цитоплазмою та пікнотичними зморщеними ядрами.

У просвітах синусоїдних капілярів, в білій пульпі були розташовані деструктивно змінені лейкоцити. Цитоплазма ендотеліоцитів в їх стінках була просвітленою з ознаками набряку, утворювала численні вирости в просвіт. У цитоплазмі розташовані численні піноцитозні везикули. Ядерна оболонка утворювала численні інвагінації. У деяких ендотеліоцитах ядра гіперхромні. Базальна мембрана не однорідна, місцями розпушена (рис. 4.21). Ретикулоцити в білій і червоній пульпі селезінки деструктивно змінені, з пікнотичними ядрами. Часто виявлялися вогнища апоптозно змінених лімфоцитів та плазмоцитів (див. рис. 4.21, рис. 4.22-4.24).

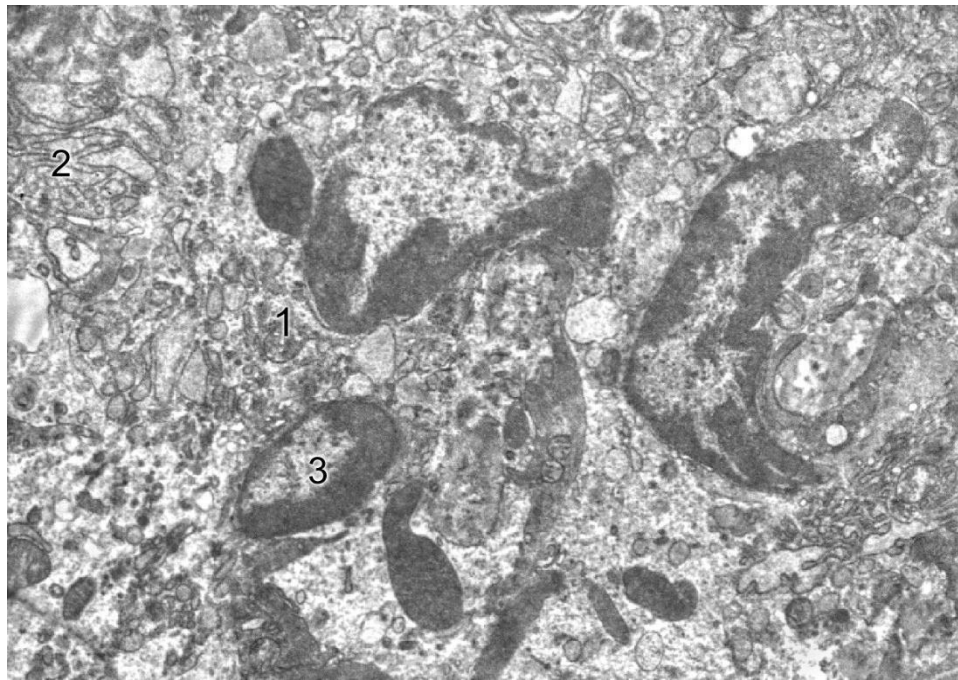
*Через 1 добу після термічної травми шкіри у щурів на тлі інфузійної*



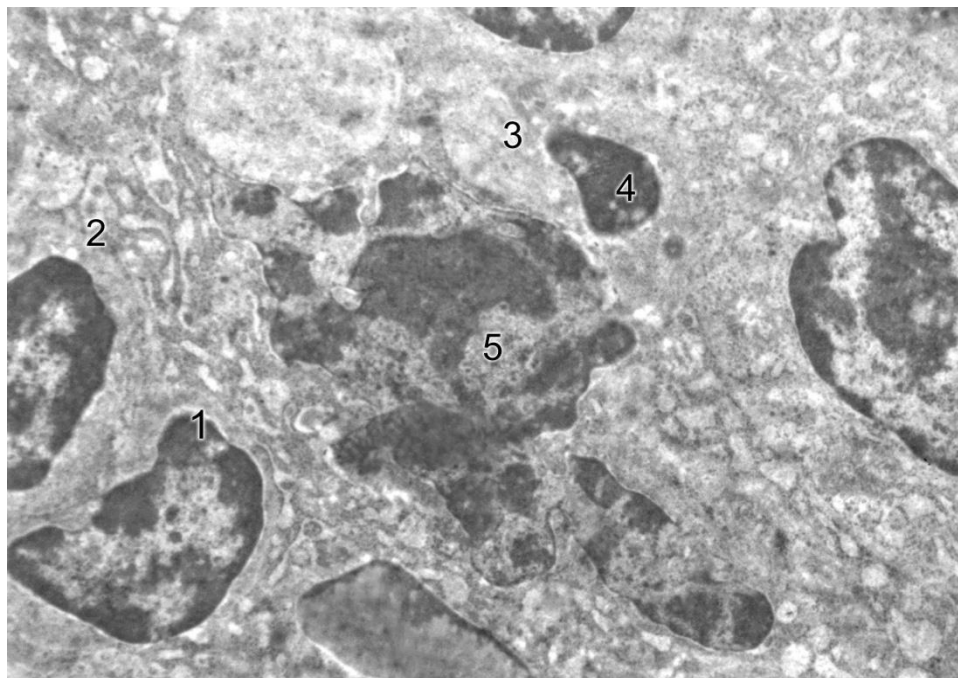
**Рис. 4.21.** Фрагмент білої пульпи селезінки щура (інфузія 0,9 % розчину NaCl) через 7 діб після опіку шкіри: 1 – лімфоцит в просвіті капіляра; 2 – ділянка деструкції базальної мембрани; 3 – набряк ендотеліоцитів. x9000.



**Рис. 4.22.** Фрагмент білої пульпи селезінки щура (інфузія 0,9 % розчину NaCl) через 7 діб після опіку шкіри: 1 – ретикулоцит; 2 – зморщені пікнотичні ядра лімфоцита; 3 – макрофаг; 4 – зморщені пікнотичні ядра плазмоцита. x7000.



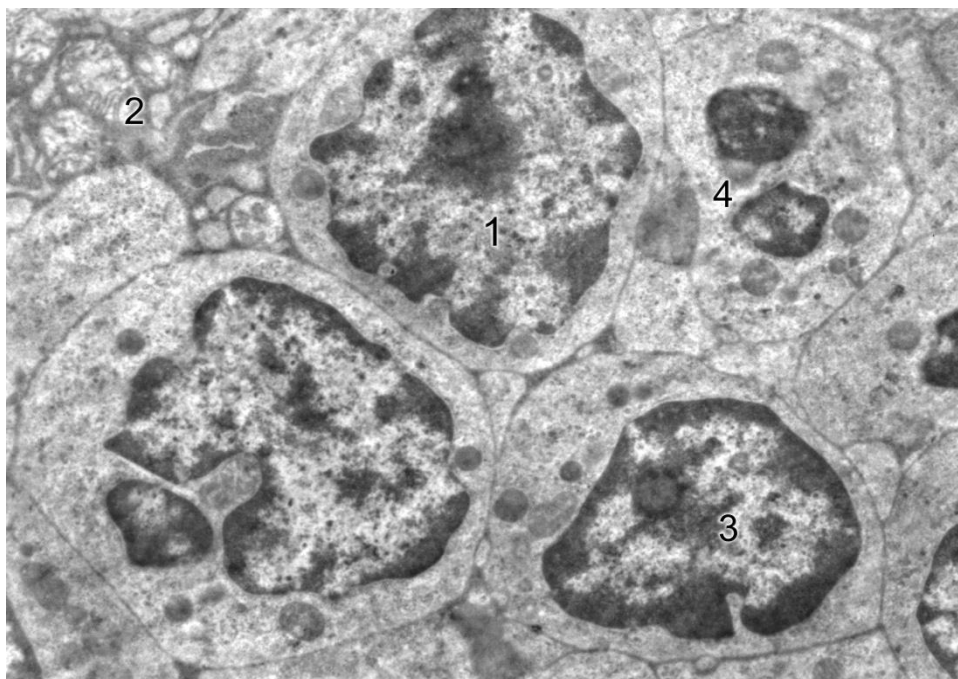
**Рис. 4.23.** Прояви апоптозу в білій пульпі селезінки щура (інфузія 0,9 % розчину NaCl) через 7 діб після опіку шкіри: 1 – деструкція цистерн комплексу Гольджі; 2 – вакуолізація ендоплазматичної сітки плазмоцитів; 3 – зморщені пікнотичні ядра лімфоцитів. x9000.



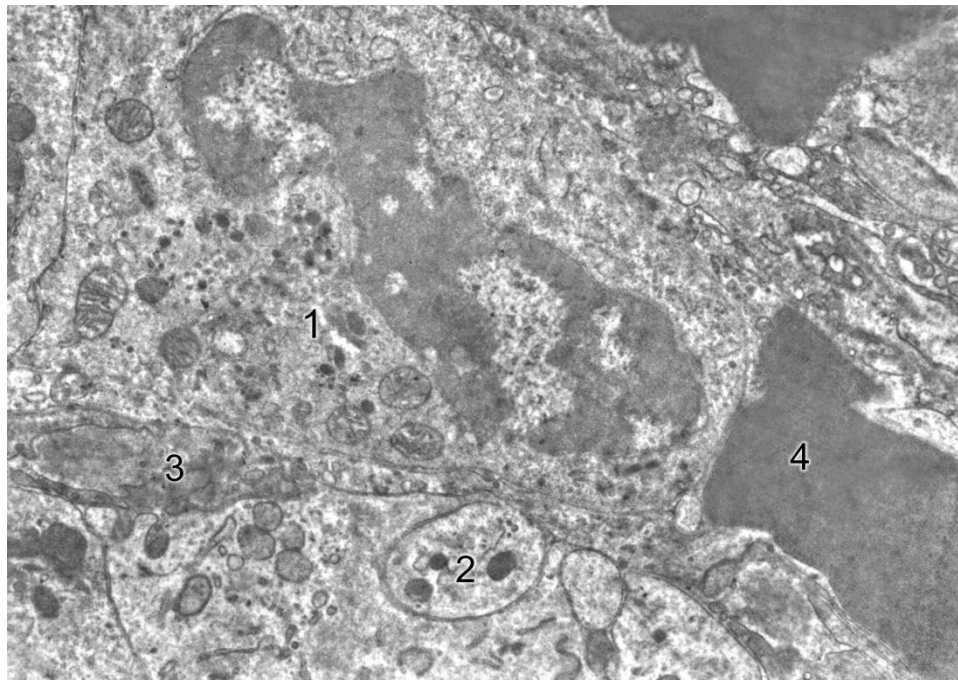
**Рис. 4.24.** Деструкція лімфоцитів та плазмоцитів у білій пульпі селезінки щура (інфузія 0,9 % розчину NaCl) через 7 діб після опіку шкіри: 1 – лімфоцит; 2 – плазмоцит; 3 – електронно прозора цитоплазма; 4 – зморщені пікнотичні ядра. x7000.

*терапії розчином лактопротеїну з сорбітолом у дозі 10 мг на кг маси тіла* структурні зміни строми та паренхіми селезінки, а також розлади гемодинаміки були менше вираженими, ніж у щурів після опіку, яким проводили інфузію 0,9 % розчину NaCl. У гермінативних центрах відмічалася збільшена кількість лімфобластів у порівнянні з попередніми групами. Зміни в плазмоцитах проявлялися у вигляді розширення цистерн шорсткої ендоплазматичної сітки, нагрубання крист мітохондрій, що вказує на їх підвищену функціональну активність.

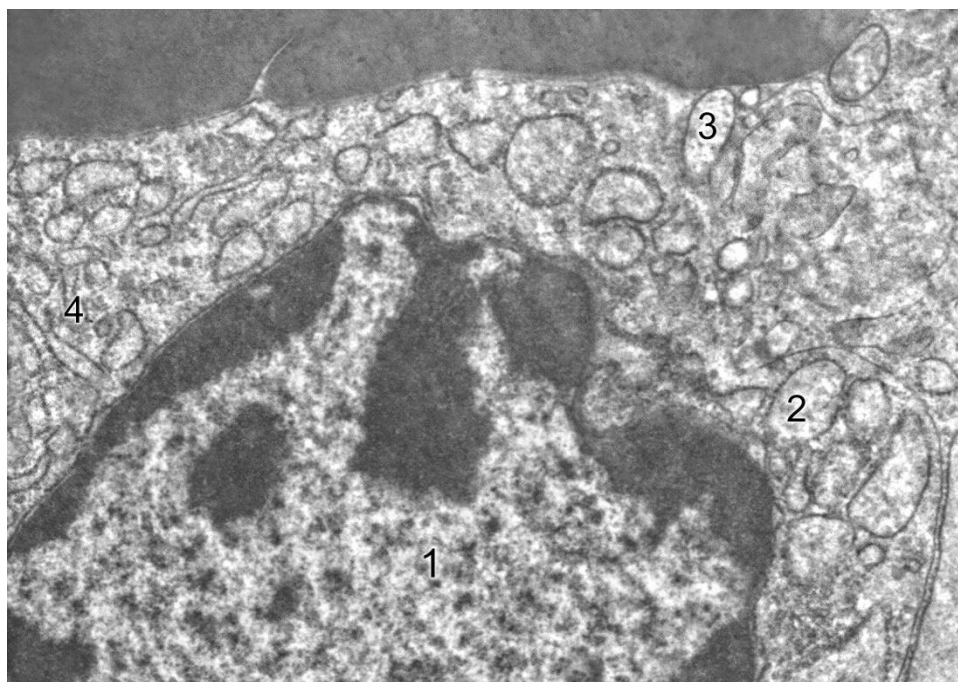
Просвіти синусоїдних капілярів були розширеними і заповнені гемолізованими еритроцитами та лейкоцитами. Цитоплазма ендотеліоцитів утворює численні вирости в просвіт капілярів. У цитоплазмі розташовувались численні піноцитозні везикули. Ядерна оболонка ендотеліоцитів утворювала численні інвагінації. Ці зміни вказують на функціональну активність ендотеліоцитів (рис 4.25-4.27). У червоній пульпі селезінки розташовувались формені елементи крові: еритроцити, тромбоцити, лім-



**Рис. 4.25.** Фрагмент білої пульпи селезінки щура (інфузія лактопротеїну з сорбітолом) через 1 добу після опіку шкіри: 1 – лімфобласт; 2 – ретикулоцит; 3 – лімфоцит; 4 – апоптоз лімфоцита. x9000.



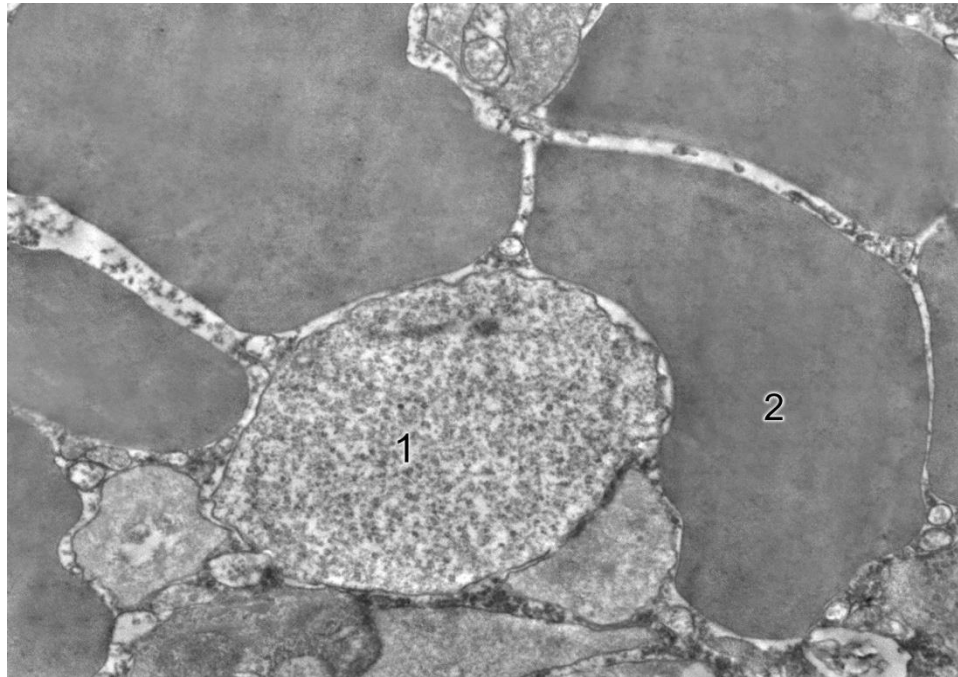
**Рис. 4.26.** Фрагмент білої пульпи селезінки щура (інфузія лактопротеїну з сорбітолом) через 1 добу після опіку шкіри: 1 – макрофаг; 2 – тромбоцити; 3 – ендотеліоцити; 4 – еритроцити. x14000.



**Рис. 4.27.** Фрагмент білої пульпи селезінки щура (інфузія лактопротеїну з сорбітолом) через 1 добу після опіку шкіри: 1 – ядро плазмоцита; 2 – розширені каналці шорсткої ендоплазматичної сітки; 3 – деструкція крист в мітохондріях. x21000.



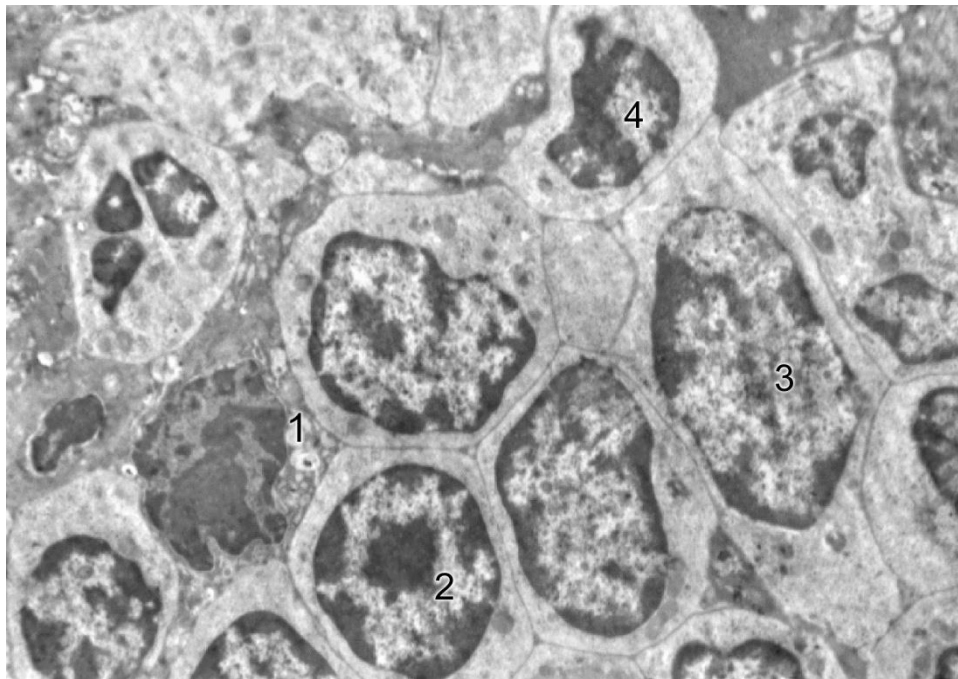
фоцити, плазматичні клітини та макрофагоцити. Більшість лімфоцитів середніх розмірів. Макрофаги великі за розмірами, в них добре розвинена шорстка ендоплазматична сітка та комплекс Гольджі. У цитоплазмі макрофагів розташовувались фрагменти еритроцитів, гранули феритина та великі фагосоми, що вказує на процеси розпаду та утилізації еритроцитів. Цитоплазма ретикулоцитів просвітлена, з ознаками набряку (рис. 4.28).



**Рис. 4.28.** Фрагмент червоної пульпи селезінки щура (інфузія лактопротеїну з сорбітолом) через 1 добу після опіку шкіри: 1 – цитоплазма ретикулоцита; 2 – еритроцити. x14000.

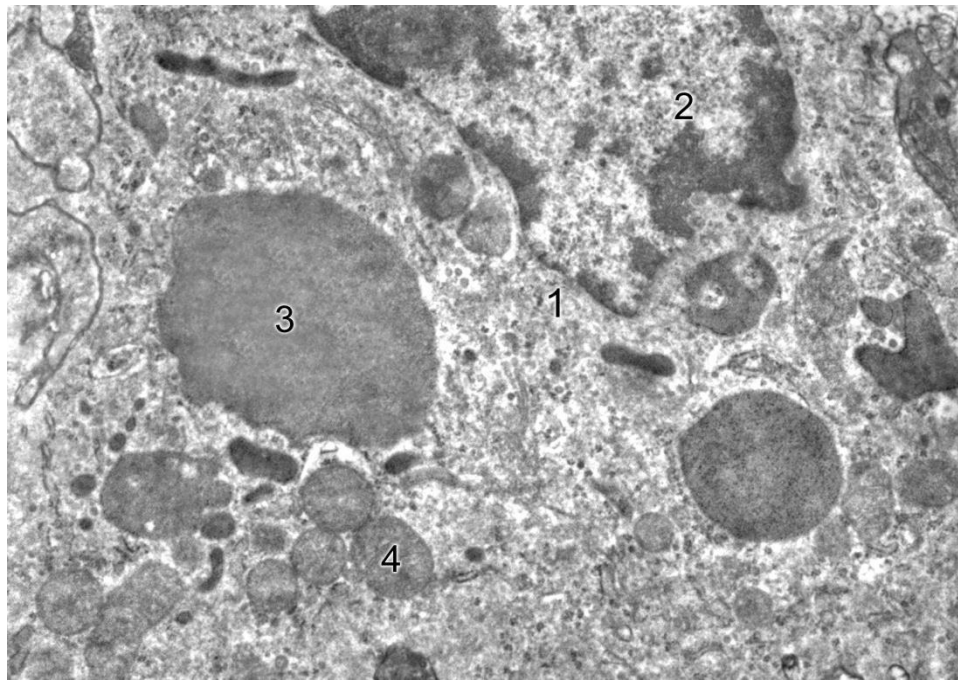
*Через 3 доби після термічної травми шкіри у щурів на тлі інфузійної терапії розчином лактопротеїну з сорбітолом виявлені зміни імунокомпетентних клітин як Т- так і В-залежних зон білої пульпи селезінки. В гермінативних центрах лімфоїдних вузликів селезінки виявляються численні лімфобласти. Це клітини з великим ядром і високим вмістом еухроматина та розширеними ядерно-поровими комплексами. Цитоплазма лімфобластів містила численні вільні рибосоми та полісоми, а також велику кількість мітохондрій, розташованих у перинуклеарній зоні. На периферії гермінативних центрів лімфоїдних вузликів виявлялися вогнища з 3-5 плазм-*

моцитів на різних стадіях диференціювання. Вони мали контакти з лімфоцитами та макрофагами. У всіх структурних зонах білої пульпи виявлялися макрофаги, в цитоплазмі яких розташовані численні лізосоми та гетерофагосоми, що вказує на їх підвищену функціональну активність. У багатьох полях зору в центрі гермінативних зон лімфоїдних вузликів розташовувались клітини з численними фігурами мітозу, що також вказує на підвищене утворення В-лімфоцитів (рис. 4.29-4.30).



**Рис. 4.29.** Фрагмент білої пульпи селезінки щура (інфузія лактопротеїну з сорбітолом) через 3 доби після опіку шкіри: 1 – ретикулоцит; 2 – лімфобласти; 3 – лімфоцити з темними ядрами; 4 – апоптоз лімфоцита. x5000.

У червоній пульпі виявлялися макрофагально-лімфоцитарні групи клітин. На поверхні макрофагів відмічалися численні відростки плазмолемми, які контактували з лімфоцитами. У цитоплазмі макрофагів розміщувались численні лізосоми та фагосоми. У лімфоїдних вузликах селезінки й в червоній пульпі збільшена кількість плазмоцитів. Однак, на відміну від групи щурів після опіку шкіри, яким проводили інфузію 0,9 % розчину NaCl, плазмоцити з деструктивними змінами в цитоплазмі та ядрах виявлялися рідко. Просвіти синусоїдних судин селезінки були розширеними,

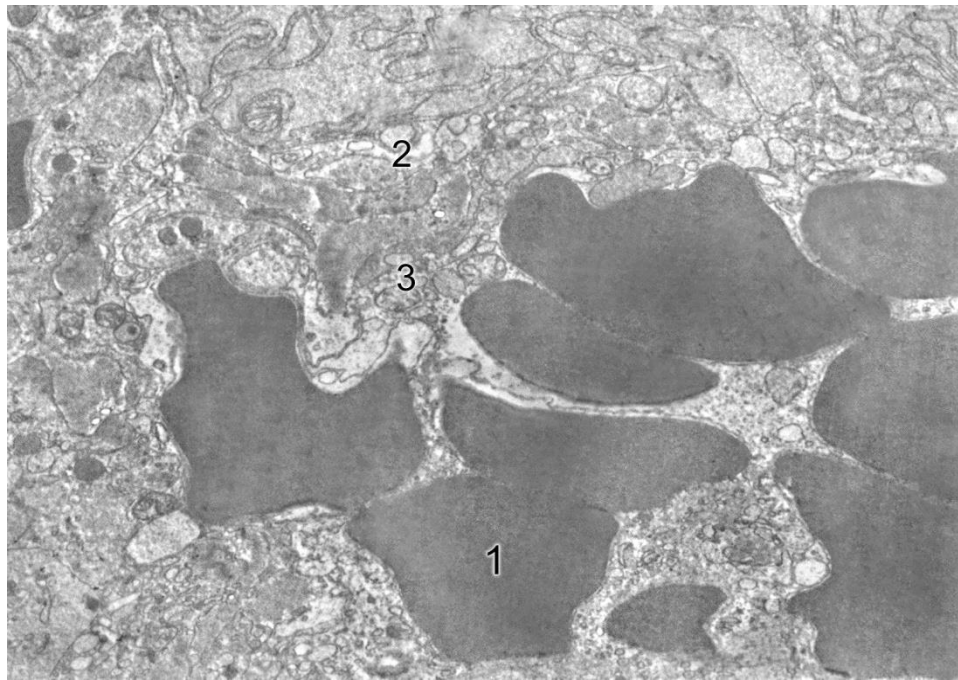


**Рис. 4.30.** Фрагмент білої пульпи селезінки щура (інфузія лактопротеїну з сорбітолом) через 3 доби після опіку шкіри: 1 – цитоплазма макрофага; 2 – ядро макрофага; 3 – фагосоми; 4 – мітохондрії.  $\times 14000$ .

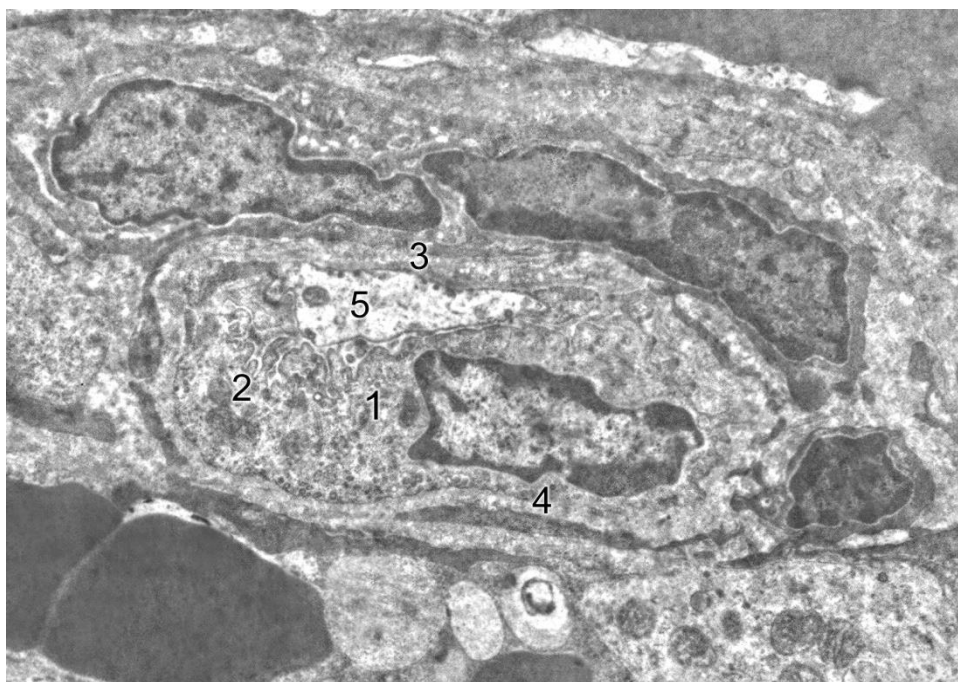
заповнені гемолізованими еритроцитами та деструктивно зміненими лейкоцитами. Цитоплазма ендотеліоцитів просвітлена, з ознаками набряку, утворювала численні вирости в просвіт капілярів. У цитоплазмі розташовувались численні піноцитозні везикули. Ядерна оболонка утворювала численні інвагінації. Ядра ендотеліоцитів нормохромні (рис. 4.31-4.32).

*Через 7 діб після термічної травми шкіри у щурів на тлі інфузійної терапії розчином лактопротеїну з сорбітолом деструктивні зміни субклітинних структур були менше виражені, ніж у щурів яким на фоні опіку шкіри проводили інфузію 0,9 % розчину NaCl. Так в більшій частині Т- та В-лімфоцитів мітохондрії були просвітленими з ознаками нагрубання, однак із незруйнованими в них кристами. У гермінативних центрах часто виявлялися фігури мітозу. Ядра лімфоцитів, що розташовані в гермінативних центрах – були сферичними, із рівномірно розділеним хроматином в них. Еухроматин розташовувався переважно в центрі, а гетерохроматин – на периферії у вигляді грубих брилок. У цитоплазмі навколо ядер розташо-*





**Рис. 4.31.** Фрагмент червоної пульпи селезінки щура (інфузія лактопротеїну з сорбітолом) через 3 доби після опіку шкіри: 1 – еритроцити; 2 – макрофаг; 3 – деструктуровані кристи в мітохондріях. x5000.

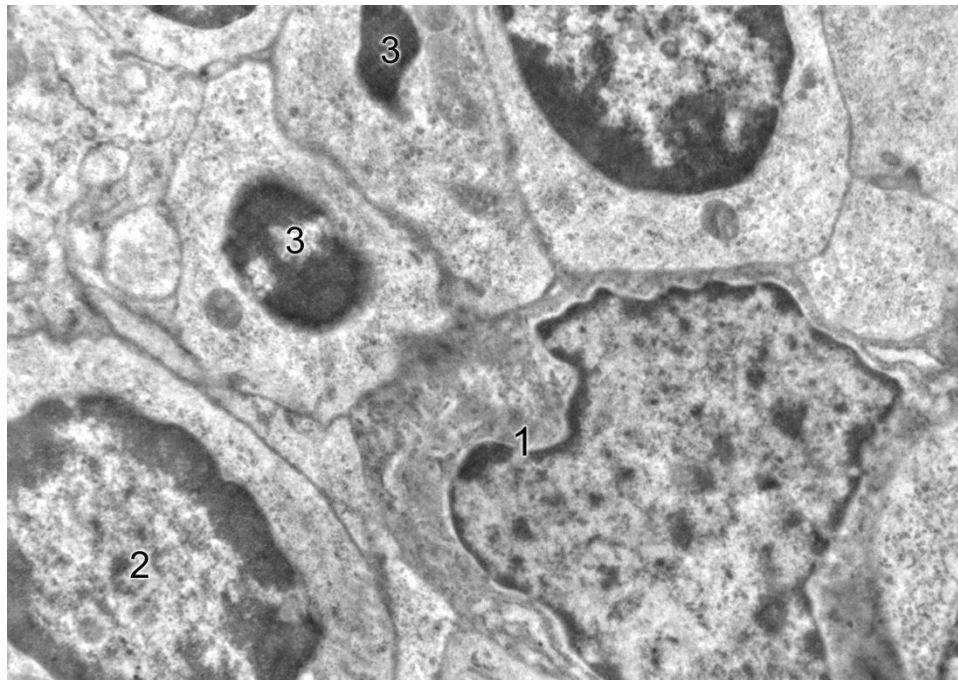


**Рис. 4.32.** Кровоносний капіляр у червоній пульпі селезінки щура (інфузія лактопротеїну з сорбітолом) через 3 доби після опіку шкіри: 1 – ядротримуюча зона ендотеліоцита; 2 – зона органел; 3 – периферійна зона; 4 – навколо контактна зона; 5 – просвіт капіляра. x7000.

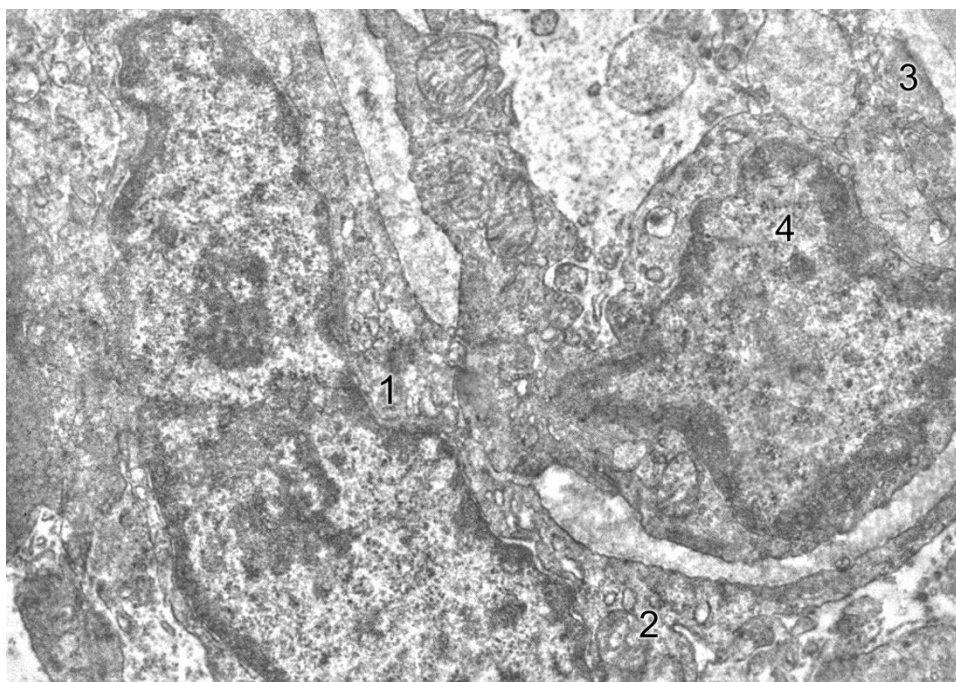
увались каналці шорсткої ендоплазматичної сітки, багато вільних рибосом, а також помірно розвинені цистерни, пухирці та вакуолі комплексу Гольджі. Виявлялися також плазматичні клітини із добре розвиненими каналцями шорсткої ендоплазматичної сітки. У періартеріальній зоні виявлялися світлі та темні лейкоцити, а також інтердигітуючі клітини. Ядра лімфоцитів овальної форми, еухроматин в них розташовувався в центрі, тоді як брилки конденсованого хроматину – під каріолемою. Цитоплазма вміщувала незначну кількість органел. Канальці шорсткої ендоплазматичної сітки розташовувались в навколоядерній зоні цитоплазми. Мітохондрії містили світлий матрикс. Комплекс Гольджі мав розширені цистерни, пухирці та вакуолі. У періартеріальній зоні селезінки розташовувались гемокapіляри синусоїдного типу.

Збільшена кількість плазмоцитів вказує на трансформацію лімфоцитів в плазмоцити. Кількість макрофагів теж збільшена, їх фагоцитарна активність наростала і була підтверджена численними фагосомами в цитоплазмі, а також інвагінаціями плазмолеми, які прикріплені до еритроцитів. На периферії лімфоїдних вузликів розташовувались клітини з електронно-прозорою цитоплазмою та пікнотичними зморщеними ядрами. Часто виявлялися вогнища апоптозно змінених лімфоцитів та плазмоцитів (рис. 4.33-4.35).

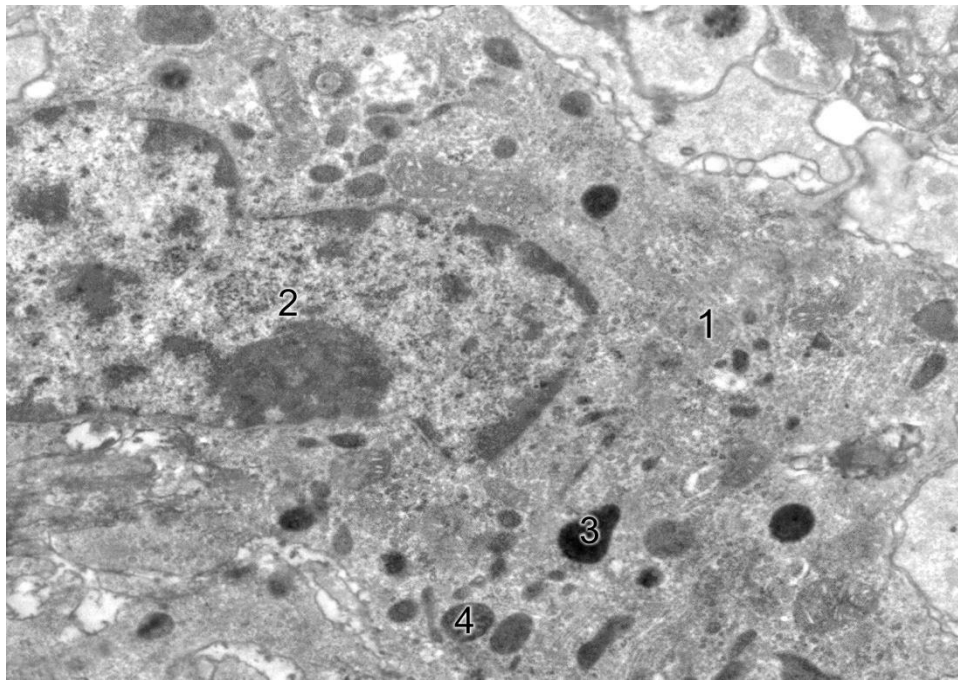
У просвітах синусоїдних капілярів в білій пульпі були розташовані численні лейкоцити. Цитоплазма ендотеліоцитів в їх стінках просвітлена, з ознаками набряку, утворювала численні вирости в просвіт. У цитоплазмі розташовувались численні піноцитозні везикули. Ядерна оболонка утворює численні інвагінації. Базальна мембрана однорідна, місцями розпушена. Ретикулоцити в білій і червоній пульпі селезінки за будовою подібні до таких у щурів без опіку шкіри, яким проводили інфузію розчину лактопротеїну з сорбітолом. Деструктивних змін в структурі цитоплазми та ядер ретикулоцитів не було виявлено (рис. 4.36-4.37).



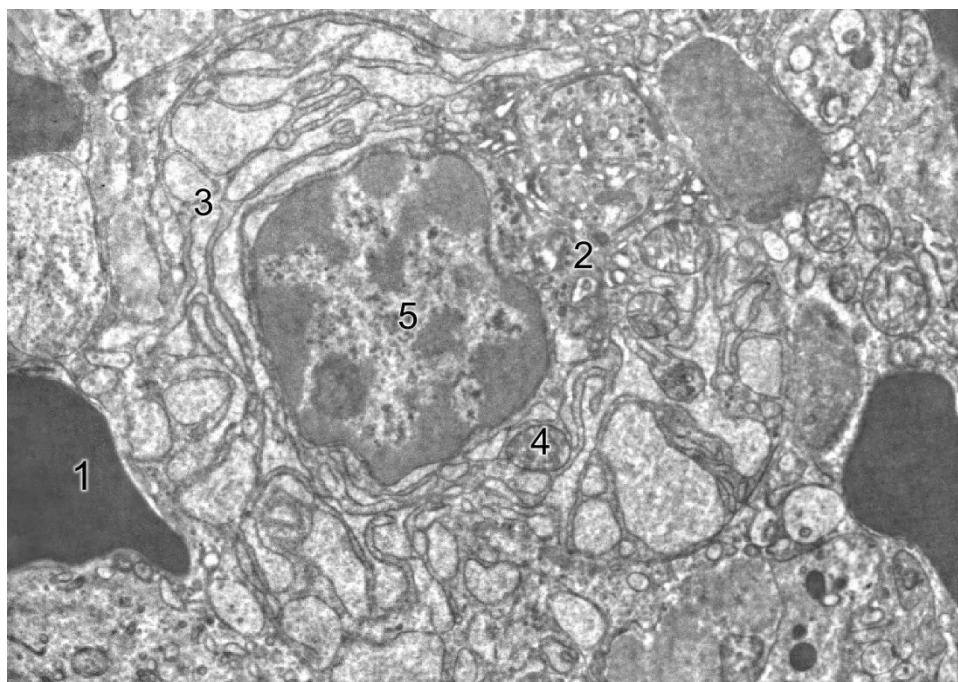
**Рис 4.33.** Фрагмент білої пульпи селезінки щура (інфузія лактопротеїну з сорбітолом) через 7 діб після опіку шкіри: 1 – ретикулярна клітина; 2 – лімфоцит; 3 – апоптозно змінені ядра в лімфоцитах. x9000.



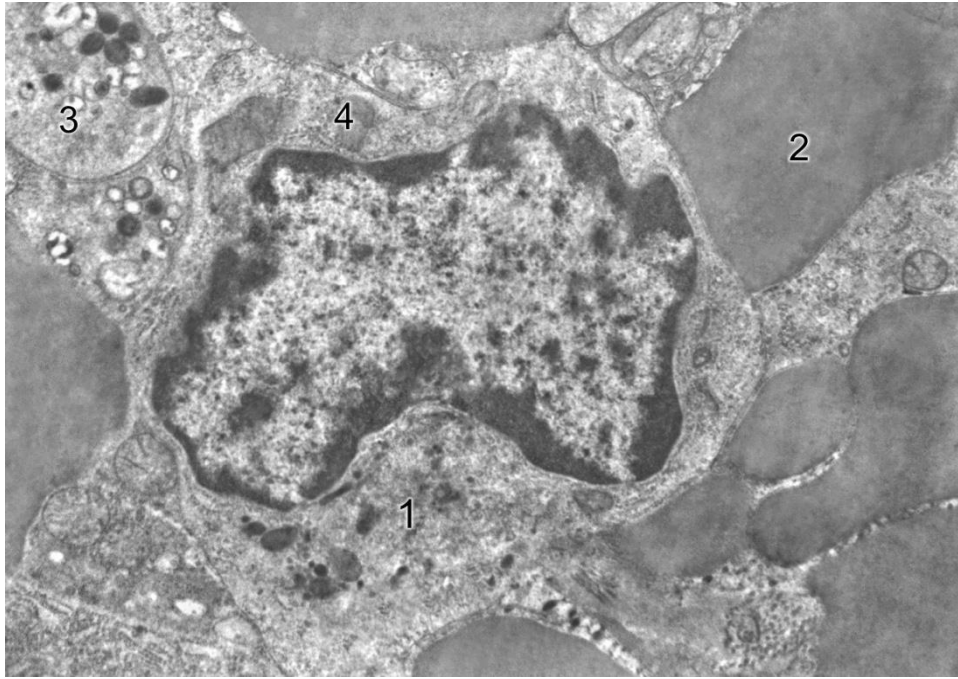
**Рис. 4.34.** Кровоносний капіляр у білій пульпі селезінки щура (інфузія лактопротеїну з сорбітолом) через 7 діб після опіку шкіри: 1 – ядроутримуюча зона ендотеліоцита; 2 – зона органел; 3 – периферійна зона; 4 – лімфоцит в просвіті капіляра. x19000.



**Рис. 4.35.** Макрофаг у білій пульпі селезінки щура (інфузія лактопротеїну з сорбітолом) через 7 діб після опіку шкіри: 1 – цитоплазма макрофага; 2 – ядро; 3 – первинні лізосоми; 4 – мітохондрії. x14000.



**Рис. 4.36.** Фрагмент червоної пульпи селезінки щура (інфузія лактопротеїну з сорбітолом) через 7 діб після опіку шкіри: 1 – еритроцит; 2 – плазмоцит; 3 – розширені каналці шорсткого ендоплазматичного ретикулума; 4 – мітохондрії; 5 – ядро. x14000.



**Рис. 4.37.** Фрагмент червоної пульпи селезінки щура (інфузія лактопротеїну з сорбітолом) через 7 діб після опіку шкіри: 1 –ретiculoцит; 2 – еритроцити; 3 – тромбоцит; 4 – мітохондрії. x9000.

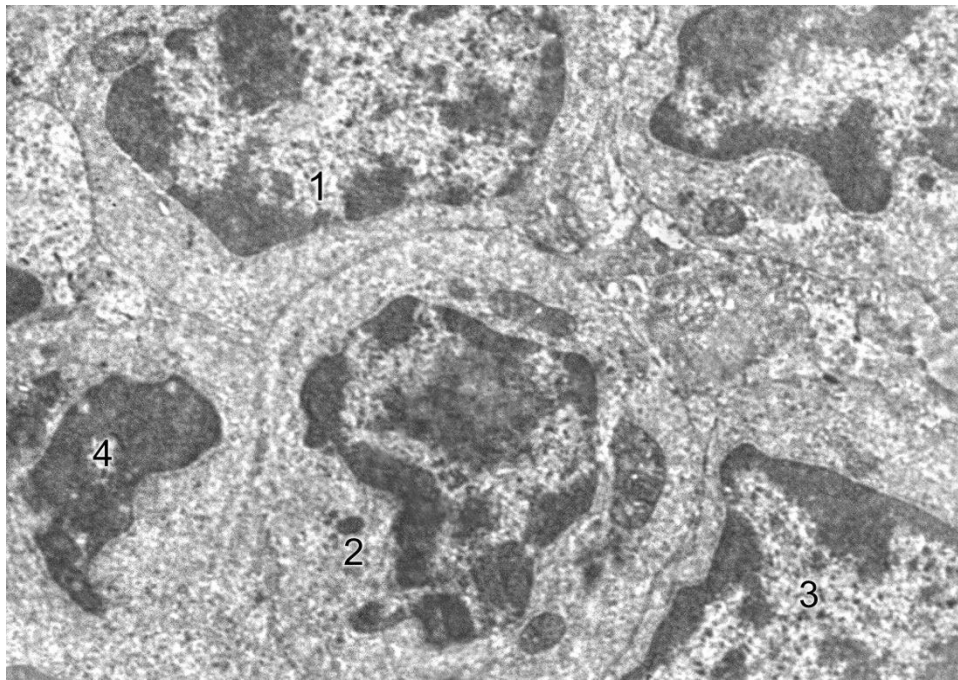
При ультраструктурному дослідженні *через 1 добу у щурів, яким після опіку шкіри проводили інфузію HAES-LX-5% у дозі 10 мл на кг маси тіла, зміни у червоній пульпі, в лімфоїдних вузликах, у структурі кровоносних капілярів селезінки подібні до таких у щурів, яким після термічної травми шкіри проводили інфузійну терапію розчином лактопротеїну з сорбітолом і менше виражені, ніж у щурів, яким після термічної травми шкіри проводили інфузійну терапію 0,9 % розчином NaCl у дозі 10 мл на кг маси тіла.*

Біла пульпа представлена лімфоїдними вузликами строму яких утворюють ретикулярні клітини, а паренхіму – лімфоцити, макрофаги, дендритні клітини. У гермінативних центрах кількість лімфобластів була більшою у порівнянні з такою у щурів, яким *після термічної травми шкіри проводили інфузійну терапію 0,9 % розчином NaCl у дозі 10 мл на кг маси тіла.* Ядра лімфоцитів, що були розташовані в гермінативних центрах сферичної форми. Хроматин у них рівномірно розділений. Еухроматин ро-

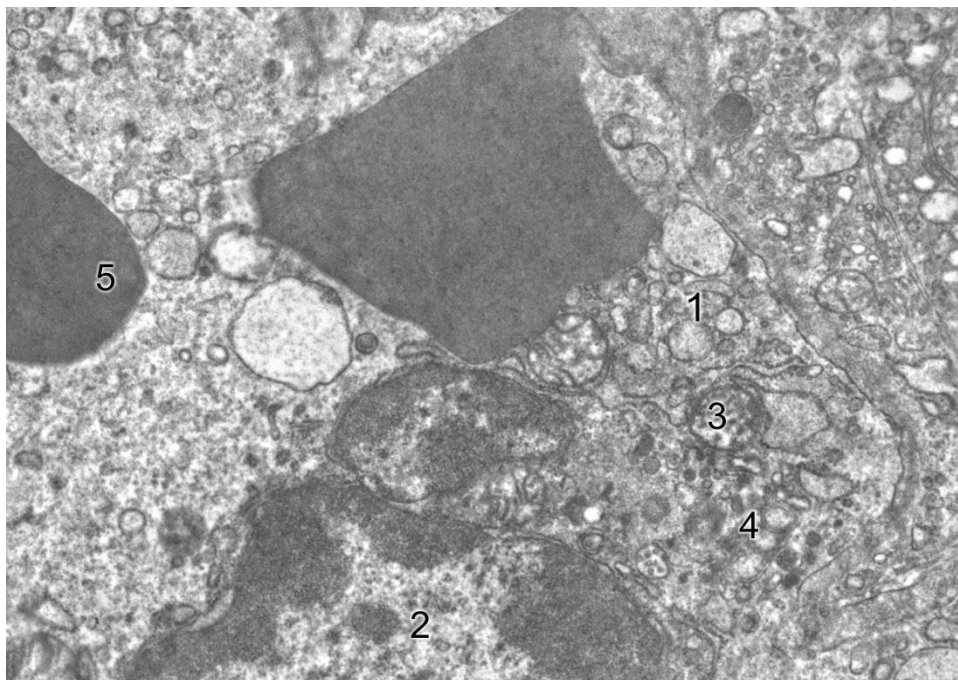
зташовувався переважно в центрі, а гетерохроматин – на периферії, у вигляді грубих брилок. У цитоплазмі навколо ядер розташовувались канальці шорсткої ендоплазматичної сітки, багато вільних рибосом, а також помірно розвинуті цистерни, пухирці та комплекс Гольджі. У мантийній зоні лімфоїдних вузликів білої пульпи селезінки були розташовані численні макрофаги, ретикулярні клітини, малі темні лімфоцити. Ядра макрофагів – великі, світлі. Цитолема макрофагів утворювала численні інвагінації. У цитоплазмі – добре розвинені мітохондрії, комплекс Гольджі, численні лізосоми та фагосоми. У крайовій зоні лімфоїдних вузликів селезінки розташовувались середні лімфоцити, які містили великі ядра й тонкий обідок цитоплазми. Виявлялися темні та світлі лімфоцити. У світлих лімфоцитах ядра великі, каріолема утворювала численні інвагінації, цитоплазма утримувала численні лізосоми. Макрофаги мали довгі відростки, в інвагінаціях яких розташовувались лейкоцити. У цитоплазмі макрофагів розташовувались численні лізосоми, фагосоми. У крайовій зоні також виявлялися плазматичні клітини із добре розвиненими канальцями шорсткої ендоплазматичної сітки. У періартеріальній зоні виявлялися світлі та темні лейкоцити, а також інтердигітуючі клітини (рис. 4.38-4.39).

У червоній пульпі селезінки розташовувались формені елементи крові: еритроцити, тромбоцити, лімфоцити, плазматичні клітини, а також макрофаги. Більшість лімфоцитів середніх розмірів. Макрофаги були великі за розмірами із добре розвиненою шорсткою ендоплазматичною сіткою та комплексом Гольджі. У цитоплазмі макрофагів розташовувались фрагменти еритроцитів, виявлялися гранули феритина та великі фагосоми. Ці особливості вказують на підвищену функційну активність макрофагів. Корпорації макрофагів, лімфоцитів та плазмоцитів виявлялися частіше, ніж у тварин, яким *проводили інфузійну терапію HAES-LX-5%* у дозі 10 мл на кг маси тіла без опіку шкіри. Просвіти синусоїдних судин селезінки були розширеними і заповненими гемолізованими еритроцитами та деструктивно зміненими лейкоцитами. У синусоїдних судинах, що розташо-





**Рис. 4.38.** Гермінативний центр білої пульпи селезінки щура (інфузія НАЕС-LX-5%) через 1 добу після опіку шкіри: 1 – ретикулоцит; 2 – лімфо-бласти; 3 – лімфоцити з темними ядрами; 4 – апоптоз лімфоцита. x9000.

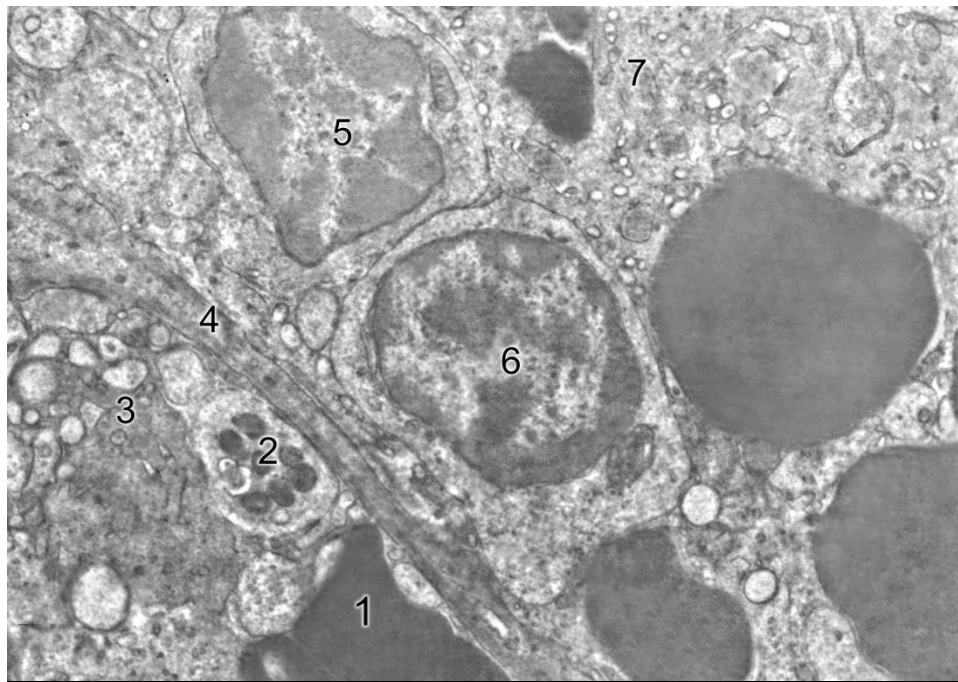


**Рис. 4.39.** Фрагмент білої пульпи селезінки щура (інфузія НАЕС-LX-5%) через 1 добу після опіку шкіри: 1 – фрагмент цитоплазми макрофага; 2 – ядро; 3 – мітохондрії; 4 – лізосоми; 5 – фагосоми. x9000.

вані в червоній пульпі селезінки, ендо-теліоцити утворювали суцільний



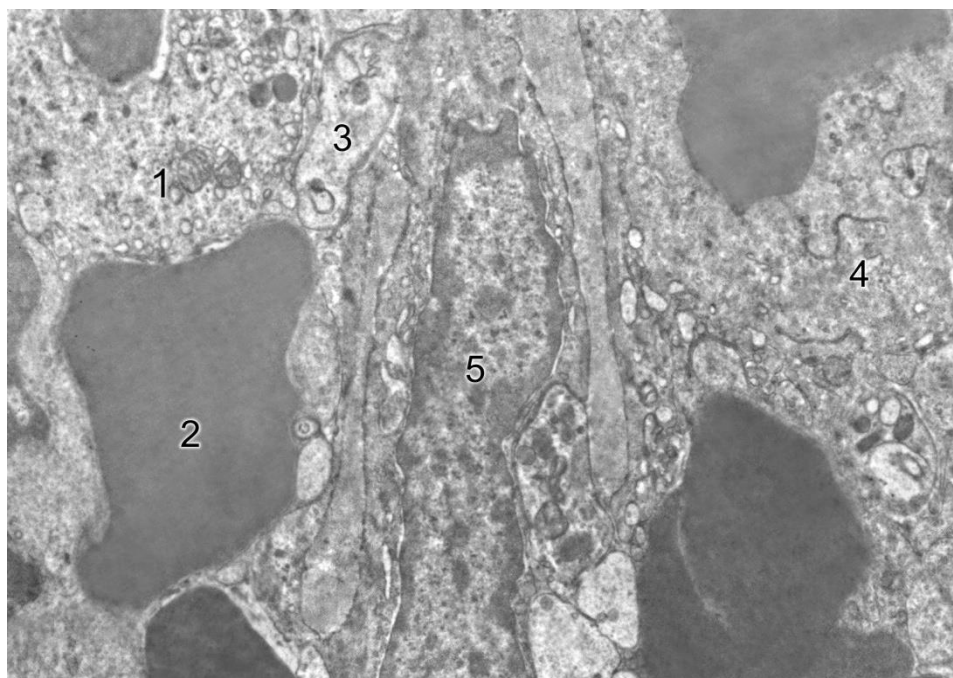
пласт клітин. Цитоплазма ендотеліоцитів була просвітленою, з ознаками набряку, утворювала численні вирости в просвіт капілярів. У цитоплазмі розташовані численні піноцитозні везикули. Ядра в ендотеліоцитах нормохромні, мали структуру подібну до такої у щурів яким *після термічної травми шкіри проводили інфузійну терапію розчином лактопротеїну з сорбітолом*. Ядерна оболонка утворювала численні інвагінації. Базальна мембрана, яка покривала поверхню ендотеліальних клітин і відділяла ендотеліоцити від клітин строми, була несущільною і містила вікна. Вона складалася з гомогенного матриксу, який мав вигляд пластівцевоподібного матеріалу, і фібрилярних структур, які пронизують матрикс (див. рис 4.39, рис. 4.40).



**Рис. 4.40.** Корпорації макрофагів, лімфоцитів та плазмоцитів в червоній пульпі селезінки щура (інфузія НАЕС-LX-5%) через 1 добу після опіку шкіри: 1 – еритроцит; 2 – тромбоцити; 3 – макрофаг; 4 – ендотеліоцит стінки синусоїдної судини; 5 – ретикулоцит; 6 – лімфоцит; 7 – плазмоцит.  $\times 9000$ .

*Через 3 доби після опіку шкіри у щурів, яким проводили інфузію розчину НАЕС-LX-5% були виявлені зміни імунокомпетентних клітин як Т- так і В-залежних зон білої пульпи селезінки. У гермінативних центрах лімфоїд-*

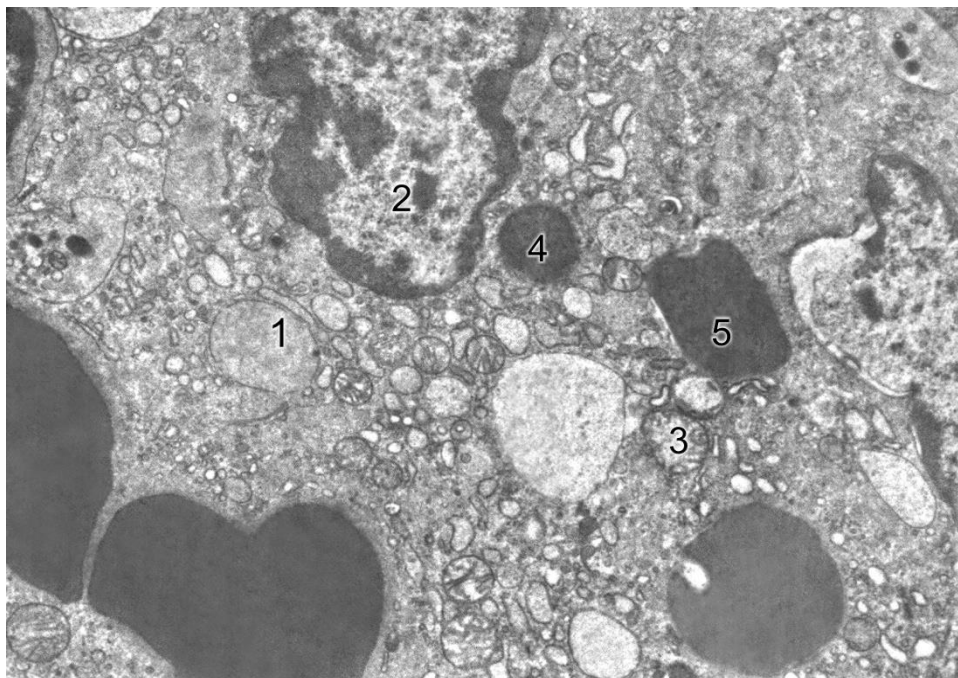
них вузликів селезінки виявлялися численні лімфобласти. У багатьох полях зору в центрі гермінативних зон лімфоїдних вузликів розташовувались клітини з чисельними фігурами мітозу, що вказує на підвищене утворення В-лімфоцитів. На периферії гермінативних центрів лімфоїдних вузликів виявлялися вогнища з 3-5 плазмоцитів на різних стадіях диференціювання. Вони мали контакти з лімфоцитами та макрофагами. У всіх структурних зонах білої пульпи виявлялися макрофаги, в цитоплазмі яких розташовані численні лізосоми та гетерофагосоми, що вказує на їх підвищену функціональну активність. У червоній пульпі виявлялися макрофагально-лімфоцитарні групи клітин. У цитоплазмі макрофагів розміщувались численні лізосоми та фагосоми. У лімфоїдних вузликах селезінки і в червоній пульпі була виявлена збільшена кількість плазмоцитів. Однак на відміну від показників групи щурів після опіку шкіри, яким проводили інфузію 0,9 % розчину NaCl, плазмоцити з деструктивними змінами в цитоплазмі та ядрах виявлялися рідко (рис. 4.41-4.45).



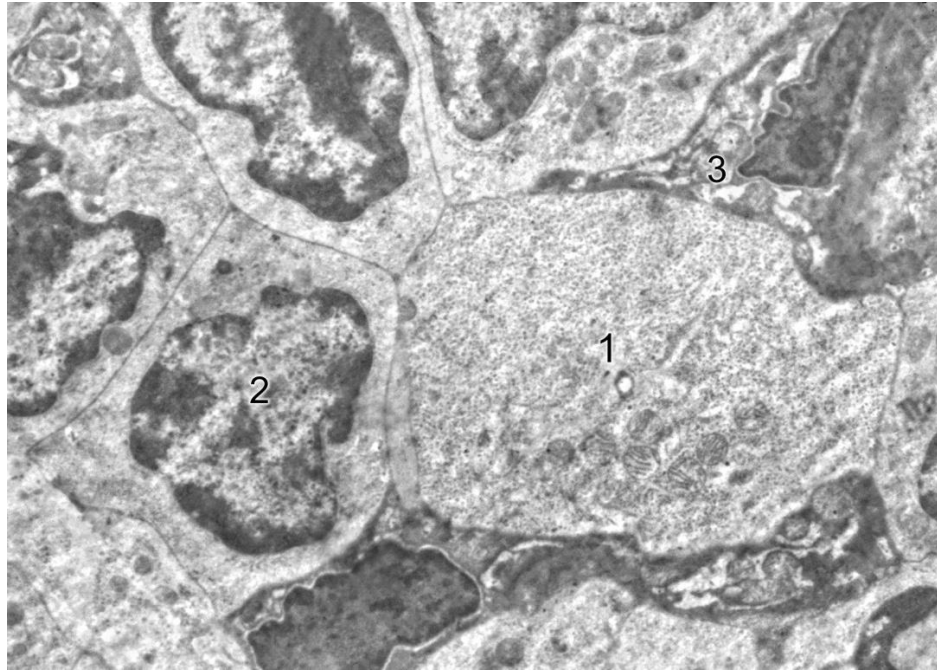
**Рис. 4.41.** Фрагмент червоної пульпи селезінки щура (інфузія НАЕС-LX-5%) через 3 доби після опіку шкіри: 1 – просвіт кровоносного капіляра; 2 – еритроцити; 3 – тромбоцити; 4 – цитоплазма макрофага; 5 – ретикулоцит. x9000.



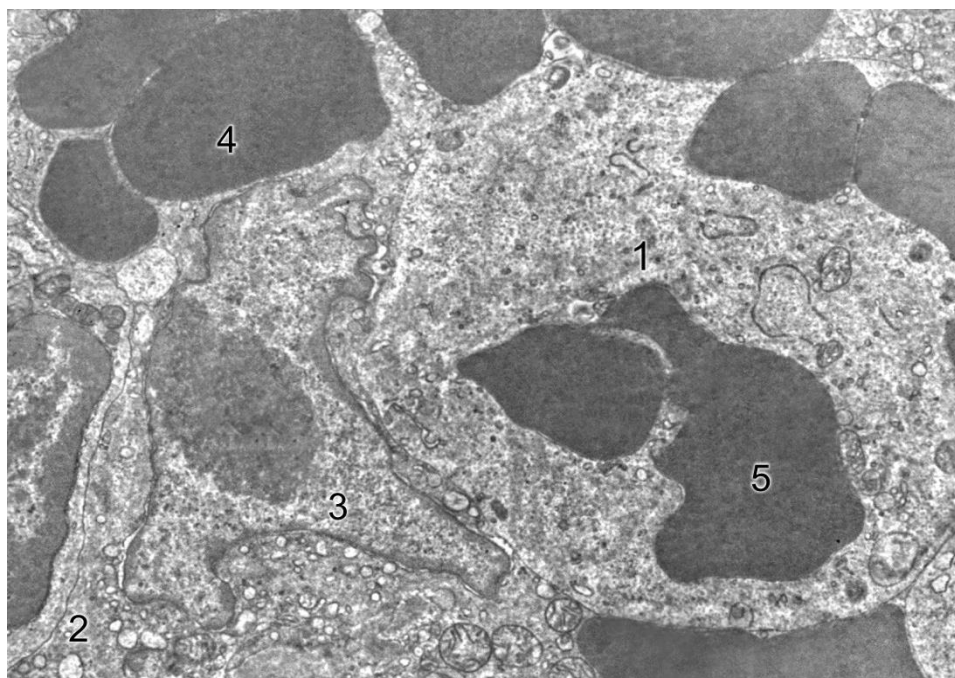
**Рис. 4.42.** Функціонально активний плазмоцит білої пульпи селезінки щура (інфузія НАЕС-LX-5%) через 3 доби після опіку шкіри: 1 – цитоплазма плазмоцита; 2 – ядро; 3 – розширені каналці гранулярної ендоплазматичної сітки; 4 – мітохондрії. x21000.



**Рис. 4.43.** Функціонально активний макрофаг білої пульпи селезінки щура (інфузія НАЕС-LX-5%) через 3 доби після опіку шкіри: 1 – цитоплазма макрофага; 2 – ядро; 3 – мітохондрії; 4 – лізосоми; 5 – фагосоми. x21000.

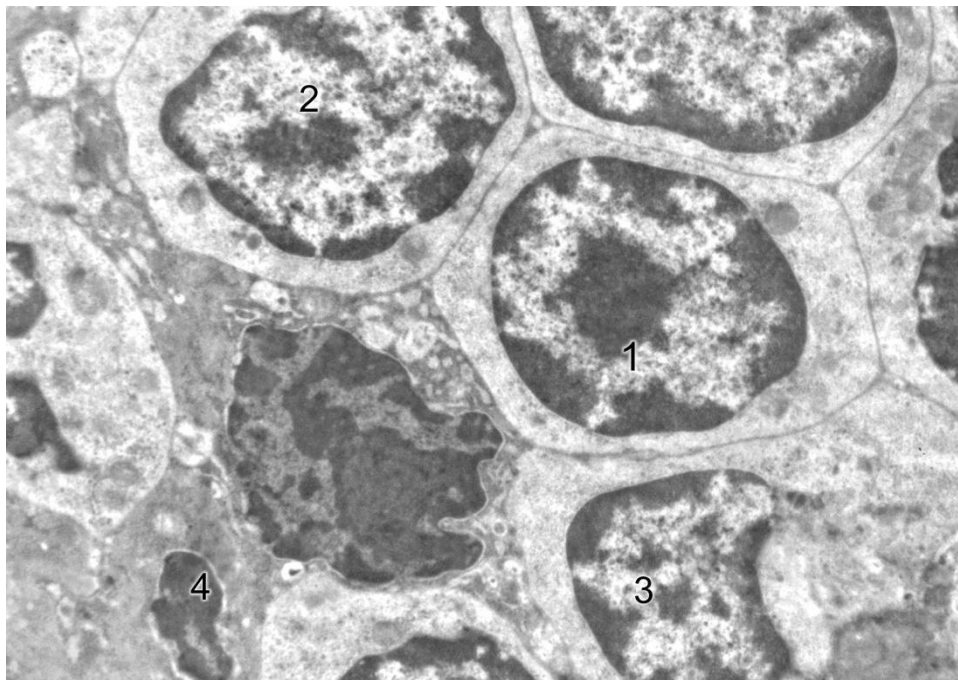


**Рис. 4.44.** Фрагмент білої пульпи селезінки щура (інфузія НАЕС-LX-5%) через 3 доби після опіку шкіри: 1 – ретикулоцит; 2 – в-ліфоцити; 3 – цитоплазма макрофага. x5000.



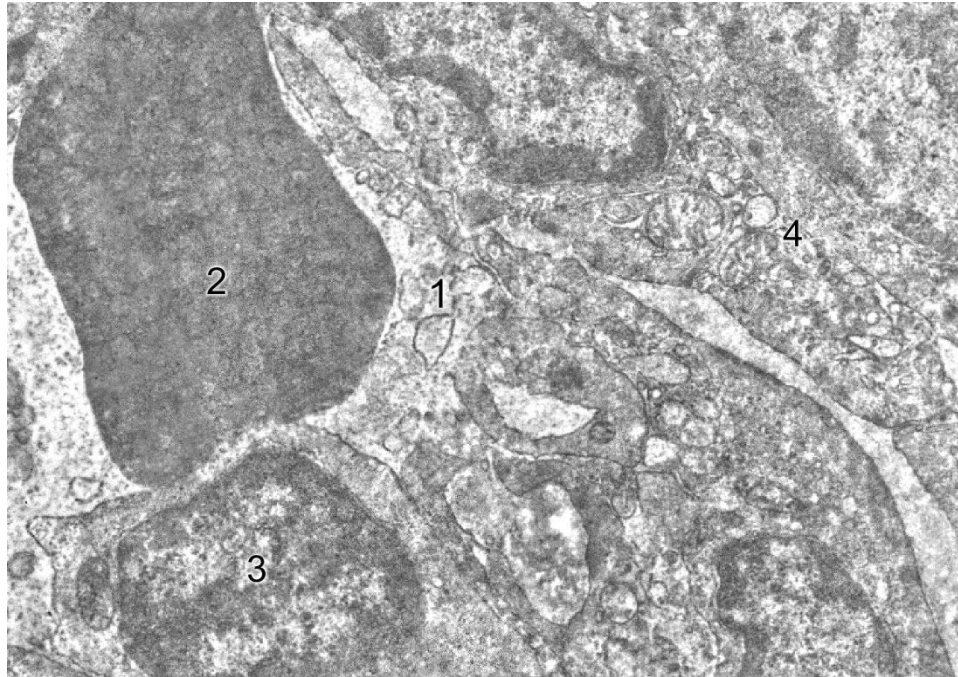
**Рис. 4.45.** Кровоносний капіляр у червоній пульпі селезінки щура (інфузія НАЕС-LX-5%) через 3 доби після опіку шкіри: 1 – кровоносний капіляр; 2 – макрофаг; 3 – ретикулоцит; 4 – еритроцити в тяжках більрота; 5 – еритроцити в просвіті синусоїдів. x12000.

Через 7 діб після опікової травми шкіри у щурів яким вводили розчин *HAES-LX-5%* загальний план будови селезінки подібний до такого у тварин без опікової травми шкіри, яким вводили розчин *HAES-LX-5%*. Однак зміни в будові строми та паренхіми більш виражені, ніж у щурів через 3 доби після опіку шкіри при введенні розчину *HAES-LX-5%*. У центрах розмноження серед лімфоцитів з темними ядрами розташовувались лімфоцити зі світлими ядрами, що містили декілька ядерець. Це вказує на активацію синтетичних процесів у цих клітинах. У крайовій зоні лімфоїдних фолікулів розташовувались численні плазмобласти та плазмоцити. Центри розмноження визначалися у всіх фолікулах. Ядра в лімфоцитах нормохромні. Синусоїдні судини селезінки повнокровні, в їх просвітах були наявні численні макрофагоцити, зрілі та незрілі плазматичні клітини. У червоній пульпі розташовувались численні вогнища макрофагоцитів, лімфоцитів, плазмоцитів. У органі відбувалися дистрофічні та деструктивні процеси, однак, вони були виражені менше, ніж у щурів, яким в аналогічний строк після опікової травми шкіри вводили 0,9 % розчин NaCl (рис. 4.46-4.50).

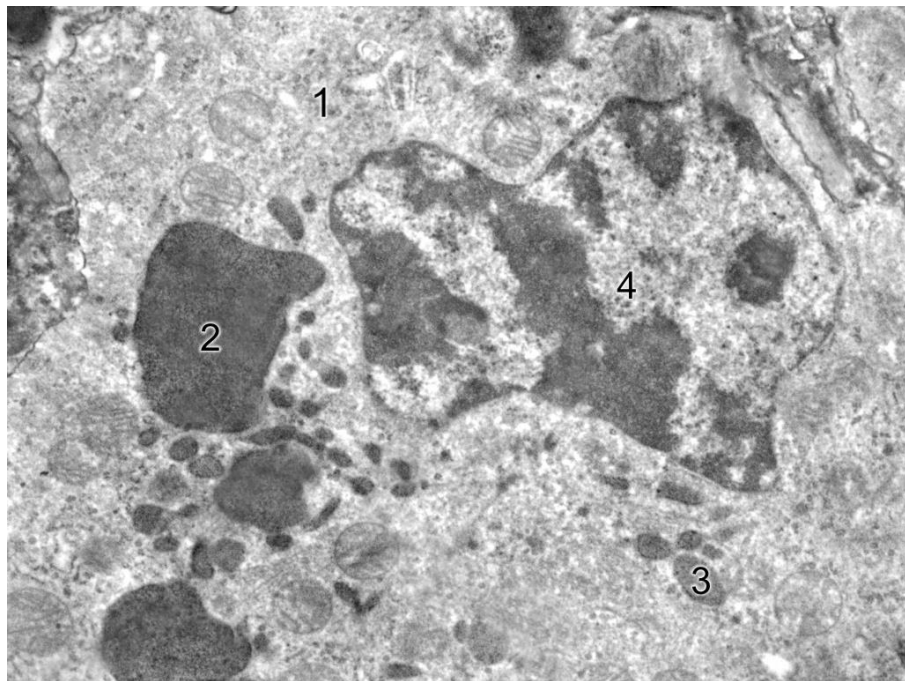


**Рис. 4.46.** Фрагмент білої пульпи селезінки щура (інфузія *HAES-LX-5%*) через 7 діб після опіку шкіри: 1 – плазмобласт ; 2 – лімфобласт; 3 – лімфоцит; 4 – апоптозно змінене ядро лімфоцита. x7000.

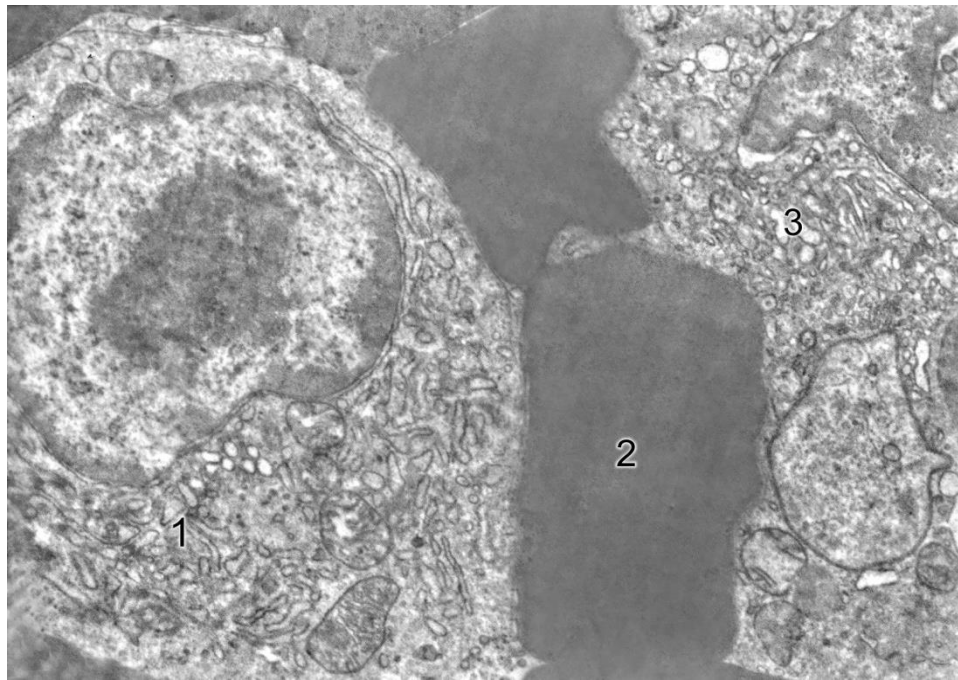




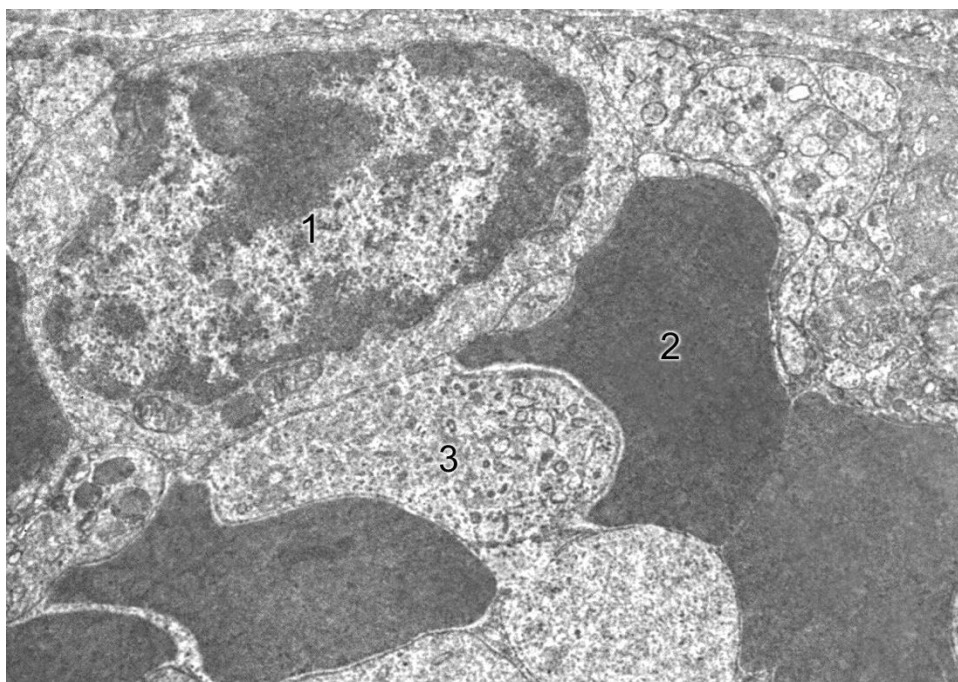
**Рис. 4.47.** Фрагмент білої пульпи селезінки щура (інфузія НАЕС-ЛХ-5%) через 7 діб після опіку шкіри: 1 – ендотеліоцит; 2 – еритроцит; 3 – лімфоцит в просвіті капіляра; 4 – ретикулоцит. х21000.



**Рис. 4.48.** Макрофаг у білій пульпі селезінки щура (інфузія НАЕС-ЛХ-5%) через 7 діб після опіку шкіри: 1 – цитоплазма макрофага; 2 – фрагмент еритроцитів; 3 – мітохондрії 4 – ядро. х7000.



**Рис. 4.49.** Фрагмент червоної пульпи селезінки щура (інфузія НАЕС-LX-5%) через 7 діб після опіку шкіри: 1 – плазмоцит; 2 – еритроцит; 3 – макрофаг. x15000.



**Рис. 4.50.** Фрагмент червоної пульпи селезінки щура (інфузія НАЕС-LX-5%) через 7 діб після опіку шкіри: 1 – лімфоцит; 2 – еритроцит; 3 – тромбоцит. x12000.



Таким чином проведене дослідження показало, що інфузійна терапія 0,9% розчином NaCl, у дозі 10 мл на кг після опіку шкіри не протидіяла розвитку дистрофічних та деструктивних змін клітин строми та паренхіми селезінки, які прогресивно наростали від першої до сьомої доби спостереження. Інфузійна терапія розчину лактопротеїну з сорбітолом у дозі 10 мл на кг після опіку шкіри значно зменшувала дистрофічні та деструктивні зміни клітин строми та паренхіми селезінки. У тварин, які після опікової травми шкіри протягом семи діб отримували розчин HAES-LX-5% встановлені зміни в будові строми та паренхіми були подібними до таких, що спостерігали у щурів після опіку шкіри, яким вводили розчин лактопротеїну з сорбітолом і значно менше виражені, ніж у щурів, яким в аналогічний строк після опікової травми шкіри вводили 0,9 % розчин NaCl. Крім того, ми можемо зробити висновок, що через добу характерна напружена функціональна активність субклітинних структур в макрофагах та плазмоцитах. Через три доби існує тісний кооперативний зв'язок макрофагів лімфоцитів та плазмоцитів. Через сім діб в лімфоїдних вузликах селезінки зберігаються ознаки антигенної стимуляції у вигляді персистенції синусового гістіоцитозу, накопичення макрофагів, плазмоцитів у червоній пульпі селезінки. Також через добу в селезінці відмічаються ознаки функціональної напруги імунокомпетентних клітин та напружена функціональна активність субклітинних структур.

Результати досліджень, які представлені у даному розділі дисертації, відображені нами у трьох статтях у фахових наукових виданнях [54, 136, 137] та тезах міжнародної науково-практичної конференції [139].

**РОЗДІЛ 5**

**КЛІТИННИЙ ЦИКЛ І ФРАГМЕНТАЦІЯ ДНК В КЛІТИНАХ**  
**СЕЛЕЗІНКИ ЩУРІВ ЧЕРЕЗ 1, 3 ТА 7 ДІБ ПІСЛЯ ОПІКУ ШКІРИ ТА**  
**ЗАСТОСУВАННЯ ІНФУЗІЙНИХ РОЗЧИНІВ**

Показники клітинного циклу та фрагментації ДНК клітин селезінки на фоні інфузії 0,9% розчину NaCl та при опіку шкіри із корекцією 0,9% розчином NaCl представлені в таблиці 5.1. Отримані дані вказують на наявність у селезінці *без опікового ураження* значної популяції клітин, що знаходились у фазах G0G1 і G2+M. У синтетичній S-фазі знаходилися близько 5% клітин і лише незначний відсоток клітинних подій був зафіксованим в інтервалі SUB-G0G1, що вказує на існуючу рівновагу між процесами синтезу ДНК і апоптозу. На рисунку 5.1 представлено приклад ДНК-гістограми суспензії ядер клітин селезінки на фоні введення 0,9% розчину NaCl.

*Таблиця 5.1*

**Показники клітинного циклу та фрагментації ДНК клітин селезінки після опікового пошкодження шкіри на фоні введення 0,9% розчину NaCl (M±σ).**

Доба	Групи тварин (n=5)	Показники клітинного циклу					
		G0G1	S	G2+M	IP	BP	SUB-G0G1
1	2	3	4	5	6	7	8
1	0,9% розчин NaCl	74,38± 5,01	5,826± 1,095	19,79± 4,27	25,62± 5,01	0,302± 0,066	4,876± 1,201
	опік + 0,9% розчин NaCl	91,08± 3,01	2,284± 0,753	6,638± 2,308	8,922± 3,007	0,356± 0,077	12,03± 3,27
	p	<b>&lt;0,01</b>	<b>&lt;0,01</b>	<b>&lt;0,01</b>	<b>&lt;0,01</b>	<b>&gt;0,05</b>	<b>&lt;0,01</b>
3	0,9 % розчин NaCl	74,74± 5,34	5,690± 1,193	19,57± 4,35	25,26± 5,34	0,290± 0,035	5,166± 1,374

Продовження табл. 5.1

1	2	3	4	5	6	7	8
3	опік + 0,9% розчин NaCl	85,49± 3,21	5,866± 1,606	8,646± 2,305	14,51± 3,20	0,718± 0,294	19,38± 2,24
	p	<b>&lt;0,05</b>	>0,05	<b>&lt;0,01</b>	<b>&lt;0,05</b>	<b>&lt;0,01</b>	<b>&lt;0,01</b>
	0,9% розчин NaCl	72,45± 3,52	5,484± 1,215	22,06± 2,98	27,55± 3,53	0,252± 0,054	4,850± 1,860
7	опік + 0,9% розчин NaCl	69,74± 2,96	13,17± 2,17	17,09± 1,45	30,26± 2,96	0,774± 0,122	13,18± 3,34
	p	>0,05	<b>&lt;0,01</b>	<b>&lt;0,05</b>	>0,05	<b>&lt;0,01</b>	<b>&lt;0,01</b>
	p <sub>(NaCl)1-3</sub>	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
p <sub>(NaCl)1-7</sub>	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
p <sub>(NaCl)3-7</sub>	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
p <sub>(опік+NaCl)1-3</sub>	<b>&lt;0,01</b>	<b>&lt;0,01</b>	>0,05	<b>&lt;0,01</b>	<b>&lt;0,05</b>	<b>&lt;0,05</b>	<b>&lt;0,05</b>
p <sub>(опік+NaCl)1-7</sub>	<b>&lt;0,01</b>	<b>&lt;0,01</b>	<b>&lt;0,01</b>	<b>&lt;0,01</b>	<b>&lt;0,01</b>	<b>&lt;0,01</b>	>0,05
p <sub>(опік+NaCl)3-7</sub>	<b>&lt;0,01</b>	<b>&lt;0,01</b>	<b>&lt;0,01</b>	<b>&lt;0,01</b>	<b>&lt;0,01</b>	>0,05	<b>&lt;0,01</b>

**Примітки:** тут і в подальшому

1. G0G1 – відсоткове співвідношення клітин фази G0G1 до всіх клітин клітинного циклу (вміст ДНК = 2с);

2. S – відсоткове співвідношення фази синтезу ДНК до всіх клітин клітинного циклу (вміст ДНК > 2с та < 4с);

3. G2+M – відсоткове співвідношення фази G2+M до всіх клітин клітинного циклу (ДНК = 4с);

4. IP – індекс проліферації, що визначається за сумою показників S + G2+M;

5. BP – блок проліферації, який оцінюється по співвідношенню S/(G2+M);

5. SUB-G0G1 – інтервал на ДНК-гістограмах RN1 перед піком G0G1, яка вказує на ядра клітин з вмістом ДНК < 2с;

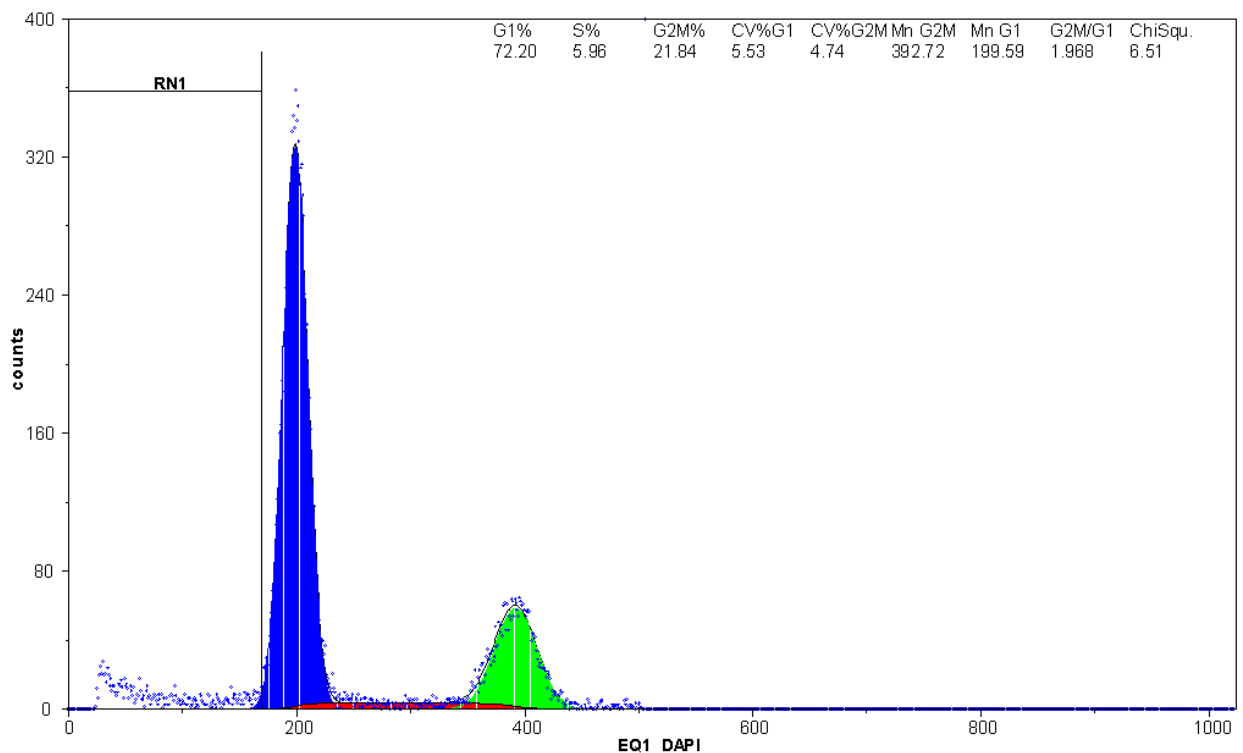
6. p – достовірність відмінностей показників за критерієм Мана-Уїтні між відповідними групами тварин із опіком та без опіку шкіри;

7. p<sub>(...)</sub>1-3 – достовірність відмінностей показників за критерієм Мана-Уїтні між відповідними групи тварин через 1 та 3 доби від початку експе-

рименту;

8.  $p_{(...)}_{1-7}$  – достовірність відмінностей показників за критерієм Манна-Уїтні між відповідними групи тварин через 1 та 7 діб від початку експерименту;

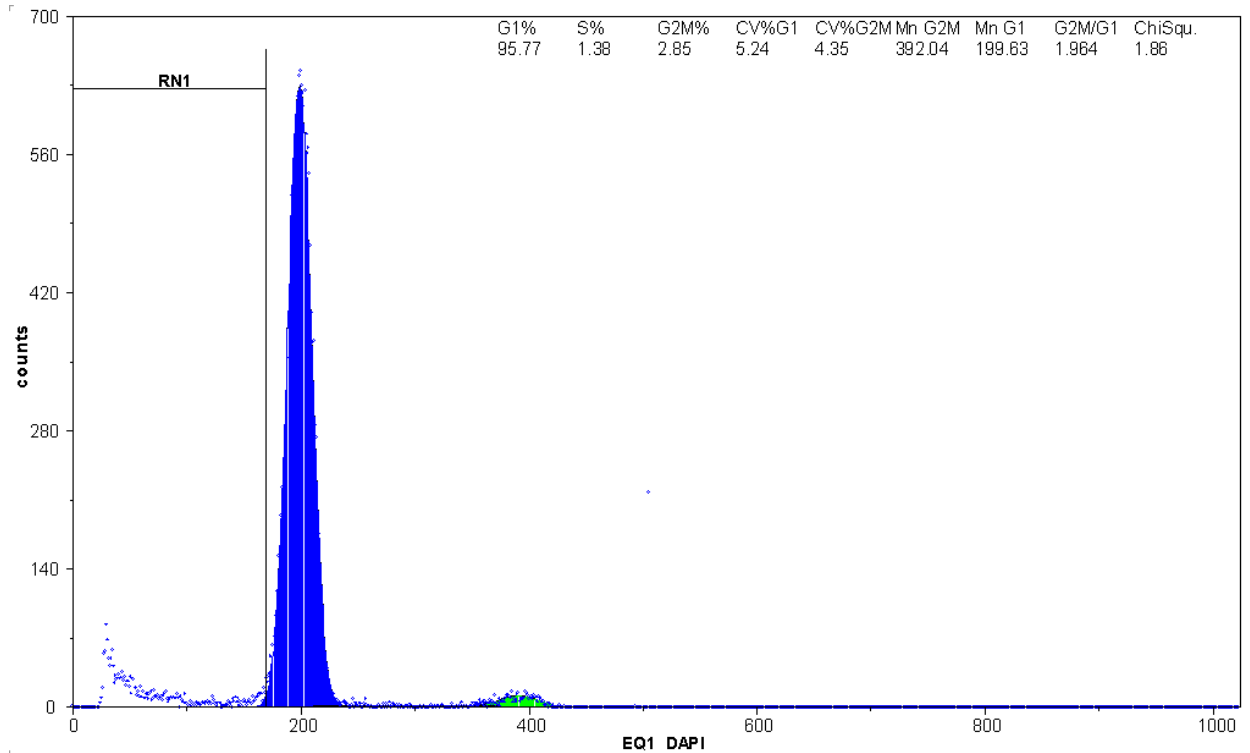
9.  $p_{(...)}_{3-7}$  – достовірність відмінностей показників за критерієм Манна-Уїтні між відповідними групи тварин через 3 та 7 діб від початку експерименту.



**Рис. 5.1.** ДНК-гістограма ядерної суспензії клітин селезінки щура без опіку шкіри через 1 добу після застосування 0,9% розчину NaCl. RN1 (SUB-G0G1, фрагментація ДНК) = 6,55 %.

Однак на фоні опікового ушкодження шкіри і застосування 0,9% розчину NaCl, були виявлені досить суттєві відмінності показників клітинного циклу клітин селезінки, порівняно із показниками групи тварин без опіку (див. табл. 5.1). Зокрема, вже через 1 добу середні значення частини клітин, що перебували в фазі G0G1 та інтервалі SUB-G0G1 були більшими ( $p < 0,01$ ) та середні значення показників S-фази та фази G2+M були меншими ( $p < 0,01$ ), що закономірно супроводжувалося зниженням IP ( $p < 0,01$ ).

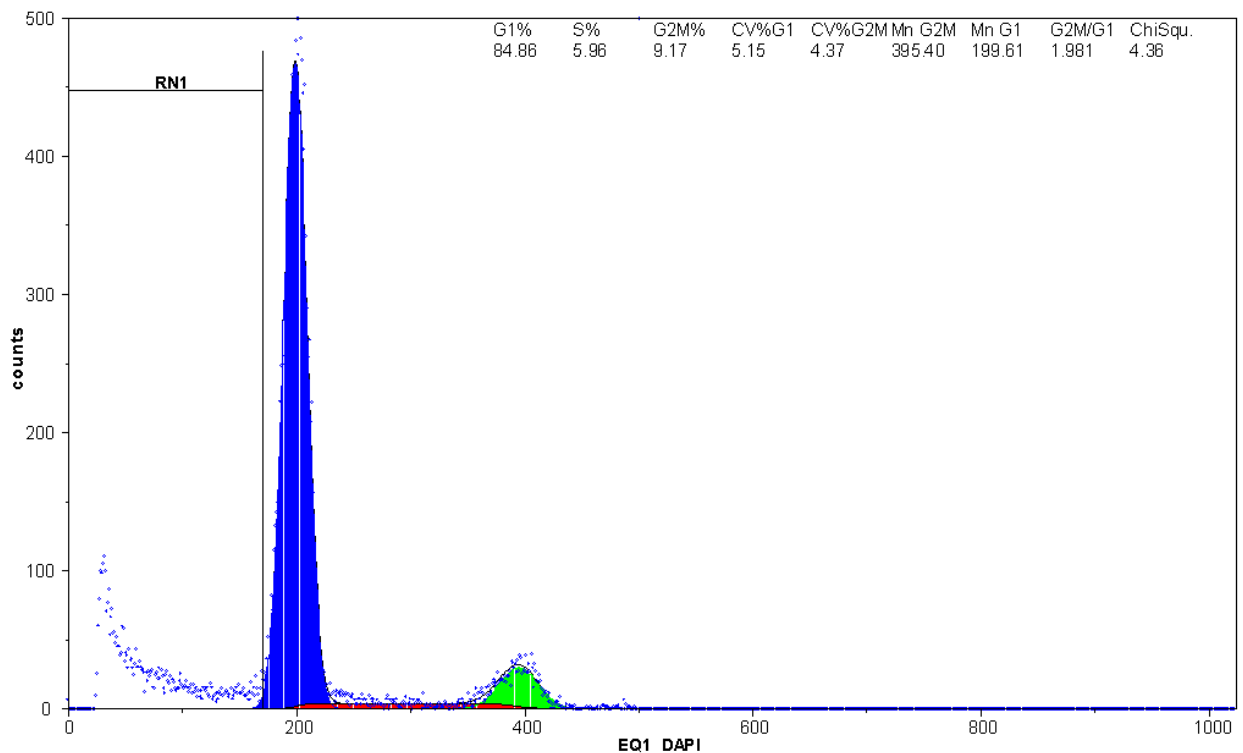
На рисунку 5.2 представлений приклад ДНК-гісто-грами суспензії ядер клітин селезінки щура через 1 добу після опіку шкіри на тлі застосування 0,9% розчину NaCl.



**Рис. 5.2.** ДНК-гістограма ядерної суспензії клітин селезінки щура через 1 добу після опіку на фоні застосування 0,9% розчину NaCl. RN1 (SUB-G0G1, фрагментація ДНК) = 10,78 %.

Через 3 доби після опіку шкіри на фоні застосування 0,9% розчину NaCl зберігалися суттєві відмінності показників клітинного циклу клітин селезінки, порівняно із показниками клітин у тварин без опікового ушкодження шкіри (див. табл. 5.1). Зокрема були більшими середні значення показників G0G1 ( $p < 0,05$ ) і G2+M ( $p < 0,01$ ), а SUB-G0G1 – меншими ( $p < 0,01$ ) відносно аналогічних показників зафіксованих у щурів через 3 доби без опіку шкіри. Але середні показники S-фази через 3 доби після опіку шкіри встановлені на рівні середніх показників S-фази ( $p > 0,05$ ) без опікового ушкодження шкіри, що вказує на включення внутрішньоклітинних механізмів компенсації ушкодження і початок відновлення на клітинному рівні, навіть на фоні посиленого апоптозу. Про це свідчить також од-

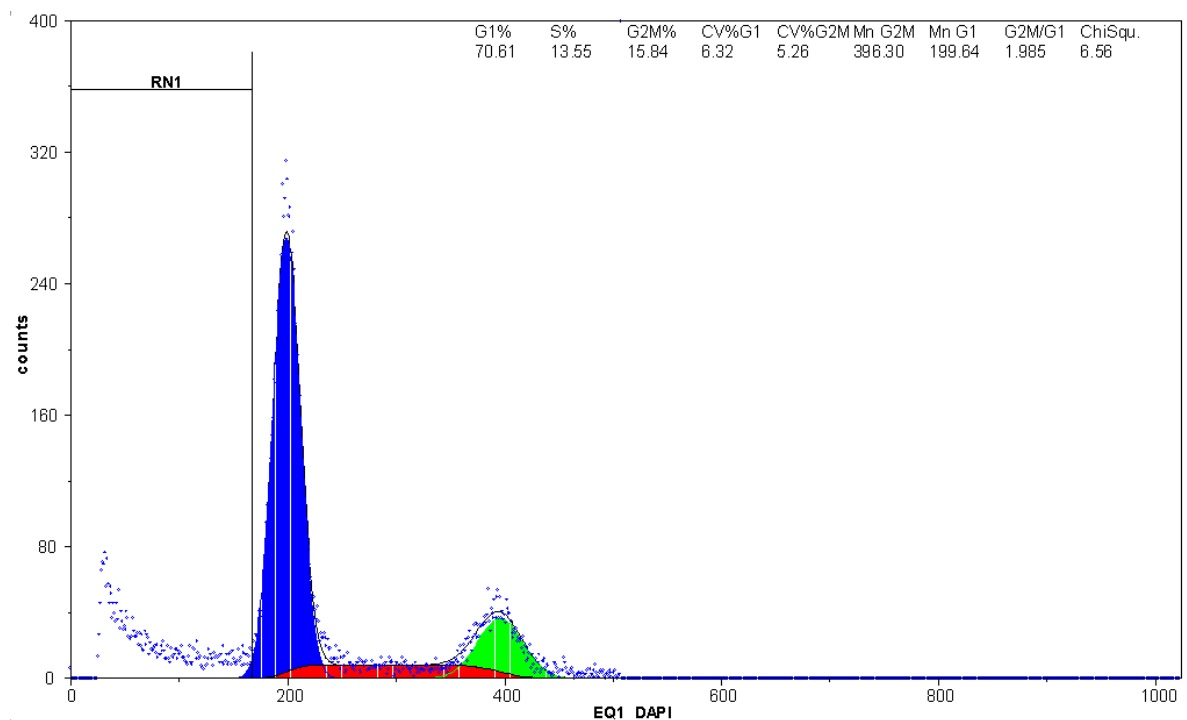
ночасне суттєве підвищення через 3 доби після опіку шкіри на фоні застосування 0,9% розчину NaCl IP ( $p < 0,01$ ) та ВР ( $p < 0,05$ ), відносно аналогічних показників у щурів через 1 добу після опікового ушкодження. Необхідно відмітити, що всі показники клітинного циклу через 3 доби на фоні опікового ушкодження і корекції 0,9% розчином NaCl, окрім середніх показників фази G2+M ( $p > 0,05$ ) мали суттєві відмінності від аналогічних середніх показників через 1 добу після опікового ушкодження і корекції 0,9% розчином NaCl. На рисунку 5.3 представлений приклад ДНК-гістограми суспензії ядер клітин селезінки щура через 3 доби після опіку шкіри на тлі застосування 0,9% розчину NaCl.



**Рис. 5.3.** ДНК-гістограма ядерної суспензії клітин селезінки щура через 3 доби після опіку на фоні застосування 0,9 % розчину NaCl. RN1 (SUB-G0G1, фрагментація ДНК) = 19,98 %.

*Через 7 діб після опікового ушкодження шкіри на фоні застосуванні 0,9% розчину NaCl нами була констатована наступна картина показників клітинного циклу клітин селезінки (див. табл. 5.1): середні показники фази G0G1 та IP не відрізнялися ( $p > 0,05$ ) від аналогічних показників групи без*

термічного ушкодження, але інші показники мали суттєві відмінності із тотожними показниками клітинного циклу клітин селезінки без опікового ураження. Так на фоні вищих значень показника інтервалу SUB-G0G1 ( $p < 0,01$ ) та показника ВР ( $p < 0,01$ ) було встановлено, що середні значення показників G2+M є меншими ( $p < 0,05$ ), а S-фази – більшими ( $p < 0,01$ ), ніж у тварин без опіку шкіри. У порівнянні із аналогічними показниками через 3 доби після опіку шкіри, через 7 діб середні показники фази G0G1 і інтервалу SUB-G0G1 були меншими ( $p < 0,01$ ), а середні показники S-фази, фази G2+M та IP були більшими ( $p < 0,01$ ); лише рівень ВР не мав розбіжностей ( $p > 0,05$ ). На рисунку 5.4 представлений приклад ДНК-гістограми суспензії ядер клітин селезінки щура через 7 діб після опіку шкіри на тлі застосування 0,9% розчину NaCl.



**Рис. 5.4.** ДНК-гістограма ядерної суспензії клітин селезінки щура через 7 діб після опіку на фоні застосування 0,9% розчину NaCl. RN1 (SUB-G0G1, фрагментація ДНК) = 16,19 %.

При застосуванні лактопротейну з сорбітолом (табл. 5.2) через 1 добу після опікового ураження були зафіксовані більші середні значення показників фази G0G1 ( $p < 0,05$ ), а також інтервалу SUB-G0G1 ( $p < 0,01$ ) і одно-



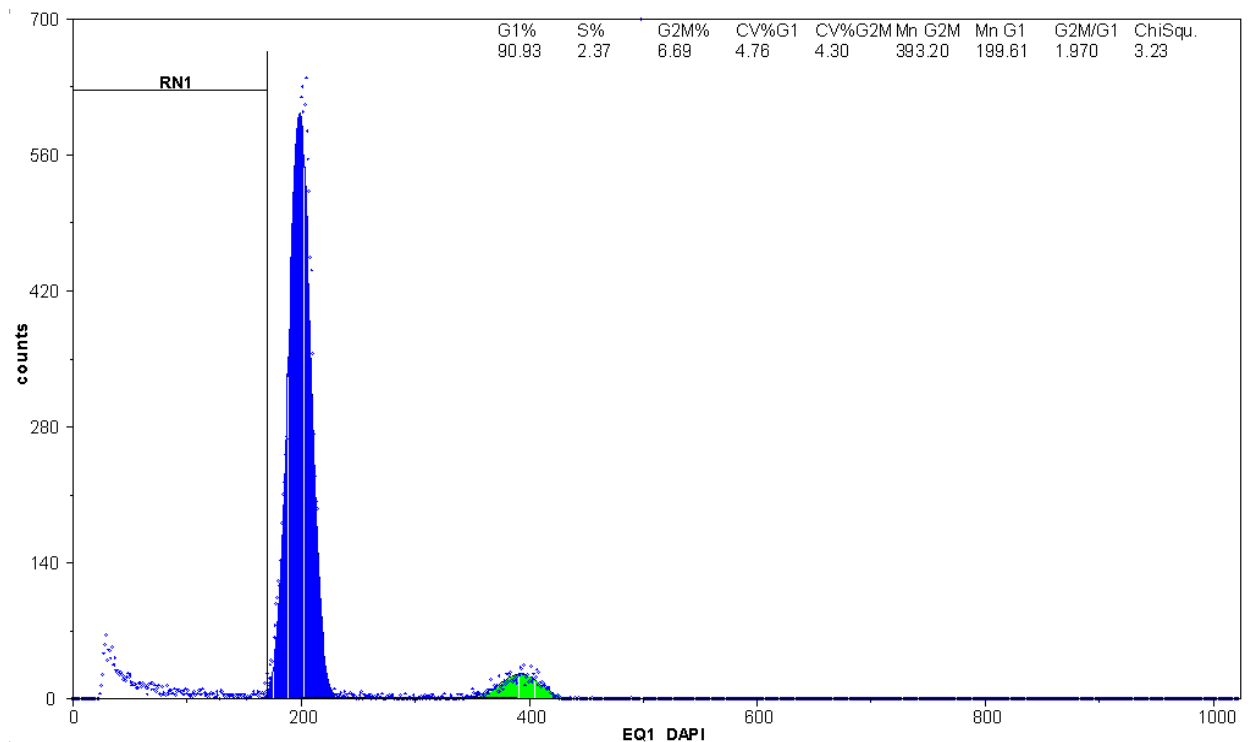
Таблиця 5.2

**Показники клітинного циклу та фрагментації ДНК клітин селезінки після опікового пошкодження шкіри на фоні введення розчину лактопротеїну з сорбітолом (ЛС) ( $M \pm \sigma$ ).**

Доба	Групи тварин	Показники клітинного циклу					
		G0G1	S	G2 + M	IP	BP	SUB-G0G1
1	2	3	4	5	6	7	8
1	лактопротеїн з сорбітолом	74,77± 3,01	5,622± 1,017	19,60± 2,28	25,23± 3,01	0,286± 0,042	4,898± 1,954
	опік + лактопр. з сорб.	85,34± 5,87	3,766± 0,977	10,77± 5,13	14,54± 6,00	0,372± 0,071	11,24± 2,10
	p	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05	<0,01
3	лактопротеїн з сорбітолом	73,53 3,58	5,726± 1,152	20,74± 2,99	26,47± 3,58	0,278± 0,054	4,752± 1,195
	опік + лактопр. з сорб.	79,55± 8,48	6,210± 2,235	14,24± 6,29	20,45± 8,48	0,462± 0,101	13,74± 4,56
	p	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,01	<0,01
7	лактопротеїн з сорбітолом	72,18± 1,42	6,060± 1,106	21,75± 1,36	27,81± 1,42	0,278± 0,062	4,244± 0,736
	опік + лактопр. з сорб.	66,84± 3,17	12,69± 2,63	20,47± 1,53	33,16± 3,17	0,622± 0,137	7,270± 0,815
	p	<0,05	<0,01	>0,05	<0,05	<0,01	<0,01
P(лактопротеїн з сорбітолом)1-3		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
P(лактопротеїн з сорбітолом)1-7		>0,05	>0,05	=0,076	>0,05	>0,05	>0,05
P(лактопротеїн з сорбітолом)3-7		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
P(опік+лактопр. з сорб.)1-3		>0,05	=0,076	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
P(опік+лактопр. з сорб.)1-7		<0,01	<0,01	<0,05	<0,01	<0,05	<0,01
P(опік+лактопр. з сорб.)3-7		<0,05	<0,05	>0,05	<0,05	=0,076	<0,01

часно менші середні значення показників S- фази ( $p < 0,05$ ) і G2+M ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з аналогічними показниками через 1 добу при застосуванні лактопротеїну із сорбітолом у тварин без опікового ушкодження шкіри. Закономірним є виявлення менших значень IP ( $p < 0,05$ ) та більших BP ( $p > 0,05$ ), що відображає суттєвіший розлад процесів проліферації. На рисунку 5.5 представлений приклад ДНК-гістограми суспензії ядер клітин

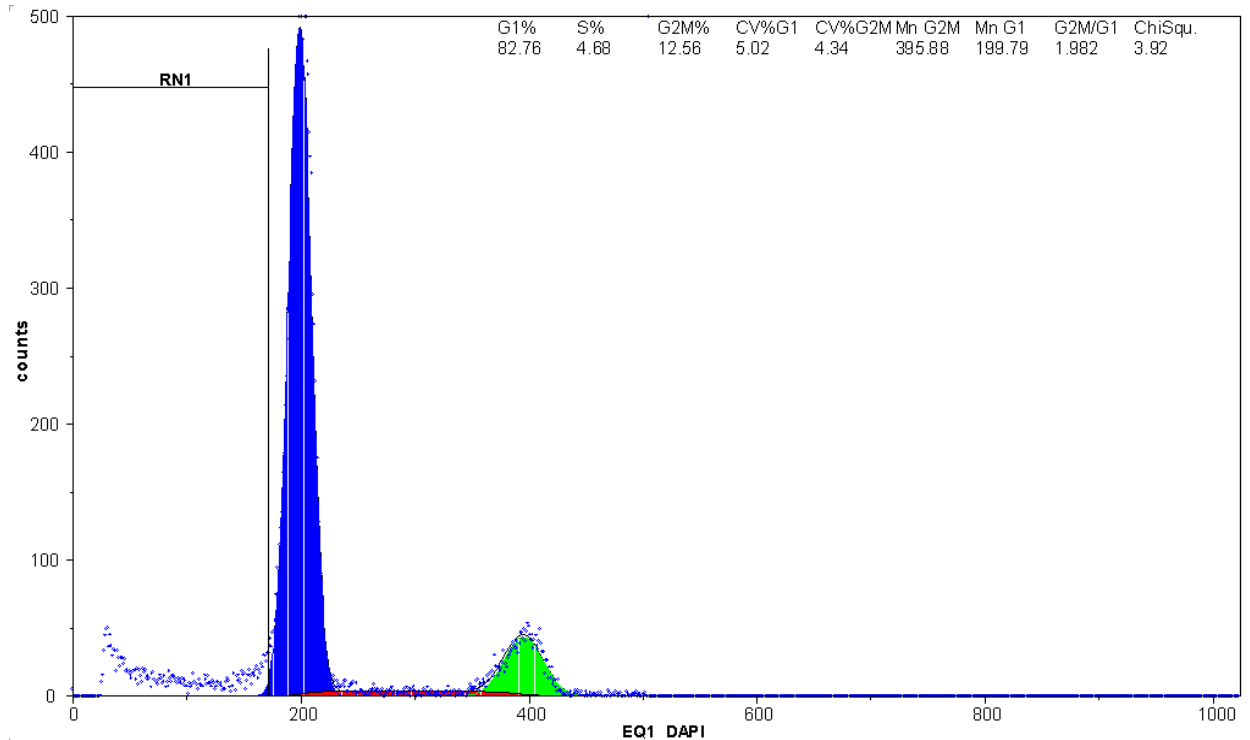
селезінки щура через 1 добу після опіку шкіри на тлі застосування лактопротеїну з сорбітолом.



**Рис. 5.5.** ДНК-гістограма ядерної суспензії клітин селезінки щура через 1 добу після опіку на фоні застосування лактопротеїну з сорбітолом. RN1 (SUB-G0G1, фрагментація ДНК) = 9,62 %.

Через 3 доби після опікового ушкодження шкіри при застосуванні лактопротеїну з сорбітолом середні показники фази G0G1 стали меншими і відповідали рівню показників групи без опіків ( $p > 0,05$ ) (див. табл. 5.2). Подібна картина спостерігалася і відносно середніх значень показників S-фази, G2+M та IP ( $p > 0,05$ ), однак інтервали SUB-G0G1 та VP залишалися значно більшими ( $p < 0,01$  в обох випадках), ніж у тварин без опікового ураження. На нашу думку, це свідчить про суттєвий вплив через 3 доби після опіку шкіри розчину лактопротеїну з сорбітолом на показники клітинного циклу зі зміною їх в бік нормалізації і відновлення клітинного функціонування. У порівнянні із показниками через 1 добу після опіку шкіри через 3 доби на фоні корекції лактопротеїном із сорбітолом суттєвих змін в аналогічних показниках також не було встановлено ( $p > 0,05$ ) (див.

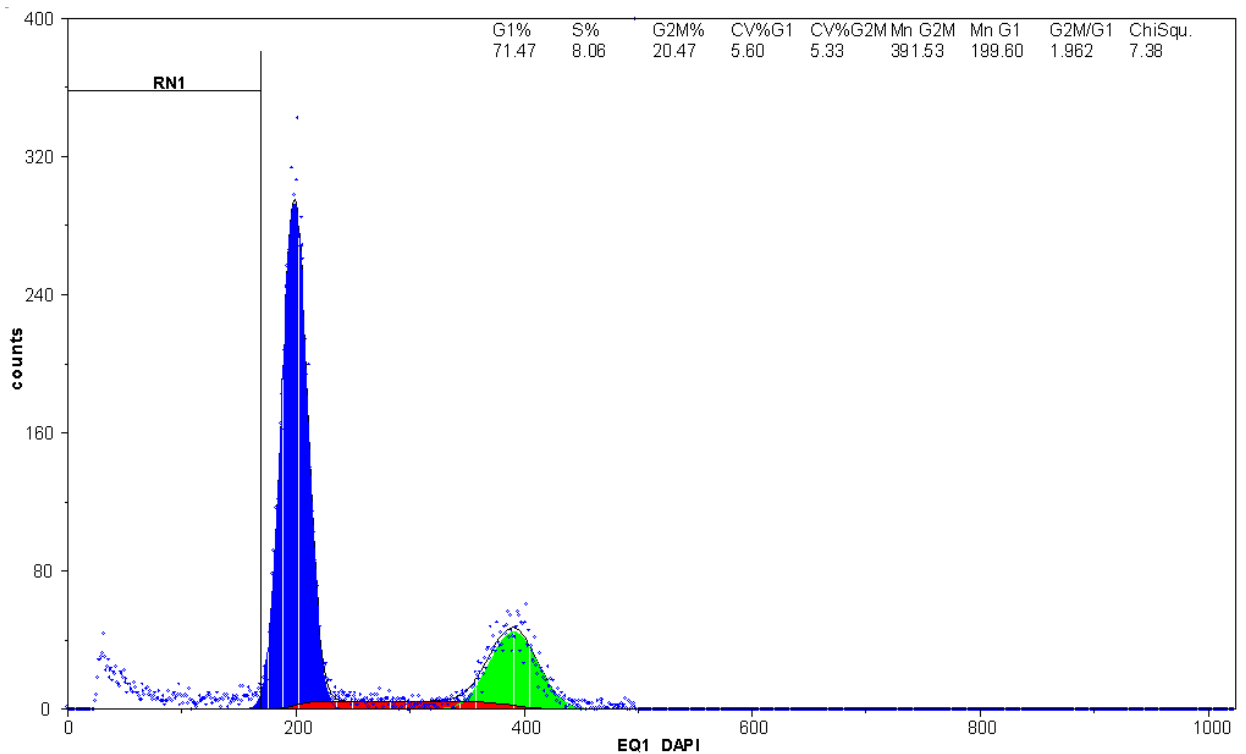
табл. 5.2). На рисунку 5.6 представлений приклад ДНК-гістограми суспензії ядер клітин селезінки щура через 3 доби після опіку шкіри на тлі застосування лактопротеїну з сорбітолом.



**Рис. 5.6.** ДНК-гістограма ядерної суспензії клітин селезінки щура через 3 доби після опіку на фоні застосування лактопротеїну з сорбітолом. RN1 (SUB-G0G1, фрагментація ДНК) = 12,45 %.

Через 7 діб після опікового ушкодження шкіри при застосуванні лактопротеїну з сорбітолом у порівнянні із тотожними середніми показниками групи без опікового ушкодження були виявлені менші середні показники фази G0G1 ( $p < 0,05$ ) та більші значення середніх показників S-фази і інтервалу SUB-G0G1 ( $p < 0,01$ ), а також більші показники IP ( $p < 0,05$ ) та VP ( $p < 0,01$ ), що, на нашу думку, вказує на оновлення клітинної популяції шляхом одночасного посиленого апоптозу та синтезу ДНК. На рисунку 5.7 представлений приклад ДНК-гістограми суспензії ядер клітин селезінки щура через 7 діб після опіку шкіри на тлі застосування лактопротеїну з сорбітолом.

При порівнянні аналогічних показників на фоні опікового ушкод-

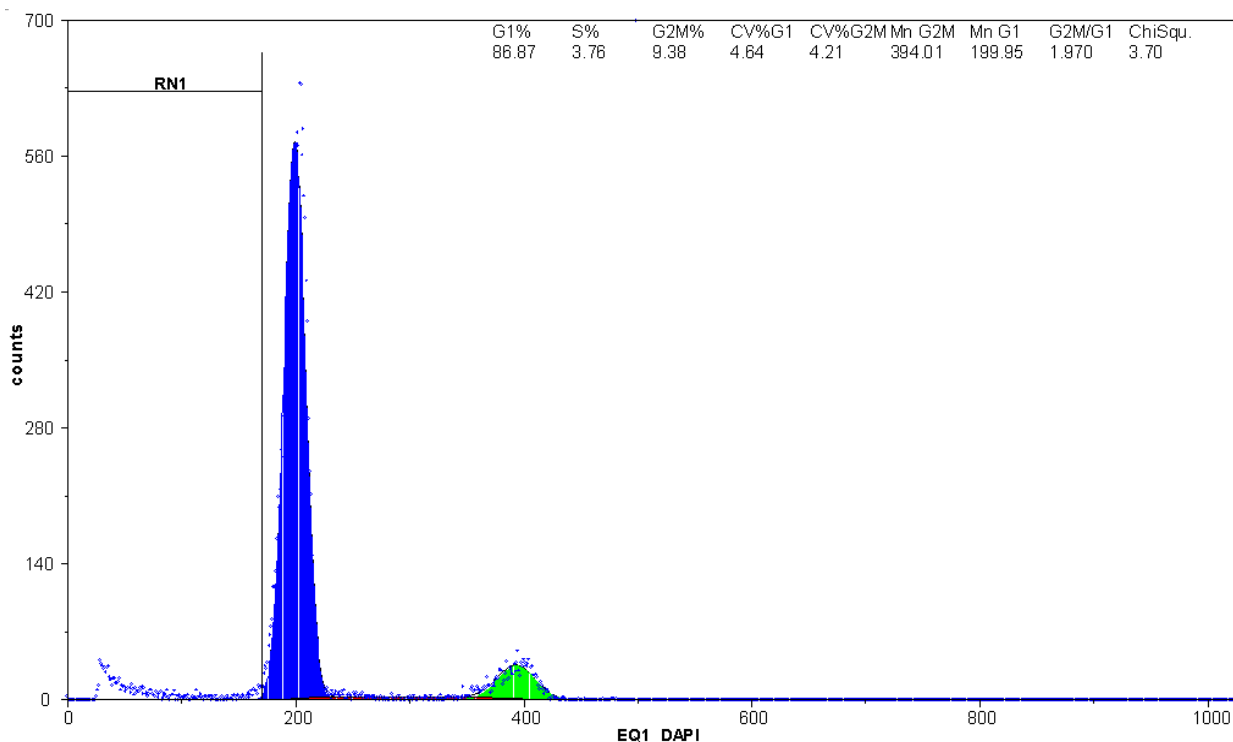


**Рис. 5.7.** ДНК-гістограма ядерної суспензії клітин селезінки щура через 7 діб після опіку на фоні застосування лактопротеїну з сорбітолом. RN1 (SUB-G0G1, фрагментація ДНК) = 8,39 %.

ження та корекції лактопротеїном з сорбітолом через 3 та 7 діб (див. табл. 5.2) варто відмітити, що була зафіксована суттєва динаміка змін усіх вищепописаних середніх показників клітинного циклу, окрім показнику G2+M ( $p > 0,05$ ) та ВР ( $p = 0,076$ ). При застосуванні лактопротеїну з сорбітолом без опікового ушкодження через 1, 3 та 7 діб достовірних відмінностей у показниках клітинного циклу не встановлено, що вказує на відсутність впливу даного препарату без опіку на клітинний цикл клітин селезінки.

Застосування розчину *HAES-LX-5%* на фоні опікового ушкодження через 1 добу викликало наступні зміни (табл. 5.3). Встановлені більші середні значення показників фази G0G1 ( $p < 0,01$ ) й інтервалу SUB-G0G1 ( $p < 0,01$ ) та менші середні значення показників фаз G2+M ( $p < 0,01$ ), S-фази ( $p < 0,05$ ) і IP ( $p < 0,01$ ), ніж у тварин, що отримували *HAES-LX-5%* в даний термін спостереження без опіку шкіри. Лише ВР не мав суттєвої динаміки змін ( $p > 0,05$ ) у порівнянні із аналогічним показником групи, де застосову-

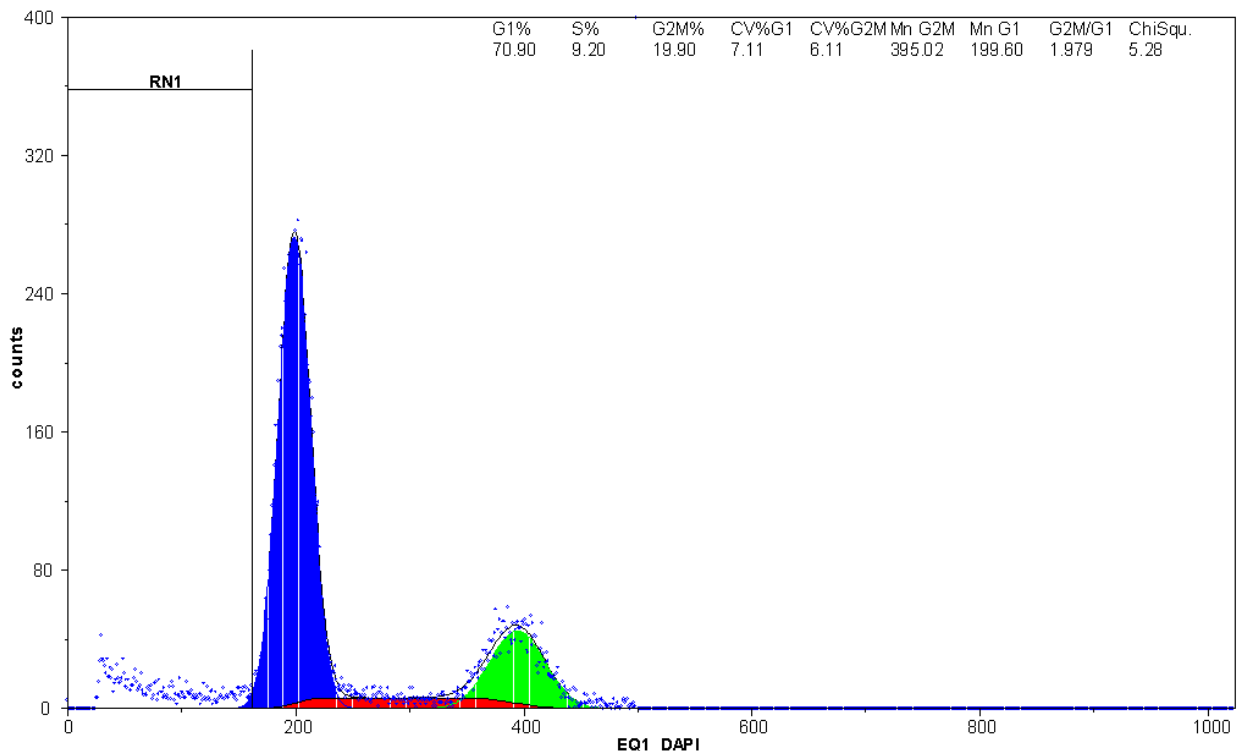




**Рис. 5.8.** ДНК-гістограма ядерної суспензії клітин селезінки щура через 1 добу після опіку шкіри на фоні застосування HAES-LX-5%. RN1 (SUB-G0G1, фрагментація ДНК) = 7,01 %.

На користь наведеної вище гіпотези, свідчить динаміка змін показників *через 3 доби після опіку шкіри на фоні введення розчину HAES-LX-5%* (див. табл. 5.3). Нами зафіксовані значно менші середні значення показників фази G0G1, що стали подібними середньому значенню цього ж показника у групі із застосуванням препарату і без опікового ушкодження ( $p > 0,05$ ). Одночасно середні значення показників S-фази стали суттєво більшими ( $p < 0,05$ ) та залишалися більшими середні значення показників інтервалу SUB-G0G1 ( $p < 0,01$ ) і BP ( $p < 0,05$ ). Однак середні значення показників G2+M та IP не мали суттєвої динаміки змін в порівнянні із показниками в групі із застосуванням HAES-LX-5% через 3 доби без опікового пошкодження шкіри ( $p > 0,05$  в обох випадках). На рисунку 5.9 представлений приклад ДНК-гістограми суспензії ядер клітин селезінки щура через 3 доби після опіку шкіри на тлі застосування розчину HAES-LX-5%.

*Через 7 діб після опіку шкіри на фоні введення розчину HAES-LX-5%*

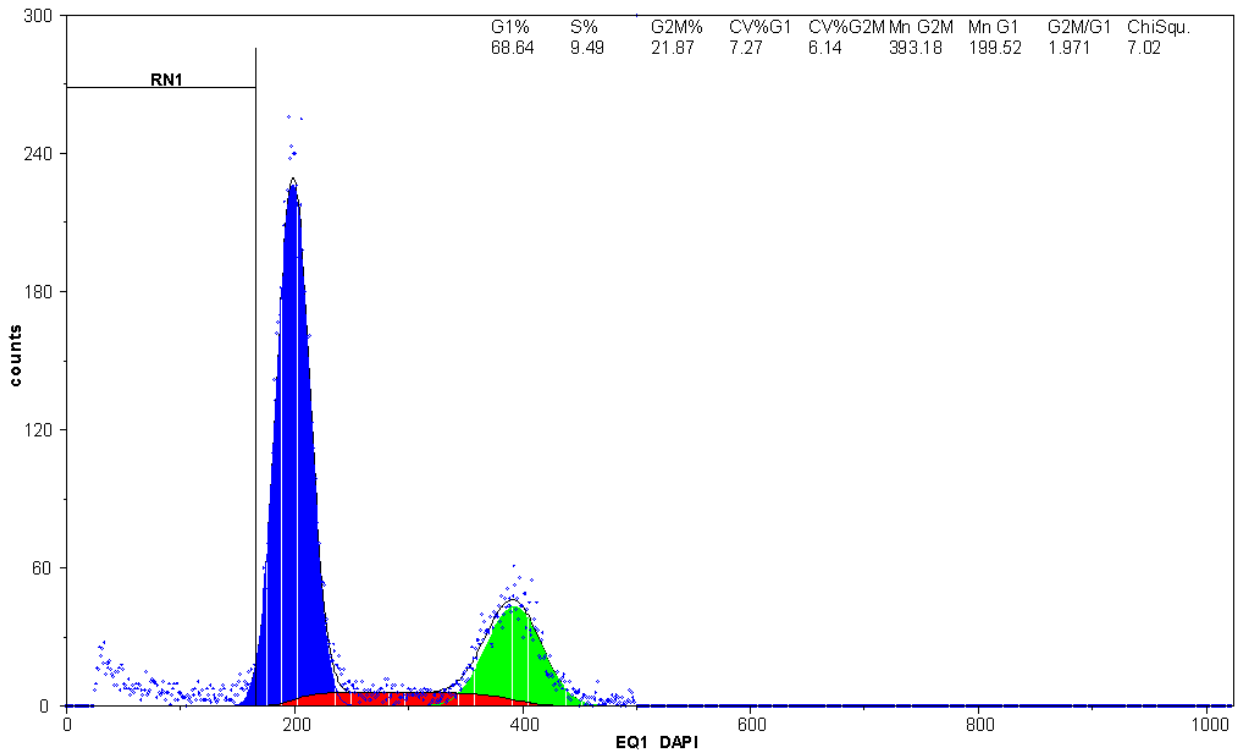


**Рис. 5.9.** ДНК-гістограма ядерної суспензії клітин селезінки щура через 3 доби після опіку на фоні застосування HAES-LX-5%. RN1 (SUB-G0G1, фрагментація ДНК) = 8,78 %.

середні значення показників фаз G0G1, G2+M та IP були подібними до показників в групі тварин без опікового ураження шкіри на тлі застосування даного розчину ( $p > 0,05$ ) (див. табл. 5.3). Однак, середні значення показників S-фази ( $p < 0,05$ ), інтервалу SUB-G0G1 ( $p < 0,01$ ) і BP ( $p < 0,01$ ) залишалися більшими, ніж у тварин без опіку. На наш погляд, це свідчить про позитивний вплив препарату на основні показники клітинного циклу, який продовжував реалізовуватись і на 7 добу спостереження. На рисунку 5.10 представлений приклад ДНК-гістограми суспензії ядер клітин селезінки щура через 7 діб після опіку шкіри на тлі застосування розчину HAES-LX-5%.

При порівнянні показників клітинного циклу через 1, 3 та 7 діб спостереження на фоні застосування розчину HAES-LX-5%, не виявлено суттєвих розбіжностей між тотожними середніми значеннями показників (див. табл. 5.3), що вказує на відсутність впливу даного препарату без опі-





**Рис. 5.10.** ДНК-гістограма ядерної суспензії клітин селезінки щура через 7 діб після опіку на фоні застосування HAES-LX-5%. RN1 (SUB-G0G1, фрагментація ДНК) = 6,63 %.

кового ушкодження на клітинний цикл клітин селезінки. Однак необхідно відмітити, що між показниками через 1 та 3 доби, та через 1 і 7 діб на фоні корекції HAES-LX-5% опікового ушкодження була зафіксована розбіжність середніх значень показників G0G1, S-фази, G2+M та IP ( $p < 0,01$  в усіх випадках). Між показниками 3 та 7 доби суттєва розбіжність зафіксована лише у вигляді меншого ( $p < 0,05$ ) середнього значення інтервалу SUB-G0G1 (див. табл. 5.3), тобто препарат у даний період більш виразно запобігав саме процесу апоптозу клітин селезінки.

При порівнянні середніх значень показників клітинного циклу клітин селезінки щурів на фоні корекції наслідків опіку шкіри вищеназваними препаратами в різні терміни спостереження були виявлені наступні розбіжності (табл. 5.4).

*Через 1 добу експерименту застосування лактопротейну з сорбітолом для корекції опікового ушкодження у порівнянні із показниками групи*

із застосуванням 0,9 % розчину NaCl без опіку суттєво більшими виявились середні значення показників фази G0G1 ( $p < 0,05$ ) при відсутності достовірної розбіжності ( $p = 0,076$ ) даного показнику із показниками групи корекції опіку 0,9 % розчином NaCl. Подібна динаміка зафіксована для середніх значень показників фази G2+M ( $p < 0,05$ ), IP ( $p < 0,05$ ) та інтервалу SUB-G0G1 ( $p < 0,01$ ). Лише для BP не були встановлені достовірні розбіжності середніх значень між усіма трьома групами порівняння (див. табл. 5.4).

Таблиця 5.4

**Показники клітинного циклу клітин селезінки у щурів через 1 добу після опіку шкіри та застосування 0,9 % розчину NaCl, розчинів лактопротеїну з сорбітолом або HAES-LX-5% за даними проточної ДНК-цитометрії ( $M \pm \sigma$ ).**

Групи тварин	Показники клітинного циклу					
	G0G1	S	G2 + M	IP	BP	SUB-G0G1
1	2	3	4	5	6	7
0,9% розчин NaCl	74,38± 5,01	5,826± 1,095	19,79± 4,27	25,62± 5,01	0,302± 0,066	4,876± 1,201
Опік + 0,9% розчин NaCl	91,08± 3,01	2,284± 0,753	6,638± 2,308	8,922± 3,007	0,356± 0,077	12,03± 3,27
Опік + лактопротеїн з сорбітолом	85,34± 5,87	3,766± 0,977	10,77± 5,13	14,54± 6,00	0,372± 0,071	11,24± 2,10
$P(\text{NaCl} - \text{опік лкатопр. з сорбіт.})$	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05	<0,01
$P(\text{опік NaCl} - \text{опік лкат. з сорб.})$	>0,05	<0,05	>0,05	=0,076	>0,05	>0,05
Опік + HAES-LX-5%	86,74± 3,05	3,878± 0,836	9,384± 2,322	13,26± 3,05	0,418± 0,050	7,830± 1,258
$P(\text{NaCl} - \text{опік HAES-LX-5\%})$	<0,01	<0,05	<0,01	<0,01	<0,05	<0,05
$P(\text{опік NaCl} - \text{опік HAES-LX-5\%})$	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05	>0,05	<0,01
$P(\text{опік лкат. з сорб.} - \text{опік HAES})$	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05

Через 1 добу після опіку шкіри на фоні застосування HAES-LX-5% в порівнянні із аналогічними показниками групи із застосуванням 0,9 % розчину NaCl без опікового ураження була зафіксована суттєва різниця в сере-

дніх значеннях усіх показників фази G0G1 ( $p < 0,01$ ), S-фази ( $p < 0,05$ ), G2+M ( $p < 0,01$ ), IP ( $p < 0,01$ ), BP ( $p < 0,05$ ) та інтервалу SUB-G0G1 ( $p < 0,05$ ) (див. табл. 5.4). Також встановлена різниця між показниками середніх значень G0G1 ( $p < 0,05$ ), S-фази ( $p < 0,05$ ), IP ( $p < 0,05$ ) та SUB-G0G1 ( $p < 0,01$ ) із показниками групи корекції опіку 0,9 % розчином NaCl (див. табл. 5.4). Єдиний показник, що мав розбіжність через 1 добу після опікового ураження на фоні корекції лактопротеїном з сорбітолом та HAES-LX-5%, є середнє значення інтервалу SUB-G0G1 ( $p < 0,05$ ) (див. табл. 5.4). На нашу думку це свідчить про виразніший вплив саме препарату HAES-LX-5% на гальмування патологічного апоптозу викликаного опіковим ушкодженням шкіри.

При порівнянні показників клітинного циклу клітин селезінки у щурів *через 3 доби після опіку шкіри* та застосуванні 0,9 % розчину NaCl, розчинів лактопротеїну з сорбітолом або HAES-LX-5% за даними проточної ДНК-цитометрії також встановлені суттєві розбіжності (табл. 5.5).

Таблиця 5.5

**Показники клітинного циклу клітин селезінки у щурів *через 3 доби* після опіку шкіри та застосування 0,9 % розчину NaCl, розчинів лактопротеїну з сорбітолом або HAES-LX-5% за даними проточної ДНК-цитометрії ( $M \pm \sigma$ ).**

Групи тварин	Показники клітинного циклу					
	G0G1	S	G2 + M	IP	BP	SUB-G0G1
1	2	3	4	5	6	7
0,9% розчин NaCl	74,74± 5,34	5,690± 1,193	19,57± 4,35	25,26± 5,34	0,290± 0,035	5,166± 1,374
Опік + 0,9% розчин NaCl	85,49± 3,21	5,866± 1,606	8,646± 2,305	14,51± 3,20	0,718± 0,294	19,38± 2,24
Опік + лактопротеїн з сорбітолом	79,55± 8,48	6,210± 2,235	14,24± 6,29	20,45± 8,48	0,462± 0,101	13,74± 4,56
P(NaCl – опік лкатопр. з сорбіт.)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,01	<0,01
P(опік NaCl – опік лкатоп. з сорб.)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	=0,076

Продовження табл. 5.5

1	2	3	4	5	6	7
Опік + HAES-LX-5%	71,41± 4,97	9,480± 2,618	19,83± 1,07	29,31± 3,57	0,476± 0,111	9,396± 1,651
P(NaCl – опік HAES-LX-5%)	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	<0,01	<0,01
P(опік NaCl – опік HAES-LX-5%)	<0,01	<0,05	<0,01	<0,01	=0,076	<0,01
P(опік лкат. з сорб. – опік HAES)	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	=0,076

Показники клітинного циклу клітин селезінки *через 3 доби після опікового ушкодження та корекції лактопротеїном з сорбітолом* у порівнянні з групою 0,9 % розчину NaCl без опіку шкіри суттєво відрізнялися лише за рахунок більших значень ВР ( $p < 0,01$ ) та фрагментації ДНК SUB-G0G1 ( $p < 0,01$ ), що може віддзеркалювати недостатній вплив даного препарату на гальмування патологічного апоптозу. Однак, середні значення показнику ВР на фоні застосування лактопротеїну з сорбітолом були значно меншими ( $p < 0,05$ ) від аналогічного показника групи корекції опіку 0,9 % розчином NaCl (див. табл. 5.5).

*Через 3 доби після опікового ушкодження і корекції розчином HAES-LX-5%* у порівнянні із показниками групи 0,9 % розчину NaCl без опіку шкіри відмічалися суттєво більші середні значення показнику S-фази ( $p < 0,01$ ), ВР ( $p < 0,01$ ) та інтервалу SUB-G0G1 ( $p < 0,01$ ) (див. табл. 5.5). Можемо припустити що в даний термін експерименту препарат більш виразно сприяв оновленню клітинної популяції шляхом стимуляції синтезу ДНК на тлі посиленого апоптозу. У порівнянні із показниками групи опік + 0,9% розчин NaCl всі середні значення показників клітинного циклу мали достовірні відмінності ( $p < 0,05-0,01$ ) окрім ВР, що вказує на більш суттєвий вплив розчину HAES-LX-5% на клітинний цикл клітин селезінки у порівнянні з даним розчином. На вираженіший вплив на синтез саме HAES-LX-5% у порівнянні із лактопротеїном з сорбітолом вказує той факт, що через 3 доби лише середні значення показнику S-фази виявились достовірно більшими ( $p < 0,05$ ) саме на фоні застосування HAES-LX-5% (див. табл. 5.5).

*Через 7 діб після опіку шкіри на фоні застосування розчину лактоп-*

протеїну з сорбітолом у порівнянні із аналогічними показниками групи при введенні 0,9 % розчину NaCl без опікового ушкодження було встановлено, що середнє значення показнику фази G0G1 є меншим ( $p < 0,05$ ), а середні значення показників S-фази, IP, BP та інтервалу SUB-G0G1 – більші ( $p < 0,05-0,01$ ) (табл. 5.6). Тобто через 7 діб компенсаторно посилювався синтез ДНК із одночасним збереженням підвищеного рівня апоптозу. Про це також опосередковано свідчить і відмінність лише між середніми значеннями показників фази G2+M ( $p < 0,05$ ) та інтервалу SUB-G0G1 ( $p < 0,01$ ) із аналогічними середніми значеннями показників групи опік + 0,9% розчину NaCl (див. табл. 5.6).

Таблиця 5.6

**Показники клітинного циклу клітин селезінки у щурів через 7 діб після опіку шкіри та застосування 0,9 % розчину NaCl, розчинів лактопротеїну з сорбітолом або HAES-LX-5% за даними проточної ДНК-цитометрії ( $M \pm \sigma$ ).**

Групи тварин	Показники клітинного циклу					
	G0G1	S	G2 + M	IP	BP	SUB-G0G1
1	2	3	4	5	6	7
0,9% розчин NaCl	72,45± 3,52	5,484± 1,215	22,06± 2,98	27,55± 3,53	0,252± 0,054	4,850± 1,860
Опік + 0,9% розчин NaCl	69,74± 2,96	13,17± 2,17	17,09± 1,45	30,26± 2,96	0,774± 0,122	13,18± 3,34
Опік + лактопротеїн з сорбітолом	66,84± 3,17	12,69± 2,63	20,47± 1,53	33,16± 3,17	0,622± 0,137	7,270± 0,815
$P(\text{NaCl} - \text{опік лкатопр. з сорбіт.})$	<b>&lt;0,05</b>	<b>&lt;0,01</b>	$>0,05$	<b>&lt;0,05</b>	<b>&lt;0,01</b>	<b>&lt;0,05</b>
$P(\text{опік NaCl} - \text{опік лкат. з сорб.})$	$>0,05$	$>0,05$	<b>&lt;0,05</b>	$>0,05$	$>0,05$	<b>&lt;0,01</b>
Опік + HAES-LX-5%	70,89± 3,66	9,498± 1,268	19,60± 2,83	29,10± 3,66	0,490± 0,070	6,952± 0,804
$P(\text{NaCl} - \text{опік HAES-LX-5\%})$	$>0,05$	<b>&lt;0,01</b>	$>0,05$	$>0,05$	<b>&lt;0,01</b>	<b>&lt;0,05</b>
$P(\text{опік NaCl} - \text{опік HAES-LX-5\%})$	$>0,05$	<b>&lt;0,05</b>	$>0,05$	$>0,05$	<b>&lt;0,01</b>	<b>&lt;0,01</b>
$P(\text{опік лкат. з сорб.} - \text{опік HAES})$	$=0,076$	$>0,05$	$>0,05$	$=0,076$	$>0,05$	$>0,05$

Середні значення показників *групи опік із корекцією розчином НАЕС-LX-5% через 7 діб* мали відмінності із тотожними середніми значеннями показників групи із введенням 0,9% розчину NaCl без опіку у вигляді більших значень показників S-фази ( $p < 0,01$ ), BP ( $p < 0,01$ ) та інтервалу SUB-G0G1 ( $p < 0,05$ ) (див. табл. 5.6). Аналогічні відмінності зафіксовані із середніми значеннями показників групи корекції опікового ураження 0,9% розчином NaCl (див. табл. 5.6). Вказані відмінності дозволяють припустити, що на фоні корекції препаратом НАЕС-LX-5% зберігалася компенсація ушкодження у вигляді підвищеного синтезу ДНК. Однак відмінностей у впливі на показники клітинного циклу клітин селезінки препаратів лактопротеїну з сорбітолом та НАЕС-LX-5% через 7 діб після опіку шкіри нами зафіксовано не було ( $p > 0,05$ ) (див. табл. 5.6). На наш погляд це свідчить про однаковий вплив досліджуваних препаратів на параметри клітинного циклу саме в цей термін дослідження.

Таким чином дослідження показників клітинного циклу та фрагментації ДНК клітин селезінки після опікового пошкодження шкіри на фоні введення 0,9% розчину NaCl, а також розчинів лактопротеїну з сорбітолом та НАЕС-LX-5% за даними проточної ДНК-цитометрії вказують на певні закономірності ушкодження клітин селезінки шляхом апоптозу та формування імунної відповіді селезінки на це пошкодження при введенні колоїдних гіперосмолярних розчинів.

Результати досліджень, які представлені у даному розділі дисертації, відображені нами в двох статтях у фахових наукових виданнях [40, 218] (входять до міжнародних наукометричних баз, одна з яких – до бази Web of Science), а також тезах міжнародної науково-практичної конференції [138].

## АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

У попередніх розділах дисертації встановлені гістологічні, стереометричні та ультраструктурні зміни, а також показники клітинного циклу та фрагментації ДНК у клітинах селезінки щурів при введенні протягом 7 діб 0,9% розчину NaCl, лактопротеїну з сорбітолом або HAES-LX-5% у дозі 10 мл/кг маси тіла в інтактних тварин і після опіку шкіри 2-3 ступеню площею 21-23 % поверхні тіла.

В Україні від опіків щорічно страждає близько 100 тис людей [169, 215]. Опіковий шок є однією з найчастіших причин смерті при опіковій хворобі. Він може виникнути за умови неадекватного надання допомоги на ранніх термінах після отримання травми [3, 68]. Тому активно проводиться розробка сучасних препаратів, що нормалізують електролітний склад крові в умовах опікового шоку. Такими вітчизняними препаратами є лактопротеїн з сорбітолом – серійно випускається Київським ЗАТ «Біофарма» та HAES-LX-5% – розроблений в ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини АМН України» (м. Львів) [100, 126]. На зменшення рівня ендогенної інтоксикації в організмі щурів після опіку шкіри 2-3 ступеня, площею 21-23% поверхні тіла та протекторну дію при корекції інфузійними розчинами лактопротеїну з сорбітолом та HAES-LX-5 в умовах експериментальної опікової хвороби на ранніх термінах (1, 3 та 7 доба) вказують дослідження проведені у Вінницькому національному медичному університеті ім. М.І. Пирогова та Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця [21-24, 33, 34, 39-42, 62, 85, 87, 88, 100, 112, 171-175, 197, 198, 210, 216, 229, 230]. Однак дослідження впливу інфузійних розчинів лактопротеїну з сорбітолом і HAES-LX-5% на структуру селезінки інтактних щурів і тварин на ранніх термінах (1, 3 та 7 доба) після опіку шкіри до цього не проводились.

При макро- та мікроскопічному дослідженні встановлено, що у щу-



рів *без опіків шкіри*, яким протягом семи діб вводили розчин 0,9 % NaCl, у дозі 10 мл на кг маси тіла селезінка має характерну для цього органа структуру. В усіх термінах спостереження курсова інфузія щурам *без опіку шкіри* 0,9 % розчину NaCl у дозі 10 мл на кг маси тіла не призводила до будь-яких структурних змін селезінки.

У щурів *без опіку*, які отримували розчин HAES-LX-5%, протягом семи діб гістологічна структура селезінки була подібною до такої у щурів, які отримували 0,9 % розчин NaCl, та співпадала з такою у інтактних щурів описаною іншими дослідниками [89, 102, 157, 162].

У тварин *без опіку шкіри*, яким вводили розчин лактопротеїну з сорбітолом у дозі 10 мл на кг маси тіла, через 7 діб спостерігалася більша кількість лімфобластів, ніж у щурів, яким проводили інфузію 0,9 % розчину NaCl; в усіх зонах білої пульпи виявлялися макрофаги в цитоплазмі яких розташовувались численні великі гетерофагосоми. Спостерігалася повнокрів'я судин кровоносного русла в трабекулах селезінки, а також в білій та червоній пульпі. Також було виявленим крайове стояння та підвищена адгезія лейкоцитів до ендотеліоцитів у венулах. У червоній пульпі селезінки щурів, яким проводили інфузію лактопротеїну з сорбітолом була збільшена кількість плазмоцитів у порівнянні з такою у щурів, яким проводили інфузію 0,9 % розчину NaCl. Макрофаги мали великі розміри. В цитоплазмі макрофагів були розташовані фрагменти еритроцитів, подекуди виявлялися гранули феритину та великі фагосоми. Вказані зміни є проявом підвищеної функціональної активності імунокомпетентних клітин в даний термін спостереження [189, 213].

Відносний об'єм білої пульпи у щурів *без опікової травми шкіри*, яким вводили 0,9 % розчин NaCl становив через 1 добу  $0,398 \pm 0,131 \text{ см}^3/\text{см}^3$ , через 3 доби становив  $0,401 \pm 0,128 \text{ см}^3/\text{см}^3$ , через 7 діб –  $0,405 \pm 0,156 \text{ см}^3/\text{см}^3$ . Відносний об'єм червоної пульпи у щурів *без опікової травми шкіри*, яким вводили 0,9 % розчин NaCl становив через 1 добу  $0,600 \pm 0,132 \text{ см}^3/\text{см}^3$ , через 3 доби становив  $0,599 \pm 0,128 \text{ см}^3/\text{см}^3$ , через 7

діб –  $0,594 \pm 0,156 \text{ см}^3/\text{см}^3$ .

Відносний об'єм білої пульпи у щурів без *опікової травми шкіри*, яким вводили розчин лактопротеїну з сорбітолом становив через 1 добу  $0,440 \pm 0,151 \text{ см}^3/\text{см}^3$ , через 3 доби становив  $0,448 \pm 0,131 \text{ см}^3/\text{см}^3$ , через 7 діб  $0,460 \pm 0,165 \text{ см}^3/\text{см}^3$ . Відносний об'єм червоної пульпи у щурів без *опікової травми шкіри*, яким вводили розчин лактопротеїну з сорбітолом становив через 1 добу  $0,558 \pm 0,151 \text{ см}^3/\text{см}^3$ , через 3 доби становив  $0,548 \pm 0,128 \text{ см}^3/\text{см}^3$ , через 7 діб  $0,534 \pm 0,161 \text{ см}^3/\text{см}^3$ .

Відносний об'єм білої пульпи у щурів без *опікової травми шкіри*, яким вводили розчин *HAES-LX-5%*, становив через 1 добу  $0,403 \pm 0,124 \text{ см}^3/\text{см}^3$ , через 3 доби становив  $0,416 \pm 0,108 \text{ см}^3/\text{см}^3$ , через 7 діб –  $0,413 \pm 0,156 \text{ см}^3/\text{см}^3$ . Відносний об'єм червоної пульпи у щурів без *опікової травми шкіри*, яким вводили розчин *HAES-LX-5%*, становив через 1 добу  $0,597 \pm 0,124 \text{ см}^3/\text{см}^3$ , через 3 доби становив  $0,584 \pm 0,108 \text{ см}^3/\text{см}^3$ , через 7 діб –  $0,571 \pm 0,148 \text{ см}^3/\text{см}^3$ .

Аналіз відносного об'єму білої і червоної пульпи у щурів *без опіку шкіри*, яким протягом перших семи діб експерименту вводили колоїдні гіперосмолярні розчини не виявив достовірних змін величини даних показників через 1, 3 і 7 діб від початку експерименту. Привертають увагу лише на 10-13% більші значення відносного об'єму білої пульпи та на 7-11% менші значення відносного об'єму червоної пульпи у тварин при введенні лактопротеїну з сорбітолом, ніж при введенні 0,9% розчину NaCl або *HAES-LX-5%*, що співпадає з наведеними вище особливостями динаміки структурних змін в селезінці щурів на світлооптичному рівні при інфузії лактопротеїну з сорбітолом.

При *електронно-мікроскопічному дослідженні*, як і при гістологічному, в усіх термінах спостереження курсова інфузія *щурам без опіку шкіри 0,9 % розчину NaCl* або *HAES-LX-5%* не призводила до суттєвих змін ультраструктури селезінки. При інфузії *щурам без опіку шкіри розчину лактопротеїну з сорбітолом* на ультраструктурному рівні в селезінці від-

мічались ознаки функціонального напруження імунокомпетентних клітин (в гермінативних центрах збільшена кількість лімфобластів; в цитоплазмі макрофагів розташовувались фрагменти еритроцитів, подекуди виявлялися гранули феритина та великі фагосоми), а також ознаки напруженої функціональної активності субклітинних структур (в плазмоцитах були розширені каналці шорсткої ендоплазматичної сітки).

При *макроскопічному дослідженні* протягом усього експерименту у щурів, яким після *опікової травми шкіри* вводили 0,9 % розчин NaCl, лактопротеїну з сорбітолом або HAES-LX-5%, селезінка була повнокровоною.

На *світлооптичному рівні* через 1 добу після *опікової травми шкіри* у щурів яким вводили 0,9 % розчин NaCl в селезінці відбувалися дистрофічні процеси в лімфоцитах та макрофагах, повнокрів'я та пристінкові мікротромби в трабекулярних венах селезінки, повнокрів'я просвітів синусоїдних судин селезінки, набряк та макрофагальна інфільтрація периваскулярної сполучної тканини. Відносний об'єм білої пульпи у щурів через 1 добу після *опікової травми шкіри* при введенні 0,9 % розчин NaCl становив  $0,348 \pm 0,122 \text{ см}^3/\text{см}^3$ , що на 12,6 % менше ( $p > 0,05$ ), ніж у щурів без *опікової травми шкіри*, яким вводили той же розчин в аналогічний термін спостереження. Відносний об'єм червоної пульпи становив  $0,647 \pm 0,123 \text{ см}^3/\text{см}^3$ , що на 7,8 % більше ( $p > 0,05$ ), ніж у щурів без *опікової травми шкіри*, яким вводили 0,9 % розчин NaCl в той же термін спостереження. Тобто, в селезінці тварин через 1 добу після опіку шкіри при введенні 0,9 % розчину NaCl виникав комплекс дисциркуляторних, альтеративно-атрофічних і репаративних процесів, ступінь вираженості яких корелювала з періодом опікової хвороби [237, 248]. Це вказує на функціональну напруженість імунокомпетентних клітин, що співпадає з даними, які свідчать про послідовність структурно-функціональних перебудов в селезінці після опікової травми шкіри [246, 249].

Через 3 доби після *опікової травми шкіри* у щурів, яким вводили

0,9% розчин NaCl в селезінці відбувалися некробіотичні зміни в периартеріальних піхвах, гермінативних центрах і маргінальних зонах білої пульпи, що проявлялося значним зменшенням в цих зонах в полях зору кількості лімфоцитів, макрофагів та плазмоцитів. Відносний об'єм білої пульпи у щурів через 3 доби після опікової травми шкіри при введенні 0,9% розчину NaCl становив  $0,305 \pm 0,169 \text{ см}^3/\text{см}^3$ , що на 23,9 % менше ( $p < 0,01$ ), ніж у щурів без опікової травми шкіри, яким вводили 0,9 % розчин NaCl в той же термін спостереження. Відносний об'єм червоної пульпи становив  $0,693 \pm 0,167 \text{ см}^3/\text{см}^3$ , що на 15,7 % більше ( $p < 0,05$ ), ніж у щурів без опікової травми шкіри, яким вводили 0,9 % розчин NaCl в той же термін спостереження. В кровоносних судинах селезінки відмічалось повнокрів'я та утворювались тромби.

Через 7 діб після опікової травми шкіри у щурів, яким вводили 0,9 % розчин NaCl у селезінці переважали дистрофічні та некробіотичні зміни. Відносний об'єм білої пульпи у щурів через 7 діб після опікової травми шкіри при введенні 0,9 % розчин NaCl становив  $0,278 \pm 0,127 \text{ см}^3/\text{см}^3$ , що на 31,6 % менше ( $p < 0,01$ ), ніж у щурів без опікової травми шкіри, яким вводили 0,9 % розчин NaCl в той же термін спостереження. Відносний об'єм червоної пульпи становив  $0,699 \pm 0,133 \text{ см}^3/\text{см}^3$ , що на 17,7 % більше ( $p < 0,05$ ), ніж у щурів без опікової травми шкір, яким вводили 0,9 % розчин NaCl в той же термін спостереження. Необхідно відмітити, що в кінці періоду опікового шоку в лимфоїдних фолікулах переважали явища лімфоцитолізу при активації макрофагоцитів на фоні циркуляторних розладів. Це підтверджувалося зниженням щільності лімфоцитів за рахунок їх некрозу та апоптозу в фолікулах селезінки (в переважній більшості функціональних Т- и В-залежних зон). У червоній пульпі селезінки щільність лімфоцитів в полях зору була також найсуттєвіше знижена. Також спостерігалися максимальна активація макрофагів у всіх функціональних зонах селезінки (вони містили численні фагосоми і включення) і збільшення їх кількості в полях зору.

Представлені дані про динаміку змін в білій пульпі селезінки свідчать про те, що в патогенезі опікової хвороби мала місце не тільки токсемічна, а й аутоімунна агресія [254]. При цьому в лімфоїдних вузликах селезінки довгий час зберігалися ознаки антигенної стимуляції в вигляді проявів синусового гістіоцитозу, накопичення макрофагів та плазмоцитів в червоній пульпі селезінки.

Також наші спостереження підтвердили розвиток важкої імунної депресії при термічній травмі [259]. Процеси альтерації переважали в лімфоїдних фолікулах над іншими реакціями, тобто лімфоцитоліз у селезінці в значній мірі підтримувався агресивними факторами, а саме - дією середньомолекулярних токсичних пептидів плазми крові. Це співпадає з даними про зниження ряду імунологічних тестів під впливом токсичних пептидів, а також даними про ураження органів імуногенезу при експериментальних опіках [84, 263].

*Ультроструктурне дослідження* показало, що після *опікової травми шкіри* у щурів інфузійна курсова терапія 0,9 % розчином NaCl не протидіяла розвитку дистрофічних та деструктивних змін у селезінці, які прогресували від першої до сьомої доби спостереження. Через **1 добу** після *опікової травми шкіри* у щурів, яким вводили 0,9 % розчин NaCl в селезінці спостерігалися дистрофічні процеси в лімфоцитах та макрофагах, повнокрів'я та пристінкові мікротромби в трабекулярних венах селезінки, повнокровні просвіти синусоїдних судин селезінки, набряк та макрофагальна інфільтрація периваскулярної сполучної тканини. Через **3 доби** після *опікової травми шкіри* у щурів, яким вводили 0,9 % розчин NaCl в селезінці спостерігалися некробіотичні зміни в периартеріальних зонах, гермінативних центрах і маргінальних зонах білої пульпи. В кровоносних судинах селезінки відмічалися повнокрів'я та утворення тромбів. Через **7 діб** після *опікової травми шкіри* у щурів, яким вводили 0,9 % розчин NaCl в селезінці, як і на світлооптичному рівні, переважали некробіотичні зміни.

*На світлооптичному рівні* після *опікової травми шкіри* у щурів ін-

фузійна курсова терапія *розчином лактопротеїну з сорбітолом* гальмувала розвиток дистрофічних та деструктивних змін в селезінці. В усі терміни спостереження після *опікової травми шкіри* у щурів, яким вводили *розчин лактопротеїну з сорбітолом* дистрофічні та некробіотичні зміни в селезінці були менше виражені, ніж у щурів, яким після опіку шкіри вводили *0,9 % розчин NaCl*. Крім того, через **3 доби** після *опіку шкіри* у щурів, яким вводили *розчин лактопротеїну з сорбітолом* на відміну від групи щурів через *1 добу* після *опіку шкіри*, яким вводили аналогічний розчин, в будові селезінки частіше зустрічалися активні макрофаги. Через **7 діб** після *опікової травми шкіри* у щурів, яким вводили *розчин лактопротеїну з сорбітолом* на відміну від показників цієї ж групи в 1 та 3 добу було встановлено, що в багатьох полях зору зустрічалися ділянки строми та паренхіми подібні до таких у щурів без опіку шкіри в аналогічний термін спостереження.

Відносний об'єм білої пульпи у щурів, яким вводили *розчин лактопротеїну з сорбітолом* через 1 добу після *опікової травми шкіри* становив  $0,370 \pm 0,140 \text{ см}^3/\text{см}^3$ , що на 15,9 % менше ( $p > 0,05$ ), ніж у щурів без *опіку шкіри*, яким вводили аналогічний розчин в той же термін спостереження. Відносний об'єм червоної пульпи у щурів, яким вводили *розчин лактопротеїну з сорбітолом* через 1 добу після *опікової травми шкіри* становив  $0,630 \pm 0,140 \text{ см}^3/\text{см}^3$ , що на 12,9 % більше ( $p = 0,068$ ), ніж у щурів без *опіку шкіри*, яким вводили аналогічний розчин в той же термін спостереження.

Відносний об'єм білої пульпи у щурів, яким вводили *розчин лактопротеїну з сорбітолом* через 3 доби після *опікової травми шкіри* становив  $0,360 \pm 0,143 \text{ см}^3/\text{см}^3$ , що на 19,6 % менше ( $p < 0,01$ ), ніж у щурів без *опіку шкіри*, яким вводили аналогічний розчин в той же термін спостереження. Відносний об'єм червоної пульпи у щурів, яким вводили *розчин лактопротеїну з сорбітолом* через 3 доби після *опікової травми шкіри* становив  $0,637 \pm 0,142 \text{ см}^3/\text{см}^3$ , що на 16,2 % більше ( $p < 0,01$ ), ніж у щурів без *опіку шкіри*, яким вводили аналогічний розчин в той же термін спостереження.

Відносний об'єм білої пульпи у щурів, яким вводили *розчин лакто-*

*протеїну з сорбітолом* через 7 діб після *опікової травми шкіри* становив  $0,355 \pm 0,148 \text{ см}^3/\text{см}^3$ , що на 22,8 % менше ( $p < 0,05$ ), ніж у щурів без *опіку шкіри*, яким вводили аналогічний розчин в той же термін спостереження. Відносний об'єм червоної пульпи у щурів, яким вводили *розчин лактопротеїну з сорбітолом* через 7 діб після *опікової травми шкіри* становив  $0,644 \pm 0,148 \text{ см}^3/\text{см}^3$ , що на 20,6 % більше ( $p < 0,01$ ), ніж у щурів без *опіку шкіри*, яким вводили аналогічний розчин у той же термін спостереження.

Порівнявши стереометричні зміни відносного об'єму білої і червоної пульпи селезінки в перші сім діб після *опікової травми шкіри* та застосування розчину лактопротеїну з сорбітолом, з результатами після *опіку шкіри* та застосуванні 0,9 % розчину NaCl нашу увагу привернули наступні відмінності: більші на 18,0 % ( $p > 0,05$ ) значення відносного об'єму білої пульпи та менші на 9,1 % ( $p > 0,05$ ) значення відносного об'єму червоної пульпи у щурів через 3 доби після *опіку шкіри* при введенні лактопротеїну з сорбітолом порівняно із такими ж у тварин в даний термін при введенні 0,9% розчину NaCl; менші на 7,9 % ( $p > 0,05$ ) значення відносного об'єму червоної пульпи у щурів через 7 діб після *опіку шкіри* при введенні розчину лактопротеїну з сорбітолом порівняно із такими ж у тварин в даний термін при введенні 0,9 % розчину NaCl.

**На світлооптичному рівні** на основі порівняльного аналізу структурних змін білої і червоної пульпи селезінки було встановлено, що у тварин з *опіками шкіри*, яким вводили **HAES-LX-5%** у дозі 10 мл на кг маси тіла розлади кровообігу та дистрофічні і деструктивні зміни в білій та червоній пульпі селезінки були менше вираженими в усі терміни спостереження порівняно із такими ж показниками у щурів, яким після *опікової травми шкіри* вводили 0,9 % розчин NaCl. При використанні HAES-LX-5% відмічалася зниження показників загибелі імунокомпетентних клітин (лімфоцитолізу в Т- та В-залежних зонах білої пульпи) на ранніх стадіях *опікової хвороби*. Також спостерігалася обмеження процесів альтерації в селезінці та ранній і виражений розвиток процесів репарації як у Т-, так і у



В-залежних зонах селезінки. Дані зміни супроводжувалися більшим накопиченням в функціональних зонах лімфоцитів, серед яких в багатьох полях зору спостерігалось збільшення кількості лімфобластів, фігур мітозу в гермінативних центрах, а також кількості плазмоцитів та макрофагів в білій та червоній пульпі селезінки. У червоній пульпі синуси повнокровні однак на відміну від щурів яким після *опікової травми шкіри* вводили *0,9% розчин NaCl* в мозкових тяжках відсутні крововиливи, а набряк інтерстицію виражений значно менше.

Відносний об'єм білої пульпи у щурів, яким вводили *розчин HAES-LX-5%* через 1 добу після *опікової травми шкіри* становив  $0,360 \pm 0,171 \text{ см}^3/\text{см}^3$ , що на 10,7 % менше ( $p > 0,05$ ), ніж у щурів без *опіку шкіри*, яким вводили аналогічний розчин в той же термін спостереження. Відносний об'єм червоної пульпи у щурів, яким вводили *розчин HAES-LX-5%* через 1 добу після *опікової травми шкіри* становив  $0,640 \pm 0,171 \text{ см}^3/\text{см}^3$ , що лише на 7,2 % більше ( $p > 0,05$ ), ніж у щурів без *опіку шкіри*, яким вводили аналогічний розчин в той же термін спостереження. Це пов'язано з повнокрів'ям синусів, а також зменшенням маргінальної зони в лімфоїдних фолікулах та периартеріальних піхв.

Відносний об'єм білої пульпи у щурів, яким вводили *розчин HAES-LX-5%* через 3 доби після *опікової травми шкіри* становив  $0,349 \pm 0,151 \text{ см}^3/\text{см}^3$ , що на 16,1 % менше ( $p < 0,05$ ), ніж у щурів без *опіку шкіри*, яким вводили аналогічний розчин в той же термін спостереження. Відносний об'єм червоної пульпи у щурів, яким вводили *розчин HAES-LX-5%* через 3 доби після *опікової травми шкіри* становив  $0,644 \pm 0,144 \text{ см}^3/\text{см}^3$ , що на 10,3 % більше ( $p = 0,060$ ), ніж у щурів без *опіку шкіри*, яким вводили аналогічний розчин в той же термін спостереження.

Відносний об'єм білої пульпи у щурів, яким вводили *розчин HAES-LX-5%* через 7 діб після *опікової травми шкіри* становив  $0,332 \pm 0,108 \text{ см}^3/\text{см}^3$ , що на 19,6 % менше ( $p = 0,067$ ), ніж у щурів без *опіку шкіри*, яким вводили аналогічний розчин у той же термін спостереження. Відносний

об'єм червоної пульпи у щурів, яким вводили розчин *HAES-LX-5%* через 7 діб після опікової травми шкіри становив  $0,659 \pm 0,139 \text{ см}^3/\text{см}^3$ , що на 15,4 % більше ( $p < 0,05$ ), ніж у щурів без опіку шкіри, яким вводили аналогічний розчин у той же термін спостереження.

Порівнявши стереометричні зміни відносного об'єму білої і червоної пульпи селезінки в перші сім діб після опікової травми шкіри та застосування розчину *HAES-LX-5%*, з результатами після опіку шкіри та застосування 0,9% розчину NaCl нашу увагу привернули наступні відмінності: більші на 14,4 % ( $p > 0,05$ ) значення відносного об'єму білої пульпи та менші на 7,1 % ( $p > 0,05$ ) значення відносного об'єму червоної пульпи у щурів через 3 доби після опіку шкіри при введенні *HAES-LX-5%*, порівняно із такими ж показниками у групи тварин у даний термін при введенні 0,9% розчину NaCl; більші на 19,4 % ( $p > 0,05$ ) значення відносного об'єму білої пульпи та менші на 5,8 % ( $p > 0,05$ ) значення відносного об'єму червоної пульпи у щурів через 7 діб після опіку шкіри при введенні розчину *HAES-LX-5%* порівняно із такими ж показниками у групи тварин у даний термін при введенні 0,9% розчину NaCl.

Представлені зміни морфологічної структури селезінки свідчать, що при опіковій хворобі позитивний вплив розчинів лактопротеїну з сорбітолом або *HAES-LX-5%* у дозі 10 мл на кг маси тіла проявляються гальмуванням дистрофічних і некробіотичних змін та стимуляцією репаративних процесів в гермінативних центрах білої пульпи селезінки. Подібні прояви морфологічно підтвердилися значним збільшенням у багатьох полях зору кількості фігур мітозу в гермінативних центрах, а також збільшенням кількості плазмоцитів та макрофагів в білій та червоній пульпі селезінки, що засвідчило коректність терапевтичного використання лактопротеїну з сорбітолом при опіковій хворобі [44, 46, 47] та може слугувати морфологічним підґрунтям для подальшого використання *HAES-LX-5%* у клінічній практиці.

Передумовою розвитку інфекційних ускладнень при опіковому ура-

женні шкіри є комплексні порушення імунітету, які виникають внаслідок токсичного впливу продуктів метаболізму і токсинів, що може призвести до сепсису і смерті пацієнта [212, 214, 226]. Однією із найважливіших складових розвитку імунодефіциту на фоні опіків є ураження селезінки, як основного органу гуморального імунітету та ретикуло-ендотеліальної системи [213, 237]. Дослідження особливостей відповіді клітин селезінки на фоні опікового ушкодження проводяться давно але отримані дані досить суперечливі [244] і не дозволяють сформулювати однозначні погляди на ураження даного органу на клітинному рівні, що гальмує розробку ефективних методів корекції імуносупресії при опікових ураженнях організму.

*Електронно-мікроскопічне дослідження* також показало, що інфузійна курсова терапія розчинами *лактопротеїну з сорбітолом* або *HAES-LX-5%* у дозі 10 мг на кг маси тіла після *опікової травми шкіри* у щурів мала позитивний терапевтичний ефект на структуру селезінки. Через *добу* спостерігалися ознаки функціональної напруги імунокомпетентних клітин і напружена функціональна активність субклітинних структур в макрофагах та плазмоцитах; через *три доби* – тісний кооперативний зв'язок макрофагів, лімфоцитів і плазмоцитів; через *сім діб* – в лімфоїдних вузликах селезінки зберігалися ознаки антигенної стимуляції у вигляді персистенції синусового гістіоцитозу, накопичення макрофагів, плазмоцитів в червоній пульпі селезінки. При цьому в механізмі позитивної дії цих препаратів лежало обмеження дистрофічних та некробіотичних змін і стимуляція репаративних процесів в лімфоцитах, антикоагулянтні та ендотеліопротекторні властивості, що призводило до зменшення впливу негативних наслідків опікової травми шкіри на кровообіг в судинах кровоносного мікроциркуляторного русла селезінки. Зокрема зменшувалася здатність тромбоцитів до агрегації, що також є морфологічною підґрунтям для використання даних препаратів в клінічній практиці при опіковій хворобі.

У результаті дослідження показників клітинного циклу та фрагментації ДНК клітин селезінки після опікового пошкодження шкіри на фоні

введення 0,9% розчину NaCl, розчинів лактопротеїну з сорбітолом або HAES-LX-5% за даними проточної ДНК-цитометрії нами були встановлені певні закономірності.

Так у цілому, клітини селезінки у тварин без опікового пошкодження шкіри на фоні введення 0,9 % розчину NaCl через 1 добу від початку експерименту знаходилися в стані активної рівноваги відносно процесів синтезу ДНК – S-фаза дорівнює  $5,826 \pm 1,095\%$  та апоптозу – інтервал SUB-G0G1 дорівнює  $4,876 \pm 1,201\%$ , а переважна більшість клітин селезінки перебувала в фазі G0G1 –  $74,38 \pm 5,01\%$  і G2+M –  $19,79 \pm 4,27\%$ . Отримані результати через 1, 3 і 7 діб експерименту як при введенні щуром 0,9 % розчину NaCl, так і розчинів лактопротеїну з сорбітолом або HAES-LX-5% також вказували на наявність в селезінці *без опікового ураження* значної популяції клітин, що знаходилися в фазах G0G1 і G2+M. В синтетичній S-фазі та в інтервалі SUB-G0G1 в усіх групах знаходилося близько 5% клітин, що вказує на існуючу рівновагу між процесами синтезу ДНК і апоптозу в клітинах селезінки. Необхідно відмітити, що дані показники були досить стабільними в усіх групах без опікового ураження шкіри, на що вказує їх ідентичність протягом 7 діб спостереження. Отримані дані узгоджуються із показниками отриманими іншими дослідниками відносно показників клітинного циклу та мітотичної активності в селезінці [123, 248, 263].

Результати показників клітинного циклу та фрагментації ДНК клітин селезінки *після опікового пошкодження шкіри* на фоні введення колоїдно-гіперосмолярних розчинів дозволяють припустити, що в селезінці існує резервна група клітин, яка забезпечує імунну відповідь при опіковому стресі. На користь цієї гіпотези свідчать зміни зафіксовані нами *через 1 добу після опіку шкіри на фоні введення 0,9 % розчину NaCl* – встановлені майже в 2,5 рази більші ( $p < 0,01$ ) середні значення рівня інтервалу SUB-G0G1 та на 22,5% фази G0G1 ( $p < 0,01$ ), а також одночасно менші середні значення показників S-фази (на 39,2%,  $p < 0,01$ ) та фази G2+M (на

33,5%,  $p < 0,01$ ). Майже в три рази знизився індекс проліферації ( $p < 0,01$ ), що вказує на можливий захисний механізм клітин селезінки у вигляді гальмування синтетичних процесів і захисту від патологічної стимуляції апоптозу. На наш погляд отримані дані свідчать про зростання ушкодження клітин селезінки шляхом апоптозу та захисне збільшення клітин в неактивному стані через 1 добу після опікового ушкодження шкіри. Необхідно відмітити, що показники клітинного циклу клітин селезінки через добу після опіку шкіри отримані у нашому дослідженні дещо відрізнялися від результатів інших дослідників [213], які не зафіксували значного інгібування S-фази та істотних змін в G2+M фазі. Можемо припустити, що це зумовлено різними методами проведення опікового ушкодження. Таким чином, встановлені нами показники клітинного циклу клітин селезінки через 1 добу після опікового ураження шкіри вказують на існування суттєвого ушкодження даної субпопуляції клітин уже на ранніх стадіях після опіку, що, на нашу думку, є передумовою розвитку імуносупресії на наступних етапах патологічного процесу.

На користь існування можливого захисного механізму клітин селезінки у вигляді гальмування синтетичних процесів і захисту від патологічної стимуляції апоптозу вказують також результати деяких досліджень стосовно порушення поділу клітин селезінки з 1 дня після опікового ушкодження шкіри [207, 208]. Також отримані нами дані в певній мірі узгоджуються з іншими дослідженнями [213, 262], в яких встановлено різке зниження кількості клітин селезінки в перші години після термічного ушкодження шкіри. Дане явище автори пов'язують із різким підвищенням рівня гормонів надниркових залоз, що розвивається у відповідь на опікове ушкодження і потенційно гальмує наступну імунну відповідь [245]. На користь даного припущення свідчать і зміни встановлені *через 3 доби на тлі опікового ураження шкіри і корекції 0,9 % розчином NaCl* – більші середні значення показників фази G0G1 (на 14,4%,  $p < 0,05$ ) із максимальним підвищенням рівнем апоптозу (SUB-G0G1 майже в 4 рази ви-

ший, ніж у тварин без опіку шкіри,  $p < 0,01$ ). Необхідно відмітити, що при порівнянні показників клітинного циклу та фрагментації ДНК у тварин з опіковою травмою шкіри на фоні введення 0,9 % розчину NaCl через 3 та 1 добу були встановлені більші середні значення показників індексу проліферації (на 62,6%,  $p < 0,01$ ) та блоку проліферації (в 2 рази,  $p < 0,05$ ). Тобто компенсація патологічного впливу виявлялася вже через 3 доби після термічного ушкодження і полягала у підвищенні синтетичних процесів. Крім того, отримані результати вказують на гострий характер змін, які відбуваються на внутрішньоклітинному рівні через 3 доби після опіку шкіри, а також недостатність корекції цих змін при застосуванні 0,9% розчину NaCl. У науковій літературі зустрічаються лише поодинокі публікації, в яких йдеться про початок відновлення лімфоїдної проліферації, зокрема в селезінці, через 48 годин після термічного ушкодження шкіри [236]. Однак варто відмітити, що ці дослідження проводились на цитологічному рівні без використання ДНК-цитометрії.

*Через 7 діб на фоні опіку та застосуванні 0,9 % розчину NaCl* були встановлені середні значення показників фаз G0G1 ( $69,74 \pm 2,96$ ) та індексу проліферації ( $30,26 \pm 2,96$ ) наближені до показників групи без опіку шкіри із застосуванням 0,9% розчину NaCl ( $p > 0,05$  в обох випадках), при одночасному збереженні більших середніх значень блоку проліферації (більш ніж в 3 рази,  $p < 0,01$ ) та максимальних, за весь термін дослідження, значеннях показника S-фази (майже в 2,5 рази,  $p < 0,01$ ). Більші в 2,7 рази ( $p < 0,01$ ) значення інтервалу SUB-G0G1 вказують на недостатню компенсацію клітин селезінки в цей термін спостереження. На це також вказує відсутність суттєвої розбіжності середніх значень показнику блоку проліферації ( $p > 0,05$ ) між 3 та 7 добою після опіку шкіри. Встановлені нами дані підтверджують думку цілої групи дослідників [213, 262] про формування супресії клітин селезінки саме у проміжку від 7 до 10 доби після опіку, на противагу даним про більше зниження синтезу клітин селезінки починаючи з 10 доби [189]. За допомогою методу ДНК-цитометрії Cho K.

та ін. [200] через 7-8 діб після опіку шкіри було встановлено лавиноподібне збільшення середніх показників S-фази. Також підвищення синтезу на фоні посиленого апоптозу клітин селезінки фіксувалося в подібних термінах і іншими науковцями [110, 241, 262], що розцінювалося ними, як ознаки формування імунної відповіді на пошкодження.

При застосуванні розчинів *лактопротеїну з сорбітолом* або *HAES-LX-5%* були встановлені відмінності показників клітинного циклу клітин селезінки вже *через 1 добу після опіку шкіри* порівняно із такими ж показниками у тварин після опіку шкіри та застосування 0,9 % розчину NaCl. Так при застосуванні *лактопротеїну з сорбітолом* спостерігалися більші середні значення показника S-фази (на 39,4 %,  $p < 0,05$ ) в порівнянні із середніми значеннями показників групи після опіку з корекцією 0,9 % розчином NaCl, однак вони залишалися значно меншими (на 35,4 %,  $p < 0,05$ ) відносно середніх значень даного показника в групі без опікового ушкодження. Всі інші середні значення показників клітинного циклу не мали достовірних розбіжностей між групами опік + *лактопротеїн з сорбітолом* та опік + 0,9 % розчин NaCl через 1 добу спостереження. Однак, спостерігалися більші значення індексу проліферації (на 38,6 %,  $p = 0,076$ ) в групі опік + *лактопротеїн з сорбітолом* порівняно з опік + 0,9 % розчин NaCl через 1 добу спостереження. У цей же термін спостереження при застосуванні *HAES-LX-5%* на фоні опіку шкіри у порівнянні з аналогічними показниками групи опік + 0,9 % розчин NaCl, суттєво меншими виявлялися показники фаз G0G1 (на 4,8 %,  $p < 0,05$ ) та інтервалу SUB-G0G1 (на 34,9 %,  $p < 0,01$ ) і більшими показники S (на 41,1 %,  $p < 0,05$ ) та індекс проліферації (на 32,7 %,  $p < 0,05$ ). Відмітимо, що більшість середніх значень показників клітинного циклу клітин селезінки в даній групі суттєво не відрізнялись від середніх значень показників групи опік + *лактопротеїн з сорбітолом*, за виключенням середнього значення показнику інтервалу SUB-G0G1, який виявлявся достовірно ( $p < 0,05$ ) на 30,3 % меншим порівняно із аналогічним показником групи опік + *лактопротеїн з сорбітолом*.



Таким чином, можемо зазначити, що вже через 1 добу експерименту нами були встановлені відмінності у впливі препаратів НАЕС-LX-5% та лактопротеїн з сорбітолом на показники клітинного циклу клітин селезінки на фоні опікового ушкодження шкіри у порівнянні із застосуванням 0,9% розчину NaCl а саме: лактопротеїн з сорбітолом більш суттєво впливав на синтетичні процеси, а НАЕС-LX-5% – на процеси, як синтезу ДНК, так і апоптозу.

Подібна картина за характером впливу даних препаратів на показники клітинного циклу клітин селезінки спостерігалась і *через 3 та 7 діб після опікового ураження шкіри*. Зокрема, в порівнянні із показниками групи 0,9% розчину NaCl без опіку через 3 доби, на фоні опіку та корекції препаратом лактопротеїн з сорбітолом більшими виявлялись середні значення блоку проліферації, а на тлі корекції розчином НАЕС-LX-5% більшими стали середні значення показників фази S і блоку проліферації та меншими – інтервалу SUB-G0G1. Відмітимо, що лише на фоні НАЕС-LX-5% середні значення показників фази S виявились суттєво більшими в даний термін відносно аналогічного показнику груп опік + 0,9% розчин NaCl та опік + лактопротеїн з сорбітолом. На наш погляд це свідчить, що в даний термін експерименту препарат НАЕС-LX-5% виразніше сприяв оновленню клітинної популяції шляхом стимуляції синтезу ДНК на тлі збереження посиленого апоптозу на фоні опікового ушкодження.

Через 7 діб після опіку шкіри відмінностей у впливі на показники клітинного циклу клітин селезінки між препаратами лактопротеїн з сорбітолом та НАЕС-LX-5% нами не було виявлено. Однак в обох цих групах були встановлені більші середні значення показників фази S, блоку проліферації та інтервалу SUB-G0G1 у порівнянні із середніми значеннями аналогічних показників групи опік + 0,9% розчин NaCl.

Отже, нами встановлено, що препарати лактопротеїн з сорбітолом та НАЕС-LX-5% справляють позитивний вплив на показники клітинного циклу клітин селезінки після опікового ушкодження шкіри у вигляді

сприяння оновленню клітинної популяції шляхом стимуляції синтезу ДНК та зменшенню рівня апоптичного пошкодження. Саме препарату НАЕС-LX-5% притаманний вираженіший вплив на гальмування апоптозу у порівнянні із корекцією лактопротеїном з сорбітолом. Отже, застосування препаратів лактопротеїн з сорбітолом та НАЕС-LX-5% сприяє відновленню показників клітинного циклу клітин селезінки після опіку шкіри, що потенційно може знижувати супресивний вплив наслідків опікової хвороби на даний орган.

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення наукового завдання щодо визначення структурних змін селезінки через 1, 3 та 7 діб після опікової травми шкіри та за умов корекції дистрофічних і деструктивних змін у селезінці інфузійними розчинами лактопротеїну з сорбітолом або HAES-LX-5 %.

1. Інфузія щурам без опіку шкіри 0,9 % розчину NaCl або HAES-LX-5 % не призводить до будь-яких гісто- та ультраструктурних змін селезінки. При введенні лактопротеїну з сорбітолом через 7 діб після опіку на світлооптичному рівні в гермінативних центрах спостерігається повнокрів'я судин кровеносного русла в трабекулах, а також у білій та червоній пульпі; збільшення кількості лімфобластів у гермінативних центрах, плазмоцитів у червоній пульпі та макрофагів у цитоплазмі яких розташовані численні великі гетерофагосоми в усіх зонах білої пульпи; на ультраструктурному рівні – ознаки функціональної напруги імунокомпетентних клітин, а також напруженої функціональної активності субклітинних структур.

2. Через 1 добу після опікової травми шкіри у щурів яким вводили 0,9 % розчин NaCl в селезінці відбуваються дистрофічні зміни в лімфоцитах і макрофагах, повнокрів'я та пристінкові мікротромби в трабекулярних венах, повнокровні просвіти синусоїдних судин селезінки, набряк і макрофагальна інфільтрація периваскулярної сполучної тканини. Через 3 доби – спостерігаються деструктивні зміни в періартеріальних зонах, гермінативних центрах і маргінальних зонах білої пульпи, що морфологічно проявляється значним зменшенням кількості імунокомпетентних клітин у цих зонах; у кровеносних судинах відмічається повнокрів'я та утворення тромбів. Через 7 діб – в селезінці переважають деструктивні зміни.

Позитивний терапевтичний ефект розчинів лактопротеїну з сорбіто-

лом або HAES-LX-5 % після опікової травми шкіри обумовлений зменшенням лімфоцитолізу та атрофічних змін з обмеженням токсичної та аутоімунної агресії, а також із стимуляцією компенсаторних процесів у білій пульпі селезінки. Спостерігається зниження проявів альтерації лімфоцитів та атрофії білої пульпи; зменшується здатність тромбоцитів до агрегації; вміст клітин у функціональних зонах селезінки суттєво вищий в порівнянні з тваринами, яким після опіку вводили 0,9 % розчин NaCl за рахунок лімфоцитів, плазматичних клітин і макрофагоцитів у всі терміни спостереження.

3. Через 1 добу після опіку шкіри при введенні 0,9 % розчин NaCl, порівняно з щурами без опіку, відносний об'єм білої пульпи на 12,6 % менший, а червоної пульпи на 7,8 % більший; через 3 доби – відносний об'єм білої пульпи на 23,9 % менший, а червоної пульпи на 15,7 % більший; через 7 діб – відносний об'єм білої пульпи на 31,6 % менший, а червоної пульпи на 17,7 % більший.

Після опіку шкіри при застосуванні розчинів лактопротеїну з сорбітолом або HAES-LX-5 %, порівняно з 0,9 % розчином NaCl, встановлені наступні відмінності: при застосуванні лактопротеїну з сорбітолом – більші на 18,0 % значення відносного об'єму білої пульпи та менші на 9,1 % значення відносного об'єму червоної пульпи через 3 доби, а також менші на 7,9 % значення відносного об'єму червоної пульпи через 7 діб; при застосуванні HAES-LX-5 % – більші на 14,4 % значення відносного об'єму білої пульпи та менші на 7,1 % значення відносного об'єму червоної пульпи через 3 доби, а також більші на 19,4 % значення відносного об'єму білої пульпи та менші на 5,8 % значення відносного об'єму червоної пульпи через 7 діб.

4. На ультраструктурному рівні інфузія 0,9 % розчину NaCl після опіку шкіри не протидіяла розвитку дистрофічних та деструктивних змін клітин стромы та паренхіми селезінки, які прогресивно наростали від пер-

шої до сьомої доби спостереження. Застосування розчинів лактопротеїну з сорбітолом або HAES-LX-5 % значно зменшує дистрофічні та деструктивні зміни клітин стромы та паренхіми селезінки. При цьому через добу після опіку шкіри спостерігаються ознаки функціональної напруги імунокомпетентних клітин і напружена функціональна активність субклітинних структур у макрофагах і плазмocyтах; через три доби – тісний кооперативний зв'язок макрофагів, лімфоцитів і плазмocyтів; через сім діб – в лімфоїдних вузликах селезінки зберігаються ознаки антигенної стимуляції у вигляді персистенції синусового гістіocyтозу, накопичення макрофагів і плазмocyтів у червоній пульпі селезінки.

5. Клітини селезінки щурів без опікового ушкодження шкіри при введенні інфузійних розчинів перебувають у стані активної рівноваги відносно процесів синтезу ДНК (S-фаз) та апоптозу (інтервал SUB-G0G1), однак більша частина клітин селезінки перебуває у фазі G0G1, що свідчить про наявність резервної популяції клітин.

6. Опік шкіри на фоні введення 0,9 % розчину NaCl через 1 добу характеризується більшими середніми значеннями інтервалу SUB-G0G1 та фази G0G1 і, одночасно, меншими середніми значеннями показників фаз S, G2 + M та IP, що вказує на наявність патологічної індукції апоптозу та порушень синтетичних процесів. Через 3 доби після опіку встановлено збільшення на 14,4% показників фази G0G1 ( $p < 0,05$ ), індексу проліферації та блоку проліферації і, одночасно, максимально високий рівень апоптозу, що може бути розцінено, як активація механізму компенсації патологічного впливу термічного ушкодження. Через 7 діб після опіку середні значення показників фази G0G1 та індексу проліферації наближаються до аналогічних показників групи тварин без опікового ушкодження шкіри, а максимальними за весь термін дослідження виявились значення показника S-фази (майже в 2,5 рази,  $p < 0,01$ ) і інтервалу SUB-G0G1 (в 2,7 рази,  $p < 0,01$ ), що свідчить про недостатню компенсацію проліферативної активності клі-

тин селезінки на фоні посиленого апоптозу.

Застосування лактопротеїну з сорбітолом або HAES-LX-5 % на фоні опікового ушкодження шкіри сприяють більш ефективному процесу оновлення клітин селезінки шляхом стимуляції синтезу ДНК та зменшенню рівня апоптозу, особливо при застосуванні HAES-LX-5 %.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Аксенов, В.П. (2014). *Ожог*. М.: Книга по Требованию.
2. Алексеев, А. А., & Ушакова, Т. А. (2013). *Ожоговый шок: проблемы остаются*. Тезисы опубликованы в сборнике научных трудов: IV съезд комбустиологов России, Москва (стр. 40). Москва: ФГБУ Инст. хирур. им. А. В. Вишневского Минист. здравоохран. РФ.
3. Аминов, У. Х., Хакимов, Э. А., Карабаев, Ж. Ш. (2013). *Летальность при ожоговой болезни*. Тезисы опубликованы в сборнике научных трудов: IV съезд комбустиологов России, Москва (стр. 12-13). Москва: ФГБУ Инст. хирур. им. А. В. Вишневского Минист. здравоохран. РФ.
4. Андрейчин, М. А., Бех, М. Д., Дем'яненко, В. В., Ничик, А. З., Ничик, Н. А. (1998). *Методи дослідження ендогенної інтоксикації організму. Методичні рекомендації: МОЗ України*. Київ, МОЗ України.
5. Антошкин, О. Н., Айдаева, С. Ш., Чернобровкин, Е. В. (2011). *Стресс-ассоциированные особенности стромально-паренхиматозных соотношений в белой пульпе селезенки*. Тезисы опубликованы в сборнике тезисов докладов XIV Региональной конференции молодых исследователей Волгоградской области, Волгоград (стр. 69-72). Волгоград: Изд-во ВолгГМУ.
6. Асимов, М. М. (2013). *Лазерно-оптическая технология оксигенации биоткани*. *Наука и инновации*, 121(3), 12-13.
7. Афанасьев, Ю. И., & Юрина, Н. А. (2016). *Гистология, эмбриология, цитология : учебник (6-е изд., перераб. и доп.)*. М. : ГЭОТАР-Медицина.
8. Багаев, В. Г., Сергеева, В. В., Боброва, А. А., Мединский, П. В., Налбандян, Р. Т., Давыдов, М. Ю. (2014). *Гипербарическая оксигенация в комплексной терапии ран у детей*. *Раны и раневые инфекции*, 2, 31-37.
9. Байдин, С. А., Граменицкий, А. Б., Рубинчик, Б. А. (2008). *Руководство по гипербарической медицине*. Москва, РФ: Медицина.

10. Басин, Б. Я. (2012). Эфферентная терапия в условиях экстренной медицины (Высокие технологии в экстренной медицине). *Медико-фармацевтический вестник Поволжья*, 7(525), 14.
11. Бахмет, А. А. (2009). *Стресс-протективное действие некоторых олигопептидов на иммунные структуры паховых лимфатических узлов в условиях экспериментального стресса*. Тезисы опубликованы в матер. науч.-практ. конф. с межд. участ., посвящ. 85-летию со дня рожд. д-ра мед. наук, проф. П.Ф. Степанова, Смоленск (стр. 25-27). Смоленск: [б.и.].
12. Бебешко, Н. П. (2013). Динаміка морфологічних змін в селезінці щурів у через 1, 3 та 7 діб після опіку шкіри при введенні фізіологічного розчину NaCl або «лактопротеїну з сорбітолом». *Український медичний альманах*, 16(3), 12-18.
13. Бебешко, Н. П. (2013). *Морфологічні зміни в селезінці щурів у ранні терміни після опіку шкіри при введенні фізіологічного розчину*. Тези опубліковані в матеріалах VII Міжнародного конгресу з інтегративної антропології, Вінниця (стор 14-15). Вінниця: Друкарня ВНМУ ім. М. І. Пирогова.
14. Бобрышева, И. В. (2015). Морфологическая реактивность селезенки крыс различных возрастных периодов при иммуносупрессии. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 6, 315-321.
15. Божедомов, А. Ю., Моррисон, В. В., Островский, Н. В., Шулаева, Н. М. (2010). *Влияние переливания компонентов крови на выраженность синдрома системного воспалительного ответа и показатели интоксикации при тяжелой термической травме*. Тезисы опубликованы в сборнике тезисов докладов III Съезда комбустиологов России, Москва (стр. 63-64). Москва: [б.и.].
16. Божедомов, А. Ю., Моррисон, В. В., Шулаева, Н. М., Никитина, В. В., Иваненко, И. Л. (2012). Цитопротекторный эффект цитофлавина при лечении термической травмы различной степени тяжести. *Саратовский научно-медицинский журнал*, 8(1), 38-42.



17. Бочаров, Р. В. (2011). Оптимизация внутривенного лазерного облучения крови у детей младшего возраста при термической травме. *Лазерная медицина*, 15(4), 25-27.
18. Бочаров, Р. В. (2011). Оценка сочетанного проведения лазерного облучения крови и антикоагулянтной терапии у детей младшего возраста с термическими травмами. *Вестник анестезиологии и ревматологии*, 8(4), 12-17.
19. Бочаров, Р. В., Солнышко, А. Л., Рипп, Е. Г. (2010). Взаимосвязь между дисфункцией системы гемостаза, тяжестью ожогового шока и развитием синдрома полиорганной недостаточности у детей. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*, 7(1), 16-20.
20. Булько, І. В. (2015). Динаміка гістологічних змін селезінки щурів у віддалений період після опікової травми шкіри. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*, 14, 2(52), 29-32.
21. Булько, І. В. (2015). Морфологічні зміни у селезінці щурів у пізні терміни після опікового шоку та застосування лактопротеїну з сорбітолом. *Галицький лікарський вісник*, 22, 3(1), 36-38.
22. Булько, І. В. (2016). Структурні зміни в селезінці щурів у пізніх стадіях опікової травми після корекції інфузійним розчином НАЕС-LX-5 %. *Вісник проблем біології і медицини*, 2(1), 360-363.
23. Булько, І. В. (2016). Структурні реакції пульпи селезінки на дію нового кровозамінника НАЕС-LX-5 %. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*, 15, 1(55), 63-66.
24. Булько, І. В. (2017). Особливості клітинного циклу клітин селезінки у віддалений період після опікової травми шкіри у щурів. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*, 16(3), 76-80.
25. Булько, І. В., & Гумінський, Ю. Й. (2011). Ультроструктурний морфометричний аналіз популяції лімфоцитів білої пульпи селезінки при опіковій хворобі. *Вісник морфології*, 17(2), 227-230.
26. Визир, В. А., & Буряк, В. В. (2015). *Заболевания, вызванные воздей-*

ствием на организм термических факторов (тепла и холода) : учеб.-метод. пособие к практ. занятиям по внутренней медицине (военная терапия) для студентов V курса мед. фак.. – Запорожье : [ЗГМУ].

27. Вильдяева, М. В., & Инчина, В. И. (2015). Обоснование эффективности применения препарата антиоксидантного типа действия мексиданта в комплексном лечении ожоговой травмы. *Фундаментальные исследования*, 1, 46-50.

28. Вишневецкая, Т. Я., & Абрамова, Л. Л. (2014). Структурно функциональная перестройка селезенки кролика при стрессе и на фоне воздействия препарата «Гамавит». *Вестник РУДН, серия Агротомия и животноводство*, 1, 52-58.

29. Волков, К. С. (1999). *Ультраструктура основных компонентів органів систем організму : навч. посібник-атлас*. Тернопіль: Укрмедкнига.

30. Волошин, В. М. (2011). Гістологічна будова селезінки старих щурів після інгаляційного впливу толуолу. *Галицький лікарський вісник*, 18(4), 11-15.

31. Волошин, В. М., & Таланова, О. С. (2011). Вплив внутрішньо-утробного антигенного навантаження на формування маси селезінки щурів лінії Вістар. *Вісник проблем біології і медицини*, 2(3), 32-33.

32. Волошин, М. А., Федотченко, А. В., Матвейшина, Т. М. (2009). *Спосіб моделювання внутрішньоплідної дії антигенів*. Патент № 49377, Україна, МПК(2009) А61Р37/00, Бюл. № 8.

33. Гаврилюк, А. О., Галунко, Г. М., Волков, А. О., Шаповал, О. М. (2017). Гістологічні зміни в тонкій кишці в пізній стадії опікової хвороби при корекції інфузійними розчинами. *Вісник морфології*, 23(2), 226-231.

34. Гаврилюк, А. О., Гунас, І. В., Галунко, Г. М., Черешнюк, І. Л., Лисенко, Д. А. (2017). Показники клітинного циклу і фрагментації ДНК клітин слизової оболонки тонкої кишки через 14, 21 та 30 діб після опікового ушкодження шкіри на фоні інфузії 0,9 % розчину NaCl. *Biomedical and Biosocial Anthropology*, 29, 104-108.

35. Гаврилюк-Скиба, Г. О., & Волков, К. С. (2013). Субмікроскопічні зміни структурних компонентів селезінки в ранні терміни після опікової травми в експерименті. *Світ медицини та біології*, 1, 112-116.
36. Гаврилюк-Скиба, Г. О., Волков, К. С., Гунас, Л. В. (2011). Імуногістохімічні зміни селезінки при термічній травмі в динаміці експерименту. *Вісник морфології*, 17(3), 478-482.
37. Гаврилюк-Скиба, Г. О., Волков, К. С., Небесна, З. М. (2013). Електронно-мікроскопічний стан структурних компонентів селезінки в пізні терміни після експериментальної термічної травми. *Вісник морфології*, 19(1), 19-22.
38. Галунко, Г. М. (2014). Особливості впливу розчину ХАЕС-LX-5% на слизову оболонку тонкої кишки щурів в пізні стадії опікової хвороби. *Український морфологічний альманах*, 12(4), 17-20.
39. Галунко, Г. М. (2017). Гістологічні зміни в тонкій кишці у пізні стадії опікової хвороби. *Світ медицини та біології*, 3(61), 90-96.
40. Галунко, Г. М. (2018). Показники клітинного циклу клітин слизової оболонки тонкої кишки щурів через 14, 21 та 30 днів після попередньої інфузії 0,9 % розчину NaCl, лактопротеїну з сорбітолом або НАЕС-LX 5%. Тези надруковані в матеріалах міжнародної науково-практичної конференції «Світова медицина: сучасні тенденції та фактори розвитку», Львів (стор. 10-12). Львів: ГО Львівська медична спільнота.
41. Галунко, Г. М., & Гаврилюк, А. О. (2014). Електронно-мікроскопічні зміни слизової оболонки тонкої кишки щурів в пізні стадії опікової хвороби. *Світ медицини та біології*, 4(47), 97-101.
42. Галунко, Г. М., Гаврилюк, А. О., Мішалов, В. Д. (2014). Морфологічні зміни в тонкій кишці в пізні стадії після опіку шкіри при використанні лактопротеїну з сорбітолом. *Український науково-медичний молодіжний журнал*, 1(93), 15-18.
43. Гербут, А. О. (2007). Характеристика щільності клітинних елементів структурних компонентів білої пульпи селезінки після антигенної

стимуляції в експерименті. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*, 6(1), 56-58.

44. Глуткин, А. В., & Гуляй, И. Э. (2013). *Роль свободнорадикальных процессов в развитии окислительного стресса при моделировании термического ожога у крысят*. Тезисы опубликованы в материалах III Междунар. науч.-практ. конф. «Фундаментальные и прикладные проблемы стресса», Витебск (стр. 15-17). Витебск: Витебск. гос. ун-т.

45. Глуткин, А. В., & Ковальчук, В. И. (2013). Влияние внутривенного лазерного облучения крови и эмоксипина на кислородтранспортную функцию крови и свободнорадикальные процессы при термическом ожоге у крысят. *Хирургия. Восточная Европа*, 3, 69-80.

46. Глуткин, А. В., Ковальчук, В. И., Гуляй, И. Э. (2013). *Характер изменений свободнорадикальных процессов при термическом ожоге у крысят в условиях коррекции*. Тезисы опубликованы в материалах науч.-практ. конф. «Актуальные проблемы медицины», посвящ. 55-летию учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно (стр. 157-159, Ч. 1). Гродно: Гроднен. гос. мед. ун-т.

47. Глуткин, А. В., Ковальчук, В. И., Островская, О. Б. (2012). Моделирование глубокого ожога у крысят. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*, 2, 51-53.

48. Головацький, А. С., Гербут, А. О., Гецько, О. І., Кочмарь, М. Ю., Палапа, В. Й., Добрянська, Е. С., Бичко, М. В. (2011). Характеристика щільності клітинних елементів періартеріальних лімфоїдних піхв білої пульпи селезінки білих щурів-самців репродуктивного віку на сьому добу після антигенної стимуляції організму. *Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина»*, 3(42), 173-176.

49. Головацький, А. С., Гербут, А. О., Гецько, О. І., Палапа, В. Й. (2008). Субмікроскопічна характеристика червоної пульпи селезінки білих щурів-самців репродуктивного віку після антигенної стимуляції. *Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина»*, 33, 32-36.

50. Гольдзон, М. А., Долгих, В. Т., Гирш, А. О. (2012). Нарушение системной гемодинамики, сократимости и метаболизма миокарда при тяжелой термической травме в эксперименте и их коррекция. *Общая реаниматология*, 8(3), 14.
51. Горальський, Л. П., Хомич, В. Т., Кононський, О. І. (2011). *Основи гістологічної техніки і морфофункціональні методи досліджень у нормі та при патології*. Житомир: Полісся.
52. Григоренко, Д. Е., Сапин, М. Р., Федоренко, Б. С., (2010). Влияние бездейтериевой легкой воды на состояние лимфоидной ткани селезенки у мышей в постлучевой период. *Вестник новых медицинских технологий*, 17(1), 9-11.
53. Гужва, А. А., & Паймина, И. С. (2015). *Гистологические изменения селезенки крыс под действием «Дексаметазона»*. Тези опубліковані в матеріалах Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Актуальні проблеми сучасної патоморфології та патофізіології», присвяченої 50-річчю кафедри патологічної анатомії та кафедри патофізіології Запорізького державного медичного університету, Запоріжжя (стр. 47). Запоріжжя: [б.в.].
54. Гумінський, Ю. Й., & Бебешко, Н. П. (2012). Ультраструктура селезінки щурів при інфузії колоїдно-гіперосмолярними розчинами. *Biomedical and Biosocial Anthropology*, 19, 114-118.
55. Гумінський, Ю. Й., & Булько, І. В. (2012). Аналіз популяції лімфоцитів білої пульпи селезінки в пізніх стадіях опікової хвороби після фармакологічної корекції. *Вісник морфології*, 18(2), 49-53.
56. Гумінський, Ю. Й., & Очеретна, Н. П. (2013). Динаміка морфологічних змін в селезінці щурів у ранні терміни після опіку шкіри 2-3 ступеня площею 21-23 % поверхні шкіри та їх корекція інфузійним розчином НАЕС-LX-5%. *Biomedical and Biosocial Anthropology*, 21, 93-97.
57. Гунас, І. В., Дзевульська, І. В., Черкасов, Е. В., Ковальчук, О. І. (2015). Використання мембранопластичних властивостей лактопротейну-С для поновлення структур внутрішніх органів при опіковій хворобі. *На-*

*уковий вісник Ужгородського національного університету*, 1(51), 17-22.

58. Гунас, І. В., Дзевульська, І. В., Черкасов, Е. В., Ковальчук, О. І. (2015). Мембранопластичний ефект дії лактопротеїну-С на структуру органів нейроімуноендокринної системи за умов інфузійної терапії опікової хвороби. *Хірургія України*, 3, 36-43.

59. Гунас, І. В., Дзевульська, І. В., Черкасов, Е. В., Ковальчук, О. І. (2014). Вплив внутрішньовенної інфузії комбінованих гіперосмолярних розчинів на перебіг опікової хвороби та структурні зміни органів нейроімуноендокринної системи при опіковій хворобі. *Світ медицини та біології*, 1, 111-118.

60. Гунас, І. В., Дзевульська, І. В., Черкасов, Е. В., Ковальчук, О. І. (2014). Перебіг опікової хвороби та структурні зміни органів нейроімуноендокринної системи за умов застосування внутрішньовенної інфузії комбінованих гіперосмолярних розчинів. *Український морфологічний альманах*, 12(1), 29-35.

61. Гунас, І. В., Кондрацький, Б. О., Нурметова, І. К., Дзевульська, І. В., Ковальчук, О. І., Черкасов, Є. В., ... Ситнік О. В. (2012). Динаміка змін рівня ендогенної інтоксикації в організмі щурів протягом місяця після опіку шкіри II-III ступеня, площею 21-23% поверхні тіла та її корекція інфузійними розчинами, лактопротеїном з сорбітолом та НАЕС-LX-5 %. *Український морфологічний альманах*, 10, 4. 29-34.

62. Гунас, І. В., Черкасов, Е. В., Дзевульська, І. В., Ковальчук, О. І. (2012). Динаміка різних типів клітинної смерті в тимусі, наднирникових залозах, аденогіпофізі та зміни рівня ендогенної інтоксикації в організмі щурів при експериментальній опіковій хворобі за умов інфузії комбінованих гіперосмолярних розчинів. *Український науково-медичний журнал*, 4, 10-14.

63. Гунас, І. В., Черкасов, Е. В., Ковальчук, О. І., Дзевульська, І. В. (2014). Структурні аспекти адаптаційних змін органів нейроімуноендокринної системи за умов лікування опікової хвороби комбінованими гіпе-

росмолярними розчинами. *Галицький лікарський вісник*, 21(2), 21-26.

64. Гусейнова, С. Т., & Гусейнов, Т. С. (2010). Влияние дегидратации на морфологию иммунных органов. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*, 4(36), 95-98.

65. Дербенёв, В. А., Гребенник, С. Ф., Якубов, Э. Ш., Макоев, С. Н. (2008). Влияние внутривенного лазерного облучения крови на динамику раневого процесса у обожжённых. *Лазерная медицина*, 12(4), 13-17.

66. Дзевульская, И. В., Гунас, И. В., Черкасов, Э. В., Ковальчук, А. И. (2014). Морфологическая характеристика гистогематических барьеров в органах нейроиммуноэндокринной системы при инфузионной терапии ожоговой болезни комбинированными гиперосмолярными растворами. *Хирургия. Восточная Европа*, 2(10), 113-124.

67. Добреля, Н. В., Бойцова, Л. В. Данова, I. В. (2015). Правова база для проведення етичної експертизи доклінічних досліджень лікарських засобів з використанням лабораторних тварин. *Фармакологія та лікарська токсикологія*, 2, 95-100.

68. Дубкова, С. Б. (2013). *Совокупный анализ ошибок в процессе лечения ожоговых больных. Причины летальности и меры по их преодолению*. Тезисы представлены в сборнике научных трудов IV съезда комбустиологов России, Москва (стр. 19-20). Москва: [б.и.].

69. Ерофеева, М. В. (2009). Изучение влияния мексиданта на результаты лечения пациентов с ожоговой болезнью. *Известия высших учебных заведений*, 2(10), 76-80.

70. Злобина, О. В., Фирсова, С. С., Бучарская, А. Б., Бугаева, И. О. (2011). Морфофункциональное состояние белой пульпы селезенки при пероральном введении наночастиц золота в эксперименте. *Морфология*, 140(5), 88.

71. Капитонова, М. Ю., Улла, М., Нор Ашикин, М. Н. Х. (2011). Влияние гомо- и гетеротопических стрессоров на иммуноморфологию лимфоидных органов. *Морфология*, 140(5), 90-91.

72. Каркищенко, Н. Н., & Грачев, С. В. (2010). *Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских технологиях*. М.: Профиль.
73. Кацай, В. В., & Шепітько, В. І. (2008). Вивчення динаміки змін тучних клітин в структурі селезінки при підшкірній трансплантації кріоконсервованої плаценти. *Український морфологічний альманах*, 6(1), 231.
74. Кащенко, С. А., & Бобрышева, И. В. (2014). Особенности гистологического строения белой пульпы селезенки крыс в разные периоды постнатального онтогенеза в условиях экспериментальной иммуносупрессии. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*, 1, 51-54.
75. Кащенко, С. А., & Золотаревская, М. В. (2011). Морфометрические показатели селезенки крыс после введения циклофосфана. *Український морфологічний альманах*, 9(2), 31-33.
76. Кащенко, С. А., Морозова, Е. Н., Петизина, О. Н., Золотаревская, М. В. (2011). Особенности морфометрических параметров периферических органов иммунной системы при введении циклофосфана. *Морфология*, 140(5), 92.
77. Клименко, Н. А., Павлова, Е. А., Сорокина, И. В. (2009). Морфофункциональные особенности тканей перибронхиальных лимфатических узлов и селезенки при острой сердечной недостаточности. *Експериментальна та клінічна медицина*, 2, 4-9.
78. Клименко, Н. А., Павлова, Е. А., Сорокина, И. В. (2009). Морфофункциональные особенности ткани перибронхиальных лимфатических узлов и селезенки при гипостатической пневмонии, возникшей на фоне хронической сердечной недостаточности. *Експериментальна і клінічна медицина*, 3, 9-13.
79. Клименко, Н. А., Сорокина, И. В., Варваричева, О. С. (2006). Морфологические изменения в селезенке при действии низкоинтенсивного гамма-излучения на фоне хронического воспаления. *Експериментальна і*



*клінічна медицина*, 4, 18-23.

80. Клименко, Н. А., Сорокина, И. В., Савенко, И. А., Горголь, Н. И. (2010). Морфофункциональное состояние тимуса и селезенки при воспалении на фоне действия неселективного блокатора опиоидных пептидов налоксона. *Експериментальна і клінічна медицина*, 1, 10-15.

81. Клименко, Н. А., Татарко, С. В., Сорокина, И. В. (2009). Морфофункциональное состояние селезенки в динамике хронического иммунного воспаления. *Теоретична і експериментальна медицина медицина*, 1, 35-38.

82. Ковалкіна, Л. О., Мороз, Г. І. (2010). Альбумін – препарат поліфункціональної дії. *Український журнал екстремальної медицини імені Г.О. Можасєва*, 11(3), 18-22.

83. Ковальський, М. П., Кобзар, О. Б., Дітковський, А. П., Прокопець, К. О., Ткалич, В. В. (2011). Морфологія селезінки при портальній гіпертензії: експериментальне дослідження. *Вісник проблем біології і медицини*, 2(2), 118-120.

84. Ковальчук, В. И. (2015). Состояние прооксидантно-антиоксидантного баланса при термическом ожоге кожи в эксперименте и клинике. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*, 1, 73-78.

85. Ковальчук, О. І. (2012). Стан соматотропних клітин аденогіпофіза щурів при експериментальній опіковій травмі шкіри та його корекції колоїдно-гіперосмолярними розчинами. *Український морфологічний альманах*, 10(2), 202-205.

86. Ковальчук, О. І. (2016). Особливості показників клітинного циклу в аденогіпофізі в пізні терміни після опікової травми шкіри у щурів за умов окремої інфузії у перші 7 діб 0,9 % розчину NaCl, лактопротеїну з сорбітолом або НАЕС-LX-5%. *Український науково-медичний молодіжний журнал*, 1(93), 24-31.

87. Ковальчук, О. І., Дзевульська, І. В., Черкасов, Е. В., Гунас, І. В. (2014).

Механізми структурної трансформації гістогематичних бар'єрів органів нейроімуноендокринної системи за умов інфузійної терапії опікової хвороби. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*, 13(2), 69-74.

88. Ковальчук, О. І., Черкасов, Е. В., Дзевульська, І. В., Гунас, І. В. (2014). Вплив ендогенної інтоксикації на структурні зміни органів нейроімуноендокринної системи за умов лікування опікової хвороби комбінованими гіперосмолярними розчинами. *Український науково-медичний молодіжний журнал*, 1(79), 42-47.

89. Ковешников, В. Г., Стаценко, Е. А., Нужная, Е. К. (2010). Строение белой пульпы селезёнки половозрелых крыс находившихся под влиянием бисфосфоната «Зомета» на ультрамикроскопическом уровне. *Український морфологічний альманах*, 8(2), 247-248.

90. Кожем'якін, Ю. М., Хромов, О. С., Болдирєва, Н. Є., Добреля, Н. В., Сайфетдінова, Г. А. (2017). *Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними*. К. : Інтерсервіс.

91. Козинец, Г. П., Коваленко, О. Н., Осадчая, О. И. (2010). Принципы антибактериальной терапии при лечении ожоговых ран (опыт клинического применения цефепима). *Хірургія України*, 2, 33-39.

92. Козинец, Г. П., Осадчая, О. И., Боярская, А. М. (2008). Клиническая эффективность и влияние на тяжесть эндогенной интоксикации препарата Ронем у больных с глубокими ожогами. *Клінічна хірургія*, 10, 55-60.

93. Козинец, Г. П., Осадчая, О. И., Цыганков, В. П., Исаенко, Н. П., Жернов, А. А., Боярская, А. М. (2012). Коррекция метаболической гипоксии у пострадавших с тяжелой термической травмой в стадии ожоговой септикотоксемии. *Клиническая хирургия*, 12, 38-42.

94. Козинец, Г. П., Осадчая, О. И., Цыганков, В. П., Исаенко, Н. П., Жернов, А. А., Боярская, А. М. (2012). Коррекция метаболической гипоксии у пострадавших с тяжелой термической травмой в стадии ожоговой септикотоксемии. *Клінічна хірургія*, 12, 38-42.

95. Козинець, Г. П., Осадча, О. І., Боярська, Г. М. (2008). *Ефектив-*

ність застосування препарату лактопротеїн з сорбітолом для профілактики порушень гомеостазу хворих з глибокими та поширеними опіками. Тези представлені в матеріалах I міжнар. конгресу «Сучасні досягнення інфузійної терапії», Черкаси (стор. 80). Черкаси: [б.в.]

96. Козинець, Г. П., Слесаренко, С. В., Сорокіна, О. Ю., Клигуненко, О. М., Циганков, В. П. (2008). *Опікова травма та її наслідки. Керівництво для практичних лікарів*. Дніпропетровськ: Видавництво «Преса України».

97. Кондрацький, Б. О., Миндюк, М. В., Винарчик, М. Й., Волос, О. П., Найда, Л. Я., Панас, О. М., Новак, В. Л. (2004). Трансфузійний препарат Лактопротеїн з сорбітолом – фармако-токсикологічна характеристика. *Український журнал гематології та трансфузіології*, 4(4), 36-39.

98. Кондрацький, Б. О., Миндюк, М. В., Винарчик, М. Й., Качмарик, Д. Л., Дорошенко, Л. Г., Новак, В. Л. (2004). Обґрунтування розробки білково-сольового препарату «Лактопротеїн з сорбітолом». *Укр. журн. гематології та трансфузіології*, 2(4), 43-47.

99. Кондрацький, Б. О., Миндюк, М. В., Новак, В. Л. (2000). *Комплексний інфузійний препарат Реосорбілакт і показання до його клінічного застосування*. Інформаційний лист № 39. Випуск по проблемі «Гематологія і трансфузіологія». МОЗ України.

100. Кондрацький, Б. О., Новак, В. Л., Кондрацький, Я. Б. (2011). *Комплексний колоїдно-гіперосмолярний інфузійний препарат*. Патент 93776, Україна, 5, 12.

101. Коржевский, Д. Э., & Гиляров, А. В. (2010). *Основы гистологической техники*. СПб: СпецЛит.

102. Корысева, А. М., Симонова, Е. Ю., Макарова, О. В. (2011). Морфофункциональная характеристика иммунной системы самцов и самок крыс Вистар. *Иммунология*, 32(2), 81-84.

103. Костина, О. В., Перетягин, С. П., Фишкин, А. О., Ларионова, К. Д. (2013). Органоспецифические особенности перекисного окисления липидов в условиях экспериментального термического ожога. *Фундаменталь-*

ные исследования, 5(1), 88-91.

104. Кочмарь, М. Ю., Гербут, А. О., Палапа, В. Й., Кочмарь, О. М. (2010). Морфофункціональна характеристика світлих центрів лімфоїдних вузликів білої пульпи селезінки щурів-самців різних вікових груп у нормі / М.Ю. Кочмарь, А.О. Гербут, В.Й. Палапа [та ін.] // Вісник морфології. – 2010. – Т. 16, № 2. – С. 297-300.

105. Крушевський, В. Д. (2010). Співвідношення вмісту та розміру імунних комплексів у селезінці білих щурів при експериментальному токсикологічному бронхіті. *Одеський медичний журнал*, 1(117), 28-31.

106. Крылов, К. М., Шлык, И. В., Фролов, С. Н. (2013). *Оценка влияния субстратных антигипоксантов на течение ожогового шока*. Тезисы представлены в сборнике научных трудов IV съезда комбустиологов России, Москва (стр. 66-68). М.: [б.и.].

107. Лаврешин, П. М., Владимирова, О. В., Ермоленко, Ю. С., Евдокимова, Е. В. (2012). *Специфическая терапия эндогенной интоксикации при ожоговой болезни с применением орнитин–аспартатного комплекса*. Тезисы представлены в материалах VII Всероссийской конференции общих хирургов с международным участием, Красноярск (стр. 721-723). Красноярск: [б.и.].

108. Лебединская, Е. А., Лебединская, О. В., Годовалов, А. В., Ахматова, Н. К. (2011). Морфологические изменения лимфоидных и паренхиматозных органов мышей на фоне введения иммуномодуляторов бактериального происхождения. *Морфология*, 140(5), 97.

109. Литовченко, А. Н., Цогоев, А. А., Григорьева, Т. Г., Олейник, Г. А. (2012). Инфузионная терапия ожогового шока – еще раз об известном. *Журнал "Медицина невідкладних станів"*, 4 (43), 9-13.

110. Майборода, А. А. (2013). Апоптоз – гены и белки. *Сибирский медицинский журнал*, 3, 130-135.

111. Макалиш, Т. П. (2013). Морфофункціональні особливості селезінки при впливі на організм факторів різного генезу. *Тавриче-*

*ский медико-биологический вестник*, 16(1), 265-269.

112. Макарова О. І., & Чайковський, Ю. Б. (2014). Особливості ультраструктурних змін в респіраторному відділі легень щурів у віддалений період після термічної травми за умов її корекції колоїдно-гіперосмолярним інфузійним розчином НАЕС-LX-5%. *Світ медицини та біології*, 4(46), 115-120.

113. Маркелова, Е. В., Тарасов, А. Е., Усов, В. В., Обыденникова, Т. Н., Горшеев, А. Н. (2009). *Дополнительные диагностические критерии тяжести и прогноза течения ожоговой болезни : метод. рекомендации*. Владивосток: [б.и.].

114. Матвеев, С. Б., Смирнов, С. В., Тазина, Е. В. (2013). Динамика эндогенной интоксикации у пациентов с обширными ожогами. *Клинич. лаб. диагностика*, 2, 10-12.

115. Матвеевко, А. В., Тарасенко, М. Ю., Петрачков, С. А., Самарев, А. В. (2012). О значении и содержании понятия «ожоговый шок» в клинической практике. *Вестник российской военно-медицинской академии*, 1(37), 59-64.

116. Матвейшина, Т. М., Таланова, О. С., Грінівецька, Н. В. (2011). Особливості морфогенезу внутрішніх органів щура після внутрішньо-утробного впливу інактивованої антивірусної вакцини. *Український морфологічний альманах*, 9(3), 180-182.

117. Миндюк, М. В., Качоровський, Б. В., Новак, В. Л., Винарчик, М. Й., Кондрацький, Б. О., Орлик, В. В. (2000). *Плазмозамінювальний розчин комплексної дії «Лактопротейн з сорбітолом»*. Патент 32467, Україна, 7, 3.

118. Миронов, П. И., Лыков, А. В., Смольников, В. В. (2008). *Оценка взаимосвязи синдромов органной дисфункции с течением и исходами тяжелой термической травмы*. Тезисы представлены в сборнике научных трудов II съезда комбустиологов России, Москва (стр. 88-89). М. [б.и.].

119. Мишалов, В. Г., Маркулан, Л. Ю., Теслюк, И. И. (2011). Эфферентная терапия в хирургической практике. *Хірургія України*, 3, 63-77.
120. Мороз, Г. А. (2011). Лектиногистохимическая характеристика лимфоцитов белой пульпы селезенки при экспериментальной гипергравитации. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*, 10(4), 69-73.
121. Мороз, Г. А. (2011). Морфофункциональные изменения в селезенке половозрелых крыс при систематическом воздействии гипергравитации. *Український морфологічний альманах*, 9(2), 57-59.
122. Мороз, Г. О., & Кривенцов, М. А. (2011). Морфофункціональні особливості селезінки статевонезрілих щурів лінії ВІСТАР при гіпергравітаційній дії, що повторюється. *Вісник проблем біології і медицини*, 2(2), 187-191.
123. Москвин, С. В., Наседкин, А. Н., Осин, А. Я. (2010). *Лазерная терапия в педиатрии*. М.: Эксмо.
124. Мотуляк, А. П. (2008). Гермінативні центри лімфатичних вузликів селезінки у ранньому постнатальному періоді онтогенезу після дії малих доз радіації. *Буковинський медичний вісник*, 12(2), 98-102.
125. Мусселиус, С. Г. (2006). *Синдром эндогенной интоксикации при неотложных состояниях*. М.: Издательство Бином.
126. Нагайчук, В. І. (2010). Сучасні підходи до надання допомоги хворим з опіками. *Мистецтво лікування*, 5(71), 24-27.
127. Недашківський, С. М., Бабак, С. І., Кедьо, Б. І., Юрків, В. В., Галушко, О. А. (2015). Інтоксикаційний синдром: сучасні можливості інтенсивної терапії. *Острые и неотложные состояния в практике врача*, 2, 13-16.
128. Нужная, Е. К., Санькова, Л. Ю., Солодкая, Е. С. (2010). Алгоритм оценки строения селезенки половозрелых крыс при светооптическом исследовании. *Український медичний альманах*, 13(5), 132-133.
129. Овчаренко, В. В. (2012). Будова селезінки інтактних щурів різних вікових груп. *Український медичний альманах*, 14(5), 189-192.

130. Овчаренко, В. В. (2012). Макро-, мікро- особливості селезінки щурів після впливу хронічної гіпертермії середнього ступеню вираженості. *Український морфологічний альманах*, 10(2), 206-209.
131. Оковитый, С. В., Суханов, Д. С., Заплутанов, В. А., Смагина, А. Н. (2012). Антигипоксанти в современной клинической практике. *Клиническая медицина*, 90(9), 63-68.
132. Олифирова, О. С., & Козка, А. А. (2017). Значение антиоксидантов и гипербарической оксигенации в лечении ожоговых. *Новости хирургии*, 25(2), 148-154.
133. Орлик, В. В. (2000). Нові вітчизняні кровозамінники комплексної дії, створені на основі натрію лактату, сорбітолу, альбуміну, глюкози та електrolітів. *Ліки України*, 3, 4-7.
134. Орлик, В. В., Новак, В. Л., Семененко, А. І. (2009). Новий плазмозамінник поліфункціональної дії лактосорбал в лікуванні термічних уражень. *Biomedical and Biosocial Anthropology*, 12, 50-55.
135. Осадчая, О. И. (2009). Роль энтеросорбции в лечении метаболической интоксикации у больных с тяжелыми ожогами. *Здоров'я України*, 6(1), 33.
136. Очеретна, Н. П. (2013). Динаміка ультраструктурних змін в селезінці щурів у ранні терміни (1, 3, 7 доба) після опіку шкіри 2-3 ступеня площею 21-23 % поверхні тіла та її корекція інфузійним розчином НАЕС-LX-5%. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 17(2), 460-464.
137. Очеретна, Н. П. (2013). Ультраструктурні зміни в селезінці щурів через 1, 3 та 7 діб після опіку шкіри та її корекція інфузійним розчином "Лактопротеїну з сорбітолом". *Вісник морфології*, 19(2), 425-430.
138. Очеретна, Н. П. (2018). *Клітинний цикл і фрагментація ДНК в клітинах селезінки щурів протягом 7 діб після введення інфузійних розчинів*. Тези опубліковані в матеріалах Міжнародної науково-практичної конференції «Перспективні напрями розвитку сучасних медичних та

фармацевтичних наук», Дніпро (стор. 87-89). Дніпро: Організації наукових медичних досліджень «Salutem».

139. Очеретна, Н. П. (2018). *Особливості коригуючої дії "лактопротеїну з сорбітолом" та НАЕС-LX-5% на ультраструктурні зміни в селезінці щурів у ранні терміни після опіку шкіри*. Тези опубліковані в матеріалах Міжнародної науково-практичної конференції «Сучасні проблеми світової медицини та її роль у забезпеченні здоров'я світового співтовариства», Одеса (стор. 95-99). Одеса: Громадська організація «Південна фундація медицини».

140. Очеретна, Н. П., Гумінський, Ю. Й., Гунас, І. В. (2018). Показники клітинного циклу і фрагментації ДНК клітин селезінки в ранні терміни після термічного опіку шкіри на фоні введення "лактопротеїну з сорбітолом" або НАЕС-LX-5%. *Вісник наукових досліджень*, 1(90), 141-146.

141. Очеретнюк, А. А., Яковлева, О. А., Паламарчук, О. В. (2015). Коррекция морфологических изменений в легких крыс инфузионными растворами при экспериментальной ожоговой болезни. *Медицина и образование в Сибири : сетевое научное издание*, 2, [http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text\\_full.php?id=1701](http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1701)

142. Петри, А., & Сэбин, К. (2015). *Наглядная медицинская статистика : учеб. пособие* (пер. с англ. под ред. В. П. Леонова). М.: ГЭОТАР-Медиа.

143. Пиголкин, Ю. И., Хушкадамов, З. К., Исхизова, Л. Н., Горностаев, Д. В. (Под ред. Ю. И. Пиголкина) (2010). *Судебно-медицинская характеристика поврежденных от воспламенения горючих жидкостей на теле человека*. М.: ООО «Медицинское информационное агентство».

144. Пименова, Ю. А. (2011). *Морфологическое исследование селезенки при экспериментальном стафилококковом перитоните*. Тезисы опубліковані в матеріалах II Російської (ітогової) конкурс-конференції студентів і молодих учених «Авиценна – 2011», Новосибірськ (стр. 194-195). Новосибірськ: [б.и.].

145. Погорелов, М. В. (2013). *Морфофункціональні перебудови селезінки*



за умов адаптаційно-реадаптаційний змін у кістковій системі та клітинної дегідратації організму. Тези опубліковані в збірнику тез доповідей Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених «Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини», Суми (стор. 192-193). Суми : СумДУ.

146. Прасолова, Л. А., Плюснина, И. З., Оськина, И. Н., Шихевич, С. Г. (2010). Морфофункциональные изменения селезенки при индукции реакций клеточного иммунитета у серых крыс, селекционированных по поведению. *Морфология*, 5, 25-30.

147. Радцева, Г. Л., & Радцева, Ю. А. (2011). Изменения в периферических органах иммунной системы крыс при воздействии кадмия. *Морфология*, 140(5), 110-111.

148. Раєцька, Я. Б. (2016). Показники ендогенної інтоксикації при експериментальній опіковій хворобі в стадії токсемії. *Науковий вісник Чернівецького університету. Біологія (Біологічні системи)*, 8(1), 24-27.

149. Райнес, Е. В., Акулов, М. С., Евстигнеев, С. В., Борисевич, А. Л. (2010). Применение препаратов янтарной кислоты в комплексной терапии больных с ожогами. Тезисы представлены в материалах III Съезда комбустиологов России, Москва (стр. 125-126). Москва: [б.и.].

150. Регада, М. С., & Березнякова А. І. (2011). *Патологічна фізіологія. Підручник для студентів*. Львів, Магнолія.

151. Сахаров, С. П., & Шень, Н. П. (2011). Иммунный статус у тяжелообожженных детей на фоне традиционного лечения и применения иммунокорректирующей терапии. *Вестник анестезиологии и ревматологии*, 8(4), 12-17.

152. Семененко, А. І., Кондрацький, Б. О., Яковлева, О. О. (2010). Вплив лактопротеїну з сорбітолом та НАЕС-LX-5% на динаміку деяких показників функціонування печінки при опіковій хворобі у щурів. *Вісник морфології*, 16(2), 363-365.

153. Семененко, А. І., Пушкар, М. С., Король, А. П. (2011). Морфологічні

особливості печінки щурів на ранніх стадіях опікової хвороби при інфузійній терапії колоїдно-гіперосмолярними розчинами. *Вісник морфології*, 17(2), 285-289.

154. Семененко, А. І., Черешнюк, І. Л., Лисенко, Д. А., Гунас, І. В. (2011). Порівняльна характеристика клітинного циклу та фрагментації ДНК клітин печінки на фоні опікової хвороби у щурів в залежності від фармакотерапії колоїдно-гіперосмолярними розчинами. *Вісник морфології*, 17(3), 656-660.

155. Сизова, Е. А., Лебедев, С. В., Полякова, В. С., Глущенко, Н. Н. (2010). Структурно-функціональна організація селезенки крыс при внутримышечном введении наночастиц меди типа CU 10X. *Вестник ОГУ*, 2(108), 129-132.

156. Сикора, В. З. (2010). Органогенез селезенки половозрелых крыс при введении им гидрокортизона. *Український морфологічний альманах*, 8(4), 103-104.

157. Симонова, Е. Ю. (2012). Сравнительная характеристика морфофункционального состояния органов иммунной системы и субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови самцов и самок крыс Вистар. *Морфологические ведомости*, 1, 60-65.

158. Склобожанский, А. А., Лесовой, В. Н., Мамотюк, Е. М. (2006). Использование аллогенных стволовых клеток при лучевом поражении в эксперименте. *Експериментальна і клінічна медицина*, 3, 62-65.

159. Смирнов, С. В., Матвеев, С. Б., Шахламов, М. В., Спиридонова, Т. Г., Годков, М. А., Борисов, В. С., ... Смирнов, К. С. (2012). Влияние лазерной гемотерапии на эндогенную интоксикацию обожженных. *Неотложная медицинская помощь*, 1, 24-26.

160. Смолягин, А. И., Михайлова, И. В., Ермолина, Е. В. (2011). Влияние бензола и хрома на пролиферативную активность клеток селезенки экспериментальных животных. *Цитокины и воспаление*, 10(3), 122-124.

161. Стаценко, Е. А. (2008). Органометрические показатели строения се-

лезенки неполовозрелых крыс при введении им гидрокортизона. *Український медичний альманах*, 11(6), 161-163.

162. Стаценко, Е. А. (2009). Морфогенез белой пульпы селезенки половозрелых крыс после введения им бисфосфоната «зомета». *Український морфологічний альманах*, 7(4), 114-117.

163. Стаценко, Е. А. (2009). Современные представления об анатомии селезенки человека. *Український медичний альманах*, 12(3), 229-232.

164. Стаценко, Е. А. (2009). Ультраструктура селезенки интактных половозрелых крыс. *Український медичний альманах*, 12(6), 180-182.

165. Тюрников, Ю. И., Сухов, Т. Х., Евтеев, А. А. (2014). *Опыт хирургического лечения больных с критическими ожогами*. Тезисы представлены в материалах науч. конф. «Ожоги и медицина катастроф», Уфа (стр. 204-206). Уфа: [б.и.].

166. Федоровская, Н. С., Дьяконов, Д. А., Федоровская, Н. А. (2009). Содержание Т-клеточных элементов в селезенке у больных апластической анемией. *Вестник гематологии*, 4(2), 63-64.

167. Фисталь, Э. Я., Сперанский, И. И., Арефьев, В. В., Тимошенко, Е. Г., Лобачева, М. В. (2006). Применение препарата «атоксил» в комплексном лечении обожжённых. *Интернет-журнал «Комбустииология»*, 27, <http://combustiology.ru/journal/>

168. Хайцев, Н. В., Васильев, А. Г., Трашков, А. П., Кравцова, А. А., Балашов, Л. Д. (2015). Влияние возраста и пола на характер ответных реакций белых крыс при действии хронической гипоксической гипоксии. *Педиатрия*, 6(2), 71-77.

169. Хобзей, М. (2013). *Порядок надання медичної допомоги хворим з опіками*. Наказ МОЗ України, 838.

170. Чава, С. В., & Буклис, Ю. В. (2011). Структурная характеристика иммунных образований селезенки мышей после воздействия радиационного фактора низкой интенсивности. *Морфологические ведомости*, 4, 65-69.

171. Черкасов, В. Г., Гунас, И. В., Ковальчук, А. И., Дзевульская, И. В., Черкасов, Э. В., Маликов, А. В., ... Маткивская, Р. М. (2015). Роль эндогенной интоксикации в морфогенезе изменений во внутренних органах при инфузионной терапии ожоговой болезни. *Biomedical and biosocial anthropology*, 24, 30-36.

172. Черкасов, В. Г., Гунас, И. В., Ковальчук, А. И., Дзевульская, И. В., Черкасов, Э. В., Маликов, А. В., ... Маткивская, Р. М. (2015). Ультроструктурные трансформации межклеточного вещества во внутренних органах при лечении ожоговой болезни путем инфузии комбинированных гиперосмолярных растворов. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*, 14, 1(51), 37-44.

173. Черкасов, В. Г., Ковальчук, А. И., Дзевульская, И. В., Черкасов, Э. В., Маликов, А. В., Титаренко, В. Н., Лахтадыр, Т. В., Маткивская, Р. М. (2014). Структурные особенности адаптации и компенсации нарушенных функций внутренних органов при инфузионной терапии ожоговой болезни. *Світ медицини та біології*, 4(46), 165-170.

174. Черкасов, В. Г., Ковальчук, А. И., Дзевульская, И. В., Черкасов, Э. В. (2015). Морфологические аспекты цитопротекции в органах нейроиммуноэндокринной системы при инфузионной терапии ожоговой болезни. *Вісник проблем біології і медицини*, 4, 2(125), 310-316.

175. Черкасов, В. Г., Ковальчук, Черкасов, Э. В., А. И., Дзевульская, И. В., Андрієнко, М. І., Шлапа, О. О., Христич, М. М. (2015). Морфологічні ефекти застосування інфузії гіперосмолярних розчинів при опіковій травмі шкіри. *Науковий вісник Ужгородського національного університету*, 2(52), 30-37.

176. Черкасов, Е. В. (2012). Структурні зміни ендокринних епітеліальних клітин в тимусі при експериментальній опіковій хворобі у щурів за умов її лікування шляхом внутрішньовенної інфузії лактопротеїну-С. *Український морфологічний альманах*, 10(2), 165-168.

177. Чорна, В. І., Лянна, О. Л., Дорофєєва, Н. А., Хворостенко, М. І. (2010).

Вплив препарату спіруліни на стан протеолізу селезінки опромінених щурів. *Український радіологічний журнал*, 18(2), 226-229.

178. Шано, В. П., & Носенко, В. М. (2009). Альтернативи переливанню донорської крові при опіковій хворобі. *Вісник проблем біології і медицини*, 1, 5-10.

179. Шапкин, Ю. Г., & Масляков, В. В. (2009). Значение селезенки в иммунном статусе организма (обзор). *Анналы хирургии*, 1, 9-12.

180. Шапкин, Ю. Г., & Масляков, В. В. (2009). Селезенка и иммунный статус организма. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*, 2, 110-113.

181. Шаповал, О. В. (2015). Діагностична інформативність лабораторних показників крові та сечі у хворих з опіками. *Медицина сьогодні і завтра*, 1(66), 101-106.

182. Шаповалов, С. Г. (под ред. С. С. Алексанина, А. А. Алексеева) (2014). *Комбустиология чрезвычайных ситуаций: учебное пособие*. СПб.: Политехника-сервис.

183. Шефер, Е. Г., Фокина, Е. Н., Дегтярь, Ю. В., Демидович, И. Л., Хлебников, Ю. В., Холодов, А. В., Снигирева, О. Н. (2011). Иммуноморфология центральных и периферических лимфоидных органов в пост-стрессовом периоде. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*, 8, 41-42.

184. Шинтаев, Т. К., Затеев, Д. В., Полутова, Н. В. (2014). Определение содержания молекул средней массы в крови как интегративный показатель оценки степени аутоинтоксикации в динамике развития ожоговой болезни. *Бюллетень медицинских интернет-конференций*, 4(11), 1226.

185. Шлапак, І. П., & Галушко, О. А. (2015). Клінічна фізіологія водно-електролітного обміну. *Академія инфузионной терапии. Острые и неотложные состояния в практике врача*, 2, 8-12.

186. Штепа, С. Ю. (2008). Ультрамикроскопические изменения белой пульпы селезенки белых крыс-самцов после введения циклофосфана. *Український морфологічний альманах*, 31(6), 179-182.

187. Шулаева, Н. М., Куспиц, Е. В., Щуковский, В. В. (2010). *Антигипоксанты и гидроксиэтилкрахмалы как альтернатива переливанию компонентов крови у больных с тяжелой термической травмой*. Тезисы представлены в материалах III Съезда комбустиологов России, Москва (стр. 156-157). Москва: [б.и.].
188. Яковлев, С. В. (2013). Системная антибактериальная терапия ожоговой болезни. *Фундаментальные исследования*, 3, 184-188.
189. A, J., Zm, H., M, E., S, M. H., T, T. (2010). Time-dependent changes of immunologic responses after burn injury and immunomodulation by cimetidine and pyrimethamine in an animal model. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 23(4), 367-373.
190. Akhmatova, N. K., Egorova, N. B., Akhmatov, E. A., Kurbatova, E. A., Semenova, I. B., Chertov, I. V. (2010). Expression of Toll-like receptors in spleen and lymphatic nodes after immunization by mucosal routes. *Zh. Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol.*, 1(1), 50-54.
191. Atiyeh, B. S., & Hayek, S. N. (2010). Management of war-related burn injuries: lessons learned from recent ongoing conflicts providing exceptional care in unusual places. *J. Craniofac. Surg.*, 21(5), 1529-1537.
192. Auyero, J., & Swistun, D. (2008). The social production of toxic uncertainty. *American sociological review*, 73(3), 357-379.
193. Béchir, M., Puhan, M. A., Fasshauer, M., Schuepbach, R. A., Stocker, R., Neff, T. A. (2013). Early fluid resuscitation with hydroxyethyl starch 130/0.4 (6%) in severe burn injury: a randomized, controlled, double-blind clinical trial. *Crit. Care*, 17(6), 299.
194. Béglica, V., Sandoval, C., Smith, R. L., del Sol, M. (2015). Effects of early and late adverse experiences on morpho-quantitative characteristics of Sprague-Dawley rat spleen subjected to stress during adulthood. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.*, 8(4), 3624-3635.
195. Burnett, C. L., Bergfeld, W. F., Belsito, D. V., Klaassen, C. D., Marks, J. G. Jr., Shank, R. C., ... Alan Andersen, F. (2010). Final amended report of the

safety assessment of toluene-2,5-diamine, toluene-2,5-diamine sulfate and toluene-3,4-diamine as used in cosmetics. *International Journal of Toxicology*, 29(3), 61-83.

196. Cancio, L. C., Barillo, D. J., Kearns, R. D., Holmes, J. H., Conlon, K. M., Matherly, A. F., ... Palmieri, T. (2016). Guidelines for Burn Care Under Austere Conditions: Surgical and Nonsurgical Wound Management. *J. Burn Care Res.*, 38(4), 203-214.

197. Cherkasov, V. G., Dzevulska, I. V., Cherkasov, E. V., Kaminsky, R. F., Pastukhova, V. A., Kovalchuk, O. I., Trofimenko, Yu. Yu. (2017). Influence of HAES-LX-5% infusion solution on the DNA content of endocrine glands cells against the background of thermal burn of skin in rats. *World of Medicine and Biology*. – 2017. – №4(62). – C. 168-173.

198. Cherkasov, V. G., Kovalchuk, A. I., Dzevulska, I. V., Cherkasov, E. V. (2015). Evaluation of the effect of infusion of composite hyperosmolar solutions on the structure of neuroimmunoendocrine system organs in burn diseases. *European International Journal of Science and Technology*, 4(9), 51-61.

199. Chmielewski, M., Cohen, G., Wiecek, A., Jesus Carrero, J. (2014). The peptidic middle molecules: is molecular weight doing the trick? *Semin. Nephrol.*, 34, 118-134.

200. Cho, K., Adamson, L. K., Park, J., Greenhalgh, D. G. (2003). Burn injury-mediated alterations in cell cycle progression in lymphoid organs of mice. *Shock*, 19, 138-143.

201. Chung, K. K., & Wolf, S E. (Ed. Herndon D. N.) (2012). *Critical care in the severely burned: Organ support and management of complications* (4th ed). In: Total Burn Care: Saunders Elsevier.

202. Cianci, P., Slade, J. B. Jr., Sato, R. M., Faulkner, J. (2013). Adjunctive hyperbaric oxygen therapy in the treatment of thermal burns. *Undersea Hyperb. Med.*, 40(1), 89-108.

203. Cortés-Barberena, E., Ceballos-Olvera, I., González-Márquez, H., Ortiz-Muñiz, R. (2013). Moderate and severe malnutrition alters proliferation of

spleen cells in rats. *Cell Prolif.*, 46, 164-171.

204. Da Costa, L. A., Paulino, C. A., Gonçalves, I. D. (2006). Influence of low and high intensity physical exercise on hypernociception threshold and other parameters of rats. *Rev. Bras. Med. Esporte*, 12(5), 223-228.

205. Daugherty, T. H. F., Ross, A., Neumeister, M. W. (2017). Surgical Excision of Burn Wounds: Best Practices Using Evidence-Based Medicine. *Clin. Plast. Surg.*, 44(3):619-625.

206. Debels, H., Hamdi, M., Abberton, K., Morrison, W. (2015). Dermal matrices and bioengineered skin substitutes: a critical review of current options. *Plast. Reconstr. Surg. Glob. Open*, 3, 284-287.

207. Dong, N., Yao, Y. M., Dong, Y. Q., Liu, H., Wei, P., Yu, Y., Sheng, Z. Y. (2005). Effects of ethyl pyruvate on splenocyte proliferation and apoptosis in burn rats with delayed resuscitation. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*, 17(7), 393-396.

208. Dong, Y. Q., Yao, Y. M., Wei, P., Liu, H., Dong, N., Yu, Y., Sheng, Z. Y. (2005). Effects of ethyl pyruvate on cell-mediated immune function in rats with delayed resuscitation after burn injury. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*, 17(1), 12-15.

209. Dries, D. J., & Marini, J. J. (2017). Management of Critical Burn Injuries: Recent Developments. *Korean Journal of Critical Care Medicine*, 32(1), 9-21.

210. Dzevulska, I. V., Kovalchuk, O. I., Cherkasov, E. V., Majewskyi, O. Ye., Shevchuk, Yu. G., Pastukhova, V. A., Kyselyova, T. M. (2018). Influence of lactoprotein solution with sorbitol on dna content of cells of endocrine glands on the background of skin burn in rats. *World of Medicine and Biology*, 2(64). – C. 33-39.

211. Eljaiek, R., Heylbroeck, C., Dubois, M. J. (2017). Albumin administration for fluid resuscitation in burn patients: A systematic review and meta-analysis. *Burns*, 43(1), 17-24.

212. Farina, J. A. Jr., Rosique, M. J., Rosique, R. G. (2013). Curbing inflama-



tion in burn patients. *Int. J. Inflamm.*, 2013, 715645.

213. Fazal, N., Shelip, A., Alzahrani, A. J. (2013). Burn-injury affects gut-associated lymphoid tissues derived CD4+ T cells. *Results in Immunology*, 2013, 3, 85-94.

214. Frantz, K., & Byers, C. G. (2011). Thermal injury. *Compend. Contin. Educ. Vet.*, 33(12), 1.

215. Fuzaylov, G., Murthy, S., Dunaev, A., Savchyn, V., Knittel, J., Zabolotina, O., ... Driscoll, D. N. (2014). Improving burn care and preventing burns by establishing a burn database in Ukraine. *Burns*, 40(5), 1007-1012.

216. Gavryluk, A. O., Galunko, G. M., Cheresniuk, I. L., Tikholaz, V. O., Cherkasov, E. V., Dzevulska, I. V., Kovalchuk, O. I. (2018). Indicators cell cycle and DNA fragmentation in cells of small intestine mucosa 14, 21 and 30 days after skin burns on the background of preliminary infusion of solution lactoprotein with sorbitol or HAES-LX 5%. *World of Medicine and Biology*, 1(63), 104-108.

217. Guminskiy, Yu. I., Gunas, I. V., Ocheretna, N. P., Bashinska, O. I. (2017). Micromorphometric changes in rats spleen in the first 7 days after skin burns and under application of infusion solutions. *Вісник морфології*, 23(2), 240-244.

218. Gunas, I. V., Guminskiy, Yu. I., Ocheretna, N. P., Lysenko, D. A., Kovalchuk, O. I., Dzevulska, I. V., Cherkasov, E. V. (2018). Indicators cell cycle and dna fragmentation of spleen cells in early terms after thermal burns of skin at the background of introduction 0.9% NaCl solution. *World of Medicine and Biology*, 1(63), 116-120.

219. Gunas, I., Dovgan, I., Masur, O. (1997). *Method of thermal burn trauma correction by means of cryoinfluence*. Abstracts are presented in zusammen mit der Polish Anatomical Society with the participation of the Association des Anatomistes Verhandlungen der Anatomischen Gesellschaft, Olsztyn (p. 105). Jena – München : Der Urban & Fischer Verlag.

220. Haan, J. M., & Kraal, G. J. (2012). Innate immune functions of macro-

phage subpopulations in the spleen. *Immun.*, 4(5-6), 437-45.

221. Ivanov V., Razin, M., Svazyan, V., Illek, Y. (2018). Clinical and immunological features in children with burn disease. *Medical News of North Caucasus*, 13(1), 12-18.

222. Kagan, R. J., Peck, M. D., Ahrenholz, D. H., Hickerson, W. L., Holmes, J., Korentager, R. (2013). Surgical management of the burn wound and use of skin substitutes: an expert panel white paper. *J. Burn Care Res.*, 34, 60-79.

223. Kakagia, D. D., & Karadimas, E. J. (2018). The Efficacy of Versajet™ Hydrosurgery System in Burn Surgery. A Systematic Review. *J. Burn Care Res.*, 39(2), 188-200.

224. Kamolz, L. P. (2010). Burns: learning from the past in order to be fit for the future. *Critical Care*, 14, 106.

225. Kao, Y., Loh, E. W., Hsu, C. C., Lin, H. J., Huang, C. C., Chou, Y. Y., Lien, C. C., Tam, K. W. (2018). Fluid Resuscitation in Patients With Severe Burns: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Acad. Emerg. Med.*, 25(3), 320-329.

226. Karimi, H. (2013). Prediction of Mortality in Pediatric Burn Injuries: R-Baux Score to Be Applied in Children (Pediatrics-Baux Score). *Iran J. Pediatr.*, 23(2), 165-170.

227. Kearns, R. D. (2013). Thermal burn care: a review of best practices. What should prehospital providers do for these patients? *EMS World*, 42(1), 43-51.

228. King, B. T., & Peterson, W. C. (2017). The Care of Thermally Injured Patients in Operational, Austere, and Mass Casualty Situations. *Wilderness Environ Med.*, 28(2), 103-108.

229. Kovalchuk, O. I. (2015). Impact of infusion therapy on structural changes in rat adenohypophysis in experimental dermal burn injury. *Biomedical and biosocial antropology*, 25, 45-51.

230. Kovalchuk, O. I., & Cherkasov, V. G. (2014). Hyperosmolar solutions in the correction of degenerative changes in the adenohypophysis at thermal burns

in rats. *Ukrainian Scientific Medical Youth Journal*, 4(84), 9-12.

231. Kozinets, G. P., Osadchaia, O. I., Tsygankov, V. P., Isaenko, N. P., Zhernov, A. A., Boiarskaia, A. M. (2012). Correction of metabolic hypoxia in patients with severe burn injury and septic toxemia. *Klin. Khir.*, 12, 38-42.

232. Lapin, C., Bui, Q., Breglia, R., Koschier, F., Podhasky, P., Lapadula, E., ... Hoffman, G. (2009). Toxicity evaluation of petroleum blending streams: inhalation subchronic toxicity/neurotoxicity study of a light catalytic cracked naphtha distillate in rats. *International journal of toxicology*, 20, 307-319.

233. Lee, M. O. (1989). Determination of the surface area of the white rat with its application to the expression of metabolic results. *Am. J. Physiol.*, 24, 1223.

234. Lim C. C., & Tan, H. K. (2012). An Introduction to Extracorporeal Blood Purification in Critical Illness. *Proceedings of Singapore Healthcare*, 21(2), 110-119.

235. Lowel, K. C., & Bentley, P. K. (2009). Retention of Per Cuorochemicals in Rat Liver and Spleen. *Biomater Artif Cells Immobilization Biotechnol.*, 20(2-4), 1029-1031.

236. Maekawa, T., Kajihara, H., Okabayashi, K., Otani, M., Yuge, O. (2002). Impairment of splenic B and T lymphocytes in the early period after severe thermal injury: immunohistochemical and electron microscopic analysis. *Burns*, 28, 329-339.

237. Matveev, S. B., Smirnov, S. V., Tazina, E. V., Shakhlamov, M. V., Godkov, M. A., Borisov, V. S. (2013). The dynamics of endogenic intoxication in patients with extensive burns. *Klin. Lab. Diagn.*, 2, 10-12.

238. Mclaughlin, E. S., & Paterson, A. O. (2012). *Burns prevention, causes and treatment*. Nova Science Publishers, Inc. New York.

239. Murakami, Y., Yamaguchi, M., Sato, T., Kobayashi, R., Negishi, S., Kasai, K. (2016). Exposure to Mild Hypoxia Associated with Oral Breathing Affects The NK Cell Ratio in The Spleen. *Int. J. Oral-Med. Sci.*, 14(4), 67-73.

240. Nielson, C. B., Duethman, N. C., Howard, J. M., Moncure, M., Wood, J. G. (2017). Burns: Pathophysiology of Systemic Complications and Current

Management. *J. Burn Care Res.*, 38(1), 469-481.

241. Patenaude, J., D'Elia, M., Hamelin, C., Garrel, D., Bernier, J. (2005). Burn injury induces a change in T cell homeostasis affecting preferentially CD4<sup>+</sup> T cells. *J. Leukoc. Biol.*, 77, 141-150.

242. Roodbergen, D. T., Vloemans, A. F. P. M, Rashaan, Z. M., Broertjes, J. C., Breederveld, R. S. (2016). The scalp as a donor site for skin grafting in burns: retrospective study on complications. *Burns Trauma*, 4, 20.

243. Saaiq, M., Zaib, S., Ahmad, S. (2012). Early excision and grafting versus delayed excision and grafting of deep thermal burns up to 40% total body surface area: a comparison of outcome. *Ann. Burns Fire Disasters*, 25, 143-147.

244. Sánchez-Sánchez, M., García-de-Lorenzo, A., Asensio, M. J. (2016). First resuscitation of critical burn patients: progresses and problems. *Med. Intensiva*, 40(2), 118-124.

245. Schwacha, M. G. & Chaudry, I. H. (2002). The cellular basis of post-burn immunosuppression: macrophages and mediators. *Int. J. Mol. Med.*, 10(3), 239-243.

246. Sheppard, N. N., Hemington-Gorse, S., Shelley, O. P., Philp, B., Dziewulski, P. (2011). Prognostic scoring systems in burns: a review. *Burns*, 37, 1288-1295.

247. Sullustio, G., Giangregorio, C., Cannas, L., Vricella, D., Celi, G., Rinaldi, P. (2010). Lymphatic system: morphofunctional consideration. *Rays*, 25(4), 413-426.

248. Sun, Y. X., Wu, X. S., Gao, Z., Wang, F., Liu, S., Chen, X. L. (2013). Effect of 200 mEq/L Na<sup>+</sup> hypertonic saline resuscitation on systemic inflammatory response and oxidative stress in severely burned rats. *J. Surg. Res.*, 85(2), 477-484.

249. Szczepanek, S. M., McNamara, J. T., Secor, E. R. Jr., Natarajan, P., Guernsey, L. A., Miller, L. A., ... Andemariam, B. (2012). Splenic Morphological Changes Are Accompanied by Altered Baseline Immunity in a Mouse Model of Sickle-Cell Disease. *Am. J. Pathol.*, 181(5), 1725-1734.

250. Tanzer, C., Sampson, D. L., Broadbent, J. A., Cuttle, L., Kempf, M., Kimble, R. M., ... Parker, T. J. (2015). Evaluation of haemoglobin in blister fluid as an indicator of paediatric burn wound depth. *Burns*, [http://www.burnsjournal.com/article/S0305-4179% 2814% 2900451-3/fulltext](http://www.burnsjournal.com/article/S0305-4179%202814%202900451-3/fulltext).
251. Thompson, E. C. (2012). Focus issue: Structure and function of lymphoid tissues. *Trends in Immunology*, 33(6), 255.
252. Tocco-Tussardi, I., Presman, B., Huss, F. (2018). Want Correct Percentage of TBSA Burned? Let a Layman Do the Assessment. *J. Burn Care Res.*, 39(2), 295-301.
253. Totowa, N. J. (Ed. John Kuo) (2014). *Electron Microscopy: Methods and Protocols* (3rd Ed.). Humana Press.
254. Trupkovic, T., & Giessler, G. (2008). Burn trauma. Part 1: pathophysiology, preclinical care and emergency room management. *Anaesthetist*, 57(9), 898-907.
255. Undurti, N. D. (2010). Critical advances in septicemia and septic shock. *Crit Care*, 4, 290-296.
256. Van der Maazen, K. W., & Van der Kogel, A. J. (2009). Radiosensitivity of the rat glial stem cells in vitro. *Int. J. Radiat. Biol.*, 58(6), 1048-1049.
257. Voinov, V. A. (2014). *Plasmapheresis for critically ill patients*. Saint-Petersburg.
258. Vyas, K. S., & Wong, L. K. (2013). Oral rehydration solutions for burn management in the field and underdeveloped regions: a review. *Int. J. Burns Trauma*, 3(3), 130-136.
259. Wurzer, P., Culnan, D., Cancio, L. C., Kramer, G. C. (Ed. D. N. Herndon) (2018). *Pathophysiology of Burn Shock and Burn Edema. Total Burn Care* (Fifth Edition). Elsevier.
260. Yokel, R. A., & MacPhail, R. C. (2016). Engineered nanomaterials: exposures, hazards, and risk prevention. *Journal of Occupational Medicine and Toxicology*, 7, 20-27.
261. Yoneoka, Y., Satoh, M., Akiyama, K. (2011). An experimental study of

radiation induced cognitive dysfunction in an adult rat model. *Br. J. Radiol.*, 72(864), 1196-1201.

262. Zhao, G., Yu, Y. M., Kaneki, M., Bonab, A. A., Tompkins, R. G., Fischman, A. J. (2015). Simvastatin reduces burn injury-induced splenic apoptosis via downregulation of the TNF- $\alpha$ /NF- $\kappa$ B pathway. *Ann. Surg.*, 261(5), 1006-1012.

263. Zhou, J., Tu, J. J., Huangetal, Y. (2012). Changes in serum contents of interleukin-6 and interleukin-10 and their relation with occurrence of sepsis and prognosis of severely burned patients. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi*, 28(2), 111-115.

## ДОДАТКИ

### Додаток А

#### **НАУКОВІ ПРАЦІ, В ЯКИХ ОПУБЛІКОВАНІ ОСНОВНІ НАУКОВІ РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Гумінський Ю. Й. Ультраструктура селезінки щурів при інфузії колоїдно-гіперосмолярними розчинами / Ю. Й. Гумінський, Н. П. Бебешко // *Biomedical and Biosocial Anthropology*. – 2012. – № 19. – С. 114-118.

2. Бебешко Н. П. Динаміка морфологічних змін в селезінці щурів у через 1, 3 та 7 діб після опіку шкіри при введенні фізіологічного розчину NaCl або «лактопротеїну з сорбітолом» / Н. П. Бебешко // *Український медичний альманах*. – 2013. – Том 16, № 3. – С. 12-18.

3. Очеретна Н. П. Динаміка ультраструктурних змін в селезінці щурів у ранні терміни (1, 3, 7 доба) після опіку шкіри 2-3 ступеня площею 21-23 % поверхні тіла та її корекція інфузійним розчином HAES-LX-5% / Н. П. Очеретна // *Вісник Вінницького національного медичного університету*. – 2013. – Т. 17, № 2. – С. 460-464.

4. Гумінський Ю. Й. Динаміка морфологічних змін в селезінці щурів у ранні терміни після опіку шкіри 2-3 ступеня площею 21-23 % поверхні шкіри та їх корекція інфузійним розчином HAES-LX-5% / Ю. Й. Гумінський, Н. П. Очеретна // *Biomedical and Biosocial Anthropology*. – 2013. – № 21. – С. 93-97.

5. Очеретна Н. П. Ультраструктурні зміни в селезінці щурів через 1, 3 та 7 діб після опіку шкіри та її корекція інфузійним розчином "Лактопротеїну з сорбітолом" / Н. П. Очеретна // *Вісник морфології*. – 2013. – Т. 19, № 2. – С. 425-430.

6. Micromorphometric changes in rats spleen in the first 7 days after skin burns and under application of infusion solutions / Yu. I. Guminskiy, I. V. Gunas, N. P. Ocheretna, O. I. Bashinska // Вісник морфології. – 2017. – Том 23, № 2. – 240-244.

7. Indicators cell cycle and dna fragmentation of spleen cells in early terms after thermal burns of skin at the background of introduction 0.9% NaCl solution / I. V. Gunas, Yu. I. Guminskiy, N. P. Ocheretna, D. A. Lysenko, O. I. Kovalchuk, I. V. Dzevulska, E. V. Cherkasov // World of Medicine and Biology. – 2018. – 1(63). – P. 116-120.

8. Очеретна Н. П. Показники клітинного циклу і фрагментації ДНК клітин селезінки в ранні терміни після термічного опіку шкіри на фоні введення "лактопротеїну з сорбітолом" або НАЕС-LX-5% / Н. П. Очеретна, Ю. Й. Гумінський, І. В. Гунас // Вісник наукових досліджень. – 2018. – № 1 (90). – 141-146.

9. Динаміка змін рівня ендогенної інтоксикації в організмі щурів протягом місяця після опіку шкіри II-III ступеня, площею 21-23% поверхні тіла та її корекція інфузійними розчинами, лактопротеїном з сорбітолом та НАЕС-LX-5 % / Гунас І. В., Кондрацький Б. О., Нурметова І. К., Дзевульська І. В., Ковальчук О. І., Черкасов Є. В., Бебешко Н. П., Булько І. В., Вітрук Т. К., Галунко Г. Н., Міронов Є. В., Макарова О. І., Очеретнюк А. О., Поліщук Т. В., Радьога Р. В., Семененко О. М., Ситнік О. В. // Український морфологічний альманах. – 2012. – Том 10, № 4. – С. 29-34.

### **НАУКОВІ ПРАЦІ, ЯКІ ЗАСВІДЧУЮТЬ АПРОБАЦІЮ МАТЕРІАЛІВ ДИСЕРТАЦІЇ**

10. Бебешко Н.П. Морфологічні зміни в селезінці щурів у ранні терміни після опіку шкіри при введенні фізіологічного розчину / Н.П. Бебешко // VII Міжнародний конгрес з інтегративної антропології : матеріали конгресу (м. Вінниця, 17-18 жовтня 2013 року). – Вінниця : Друкарня ВНМУ ім. М. І. Пирогова. – С. 14-15.



11. Очеретна Н. П. Клітинний цикл і фрагментація ДНК в клітинах селезінки щурів протягом 7 діб після введення інфузійних розчинів / Н. П. Очеретна // Міжнародна науково-практична конференція "Перспективні напрями розвитку сучасних медичних та фармацевтичних наук" : матеріали конференції (м. Дніпро, 9-10 лютого 2018 року). – Дніпро : Організації наукових медичних досліджень "Salutem". – С. 87-89.

12. Очеретна Н. П. Особливості коригуючої дії "лактопротеїну з сорбітолом" та НАЕС-LX-5% на ультраструктурні зміни в селезінці щурів у ранні терміни після опіку шкіри / Н. П. Очеретна // Міжнародна науково-практична конференція "Сучасні проблеми світової медицини та її роль у забезпеченні здоров'я світового співтовариства" : матеріали конференції (м. Одеса, 16-17 лютого 2018 року). – Одеса : Громадська організація "Південна фундація медицини". – С. 95-99.

#### **Апробація результатів дисертації:**

- науково-практична конференція «Современные методы исследования в морфологии» (м. Луганськ, 2011) – усна доповідь;
- VII Міжнародному конгресі з інтегративної антропології (Вінниця, 2013) – усна доповідь і публікація;
- науково-практичній конференції “Прикладні аспекти морфології” присвяченої пам’яті професорів-морфологів Г. В. Терентьєва, О. Ю. Роменського, Б. Й. Когана, П. П. Шапаренка, С. П. Жученка (м. Вінниця, 2017) – усна доповідь;
- міжнародній науково-практичній конференції "Перспективні напрями розвитку сучасних медичних та фармацевтичних наук" (м. Дніпро, 2018) – публікація;
- міжнародній науково-практичній конференції "Сучасні проблеми світової медицини та її роль у забезпеченні здоров'я світового співтовариства" (м. Одеса, 2018) – публікація.

## Додаток Б1

"Затверджую"

Проректор з наукової роботи ДВНЗ «Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова МОЗ України»

Професор

Власенко О. В.

2018 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

**Назва роботи:** «Морфологічні зміни селезінки у ранні терміни після опіку шкіри та її корекції колоїдно-гіперосмолярними розчинами (експериментальне дослідження)»

**1. Автор:** Очеретна Наталія Петрівна, асистент кафедри анатомії людини, пошукувач науково-дослідного центру ВНМУ ім. М.І. Пирогова.

**2. Пропозиція до впровадження:** Електронно-мікроскопічне дослідження показало, що інфузійно-курсва терапія розчинами лактопротеїну з сорбітолом або HAES-LX-5% у дозі 10 мл/кг маси тіла після термічної травми відмічається гальмування дистрофічних і некробіотичних змін та стимуляція репаративних процесів в гермінативних центрах білої пульпи селезінки. Подібні прояви морфологічно підтверджуються значним збільшенням в багатьох полях зору численності фігур мітозу в гермінативних центрах, що підтверджують терапевтичний ефект лактопротеїну з сорбітолом при опіковій хворобі та є морфологічною основою для подальшого використання HAES-LX-5% в клінічній практиці.

**3. Актуальність дослідження:** Однією з найчастіших причин смерті при опіковій хворобі є опіковий шок. Стратегія і тактика лікування наслідків опікової інтоксикації відноситься до числа складних і до кінця не вирішених проблем комбустіології. Детальне і поглиблене дослідження макро- і мікроскопічних, цитологічних особливостей тканин селезінки при опіках на сучасному рівні дозволяє, певною мірою, науково обґрунтовано вести корекцію ендогенної інтоксикації. У зв'язку з цим активно проводиться розробка сучасних препаратів, які нормалізують електролітний склад крові в умовах опікового шоку. Такими вітчизняними препаратами є лактопротейн з сорбітолом – серійно відпускається Київським ЗАТ «Біофарма» та HAES-LX-5% розроблений в ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини АМН України» м. Львів.

**4. Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова.

**5. Джерела інформації:**

1. Гумінський Ю. Й. Ультраструктура селезінки щурів при інфузії колоїдно-гіперосмолярними розчинами / Ю. Й. Гумінський, Н. П. Бебешко // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2012. – № 19. – С. 114-118.

2. Динаміка змін рівня ендогенної інтоксикації в організмі щурів протягом місяця після опіку шкіри II-III ступеня, площею 21-23% поверхні тіла та її корекція інфузійними розчинами, лактопротеїном з сорбітолом та HAES-LX-5 % / Гунас І. В., Кондрацький Б. О., Нурметова І. К., Дзевульська І. В., Ковальчук О. І., Черкасов Є. В., Бебешко Н. П., Булько І. В., Вітрук Т. К., Галунко Г. Н., Міронов Є. В., Макарова О. І., Очеретнюк А. О., Поліщук Т. В., Радьога Р. В., Семененко О. М., Ситнік О. В. // Український морфологічний альманах. – 2012. – Том 10, № 4. – С. 29-34.

3. Бебешко Н. П. Динаміка морфологічних змін в селезінці щурів у через 1, 3 та 7 діб після опіку шкіри при введенні фізіологічного розчину NaCl або «лактопротеїну з

сорбітолом» / Н. П. Бебешко // Український медичний альманах. – 2013. – Том 16, № 3. – С. 12-18.

4. Очеретна Н. П. Динаміка ультраструктурних змін в селезінці щурів у ранні терміни (1, 3, 7 доба) після опіку шкіри 2-3 ступеня площею 21-23 % поверхні тіла та її корекція інфузійним розчином HAES-LX-5% / Н. П. Очеретна // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2013. – Т. 17, № 2. – С. 460-464.

5. Гумінський Ю. Й. Динаміка морфологічних змін в селезінці щурів у ранні терміни після опіку шкіри 2-3 ступеня площею 21-23 % поверхні шкіри та їх корекція інфузійним розчином HAES-LX-5% / Ю. Й. Гумінський, Н. П. Очеретна // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2013. – № 21. – С. 93-97.

6. Очеретна Н. П. Ультраструктурні зміни в селезінці щурів через 1, 3 та 7 діб після опіку шкіри та її корекція інфузійним розчином "Лактопротеїну з сорбітолом" / Н. П. Очеретна // Вісник морфології. – 2013. – Т. 19, № 2. – С. 425-430.

7. Micromorphometric changes in rats spleen in the first 7 days after skin burns and under application of infusion solutions / Yu. I. Guminskiy, I. V. Gunas, N. P. Ocheretna, O. I. Bashinska // Вісник морфології. – 2017. – Том 23, № 2. – 240-244.

8. Indicators cell cycle and dna fragmentation of spleen cells in early terms after thermal burns of skin at the background of introduction 0.9% NaCl solution / I. V. Gunas, Yu. I. Guminskiy, N. P. Ocheretna, D. A. Lysenko, O. I. Kovalchuk, I. V. Dzevulska, E. V. Cherkasov // World of Medicine and Biology. – 2018. – 1(63). – P. 116-120.

9. Очеретна Н. П. Показники клітинного циклу і фрагментації ДНК клітин селезінки в ранні терміни після термічного опіку шкіри на фоні введення "лактопротеїну з сорбітолом" або HAES-LX-5% / Н. П. Очеретна, Ю. Й. Гумінський, І. В. Гунас. – 2018.

**6. Ким і коли впроваджено:**

Кафедра анатомії людини Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова.

Початок впровадження: 2018 р. *Протокол застосування кафедрі №16 від 17 травня*

**7. Форма впровадження:** результати дослідження впроваджено у навчальний процес та лекційний курс.

**8. Соціально-економічний ефект:** покращення підготовки молодих спеціалістів.

**Відповідальний за впровадження:**

Завідувач кафедри анатомії людини,  
д.мед.н., проф.



В. О. Тихолаз



## Додаток Б2

"Затверджую"

Проректор з наукової роботи ДВНЗ «Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова МОЗ України»  
 Професор \_\_\_\_\_ Власенко О. В.

"30" \_\_\_\_\_ 2018 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**Назва роботи:** «Морфологічні зміни селезінки у ранні терміни після опіку шкіри та її корекції колоїдно-гіперосмолярними розчинами (експериментальне дослідження)»

**1. Автор:** Очеретна Наталія Петрівна, асистент кафедри анатомії людини, пошукувач науково-дослідного центру ВНМУ ім. М.І. Пирогова.

**2. Пропозиція до впровадження:** Встановлено, що при використанні розчинів лактопротеїну з сорбітолом або HAES-LX-5% у дозі 10 мл/кг маси тіла після термічної травми відмічається гальмування дистрофічних і некробіотичних змін та стимуляція репаративних процесів в гермінативних центрах білої пульпи селезінки. Подібні прояви морфологічно підтверджуються значним збільшенням в багатьох полях зору численності фігур мітозу в гермінативних центрах, що підтверджують терапевтичний ефект лактопротеїну з сорбітолом при опіковій хворобі та є морфологічною основою для подальшого використання HAES-LX-5% в клінічній практиці.

**3. Актуальність дослідження:** Стратегія і тактика лікування наслідків опікової інтоксикації відноситься до числа складних і до кінця не вирішених проблем комбустіології. Детальне і поглиблене дослідження макро- і мікроскопічних, цитологічних особливостей тканин селезінки при опіках на сучасному рівні дозволяє, певною мірою, науково обґрунтовано вести корекцію ендогенної інтоксикації. До нового покоління препаратів пред'являються наступні вимоги: ефективна гемодилуція, покращення умов мікроциркуляції, гарна переносимість, відсутність негативних ефектів і патологічних змін лабораторних показників, коригуючий вплив на рН крові, зменшення дефіциту буферних основ, органопротекція, технічна простота застосування, доступність по вартості і підтримка вітчизняного виробника. Виходячи із результатів багатьох досліджень, препарати Лактопротеїн з сорбітолом і HAES-LX-5% відповідають зазначеним вимогам.

**4. Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова.

**5. Джерела інформації:**

1. Гумінський Ю. Й. Ультраструктура селезінки шурів при інфузії колоїдно-гіперосмолярними розчинами / Ю. Й. Гумінський, Н. П. Бебешко // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2012. – № 19. – С. 114-118.

2. Динаміка змін рівня ендогенної інтоксикації в організмі шурів протягом місяця після опіку шкіри II-III ступеня, площею 21-23% поверхні тіла та її корекція інфузійними розчинами, лактопротеїном з сорбітолом та HAES-LX-5 % / Гунас І. В., Кондрацький Б. О., Нурметова І. К., Дзевульська І. В., Ковальчук О. І., Черкасов Є. В., Бебешко Н. П., Булько І. В., Вітрук Т. К., Галунко Г. Н., Міронов Є. В., Макарова О. І., Очеретнюк А. О., Поліщук Т. В., Радьога Р. В., Семененко О. М., Ситнік О. В. // Український морфологічний альманах. – 2012. – Том 10, № 4. – С. 29-34.

3. Бебешко Н. П. Динаміка морфологічних змін в селезінці шурів у через 1, 3 та 7

сорбітолом» / Н. П. Бебешко // Український медичний альманах. – 2013. – Том 16, № 3. – С. 12-18.

4. Очеретна Н. П. Динаміка ультраструктурних змін в селезінці щурів у ранні терміни (1, 3, 7 доба) після опіку шкіри 2-3 ступеня площею 21-23 % поверхні тіла та її корекція інфузійним розчином HAES-LX-5% / Н. П. Очеретна // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2013. – Т. 17, № 2. – С. 460-464.

5. Гумінський Ю. Й. Динаміка морфологічних змін в селезінці щурів у ранні терміни після опіку шкіри 2-3 ступеня площею 21-23 % поверхні шкіри та їх корекція інфузійним розчином HAES-LX-5% / Ю. Й. Гумінський, Н. П. Очеретна // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2013. – № 21. – С. 93-97.

6. Очеретна Н. П. Ультраструктурні зміни в селезінці щурів через 1, 3 та 7 діб після опіку шкіри та її корекція інфузійним розчином "Лактопротеїну з сорбітолом" / Н. П. Очеретна // Вісник морфології. – 2013. – Т. 19, № 2. – С. 425-430.

7. Micromorphometric changes in rats spleen in the first 7 days after skin burns and under application of infusion solutions / Yu. I. Guminskiy, I. V. Gunas, N. P. Ocheretna, O. I. Bashinska // Вісник морфології. – 2017. – Том 23, № 2. – 240-244.

8. Indicators cell cycle and dna fragmentation of spleen cells in early terms after thermal burns of skin at the background of introduction 0.9% NaCl solution / I. V. Gunas, Yu. I. Guminskiy, N. P. Ocheretna, D. A. Lysenko, O. I. Kovalchuk, I. V. Dzevulska, E. V. Cherkasov // World of Medicine and Biology. – 2018. – 1(63). – P. 116-120.

9. Очеретна Н. П. Показники клітинного циклу і фрагментації ДНК клітин селезінки в ранні терміни після термічного опіку шкіри на фоні введення "лактопротеїну з сорбітолом" або HAES-LX-5% / Н. П. Очеретна, Ю. Й. Гумінський, І. В. Гунас. – 2018.

10. Бебешко Н.П. Морфологічні зміни в селезінці щурів у ранні терміни після опіку шкіри при введенні фізіологічного розчину / Н.П. Бебешко // VII Міжнародний конгрес з інтегративної антропології : матеріали конгресу (м. Вінниця, 17-18 жовтня 2013 року). – Вінниця : Друкарня ВНМУ ім. М. І. Пирогова. – С. 14-15.

#### **6. Ким і коли впроваджено:**

Кафедра гістології Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова. *Протокол засідання кафедри №11 від 25.05.18*

Початок впровадження: 2018 р.

**7. Форма впровадження:** результати дослідження впроваджено у навчальний процес та лекційний курс.

**8. Соціально-економічний ефект:** покращення підготовки молодих спеціалістів.

#### **Відповідальний за впровадження:**

Завідувач кафедри гістології,  
д.мед.н., проф.



О. С. Маєвський



## Додаток БЗ

**"Затверджую"**

Проректор з наукової роботи  
ДВНЗ «Тернопільський державний  
медичний університет імені  
І.Я. Горбачевського МОЗ України»  
професор 13 Кліщ І. М.

"13" березня 2018 р.

**А К Т В П Р О В А Д Ж Е Н Н Я**

**Назва роботи:** «Морфологічні зміни у ранні терміни після опіку шкіри та її корекції колоїдно-гіперосмолярними розчинами (експериментальне дослідження)»

**1. Автор:** Очеретна Наталія Петрівна, асистент кафедри анатомії людини, пошукувач науково-дослідного центру ВНМУ ім. М.І. Пирогова

**2. Пропозиція до впровадження:** Матеріали дисертації про динамічні зміни в білій пульпі свідчать про те, що в патогенезі опікової хвороби має місце не тільки токсемічна, а й аутоімунна агресія. Виявлені зміни морфологічної структури селезінки свідчать, що при опіковій хворобі позитивний вплив розчинів НАЕС-LX-5% та лактопротеїну з сорбітолом у дозі 10 мл/кг маси тіла проявляється гальмуванням некротичних та дистрофічних змін та стимуляцією репаративних процесів в гермітативних центрах білої пульпи селезінки.

**3. Актуальність дослідження:** Найчастішою причиною смерті при опіковій хворобі являється опіковий шок. Його виникнення можливе при неадекватному наданні медичної допомоги а ранні терміни після отримання опікової травми. У зв'язку з цим активно проводиться розробка сучасних препаратів, які нормалізують електролітний склад крові в умовах опікового шоку. Такими вітчизняними препаратами є лактопротеїн з сорбітолом – серійно відпускається Київським ЗАТ «Біофарма» та НАЕС-LX-5% розроблений в ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини АМН України» м. Львів.

**4. Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова.

**5. Джерела інформації:**

1. Гумінський Ю. Й. Ультраструктура селезінки шурів при інфузії колоїдно-гіперосмолярними розчинами / Ю. Й. Гумінський, Н. П. Бебешко // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2012. – № 19. – С. 114-118.

2. Динаміка змін рівня ендогенної інтоксикації в організмі шурів протягом місяця після опіку шкіри II-III ступеня, площею 21-23% поверхні тіла та її корекція інфузійними розчинами, лактопротеїном з сорбітолом та НАЕС-LX-5 % / Гунас І. В., Кондрацький Б. О., Нурметова І. К., Дзевульська І. В., Ковальчук О. І., Черкасов Є. В., Бебешко Н. П., Булько І. В., Вітрук Т. К., Галунко Г. Н., Міронов Є. В., Макарова О. І., Очеретнюк А. О., Поліщук Т. В., Радьога Р. В., Семененко О. М., Ситнік О. В. // Український морфологічний альманах. – 2012. – Том 10, № 4. – С. 29-34.

3. Бебешко Н. П. Динаміка морфологічних змін в селезінці щурів у через 1, 3 та 7 діб після опіку шкіри при введенні фізіологічного розчину NaCl або «лактопротеїну з сорбітолом» / Н. П. Бебешко // Український медичний альманах. – 2013. – Том 16, № 3. – С. 12-18.

4. Очеретна Н. П. Динаміка ультраструктурних змін в селезінці щурів у ранні терміни (1, 3, 7 доба) після опіку шкіри 2-3 ступеня площею 21-23 % поверхні тіла та її корекція інфузійним розчином HAES-LX-5% / Н. П. Очеретна // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2013. – Т. 17, № 2. – С. 460-464.

5. Гумінський Ю. Й. Динаміка морфологічних змін в селезінці щурів у ранні терміни після опіку шкіри 2-3 ступеня площею 21-23 % поверхні шкіри та їх корекція інфузійним розчином HAES-LX-5% / Ю. Й. Гумінський, Н. П. Очеретна // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2013. – № 21. – С. 93-97.

**6. Ким і коли впроваджено:** кафедра анатомії людини ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України»

Початок впровадження: березень 2018 р.

Протокол засідання кафедри № 3 від 7 березня 2018р.

**7. Форма впровадження:** результати дослідження впроваджено у навчальний процес та лекційний курс.

**8. Соціально-економічний ефект:** покращення підготовки молодих спеціалістів.

**Відповідальний за впровадження:**  
Завідувач кафедри анатомії людини  
д.мед.н., проф.

І.С. Герасимюк



## Додаток Б4

"ЗАТВЕРДЖУЮ"



Проректор з наукової роботи  
 Національного медичного  
 університету імені О.О.Богомольця  
 д.мед.н., професор Черенько Т.М.

"5" вересня 2015 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва роботи: «Морфологічні зміни селезінки у ранні терміни після опіку шкіри та її корекції колоїдно-гіперосмолярними розчинами (експериментальне дослідження)»

1. Автор: Очеретна Наталія Петрівна, асистент кафедри анатомії людини ВНМУ ім. М.І. Пирогова

2. Пропозиція до впровадження: Динаміка змін в білій пульпі селезінки свідчить про те, що в патогенезі опікової хвороби має місце не тільки токсемічна, а й аутоімунна агресія. При цьому в лімфоїдних вузликах селезінки зберігаються довгий час ознаки антигенної стимуляції в вигляді проявів синусового гістіоцитозу, накопичення макрофагів та плазмочитів в червоній пульпі селезінки.

Встановлені зміни морфологічної структури селезінки свідчать, що при опіковій хворобі позитивний вплив розчинів лактопротеїну з сорбітолом або HAES-LX-5% у дозі 10 мл на кг маси тіла проявляються гальмуванням дистрофічних і некробіотичних змін та стимуляцією репаративних процесів в гермінативних центрах білої пульпи селезінки. Подібні прояви морфологічно підтверджуються значним збільшенням в багатьох полях зору чисельності фігур мітозу в гермінативних центрах, а також збільшенням чисельності плазмочитів та макрофагів в білій та червоній пульпі селезінки, що підтверджують коректність терапевтичного використання лактопротеїну з сорбітолом при опіковій хворобі та є морфологічною основою для подальшого використання HAES-LX-5% в клінічній практиці.

Електронно-мікроскопічне дослідження також показало, що інфузійна курсова терапія розчинами лактопротеїну з сорбітолом або HAES-LX-5% у дозі 10 мг на кг маси тіла після опікової травми шкіри у щурів має позитивний терапевтичний ефект на структуру селезінки. При цьому в механізмі позитивної дії цих препаратів лежить обмеження дистрофічних та некробіотичних змін і стимуляція репаративних процесів в лімфоцитах, антикоагулянтні та ендотеліопротекторні властивості, що призводить до зменшення негативних наслідків опікової травми шкіри на кровообіг в судинах кровеносного мікроциркуляторного русла селезінки.

3. Актуальність дослідження: Опіковий шок є однією з найчастіших причин смерті при опіковій хворобі. Він може виникнути за умови неадекватного надання допомоги на ранніх термінах після отримання травми. Тому активно проводиться розробка сучасних препаратів, що нормалізують електролітний склад крові в умовах опікового шоку. Такими вітчизняними препаратами є лактопротеїн з сорбітолом – серійно випускається Київським ЗАТ «Біофарма» та HAES-LX-5% – розроблений в ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини АМН України».



**4. Установа-розробник:** Кафедра анатомії людини Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

**5. Джерела інформації:**

Гумінський Ю.Й. Ультраструктура селезінки щурів при інфузії колоїдно-гіперосмолярними розчинами / Ю.Й. Гумінський, Н.П. Бебешко // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2012. – № 19. – С. 114-118.

Динаміка змін рівня ендогенної інтоксикації в організмі щурів протягом місяця після опіку шкіри II-III ступеня, площею 21-23% поверхні тіла та її корекція інфузійними розчинами, лактопротеїном з сорбітолом та HAES-LX-5 % / Гунас І. В., Кондрацький Б. О., Нурметова І. К., Дзевульська І. В., Ковальчук О. І., Черкасов Є. В., Бебешко Н. П., Булько І. В., Вітрук Т. К., Галунко Г. Н., Міронов Є. В., Макарова О. І., Очеретнюк А. О., Поліщук Т. В., Радьога Р. В., Семененко О. М., Ситнік О. В. // Український морфологічний альманах. – 2012. – Том 10, № 4. – С. 29-34.

Бебешко Н.П. Динаміка морфологічних змін в селезінці щурів у через 1, 3 та 7 діб після опіку шкіри при введенні фізіологічного розчину NaCl або «лактопротеїну з сорбітолом» / Н.П. Бебешко // Український медичний альманах. – 2013. – Том 16, № 3. – С. 12-18.

Очеретна Н.П. Динаміка ультраструктурних змін в селезінці щурів у ранні терміни (1, 3, 7 доба) після опіку шкіри 2-3 ступеня площею 21-23 % поверхні тіла та її корекція інфузійним розчином HAES-LX-5% / Н.П. Очеретна // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2013. – Т. 17, № 2. – С. 460-464.

Гумінський Ю. Й. Динаміка морфологічних змін в селезінці щурів у ранні терміни після опіку шкіри 2-3 ступеня площею 21-23 % поверхні шкіри та їх корекція інфузійним розчином HAES-LX-5% / Ю.Й. Гумінський, Н.П. Очеретна // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2013. – № 21. – С. 93-97.

Очеретна Н.П. Ультраструктурні зміни в селезінці щурів через 1, 3 та 7 діб після опіку шкіри та її корекція інфузійним розчином "Лактопротеїну з сорбітолом" / Н.П. Очеретна // Вісник морфології. – 2013. – Т. 19, № 2. – С. 425-430.

**6. Ким і коли впроваджено:** Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, кафедра анатомії людини.  
Початок впровадження 01.05.2015 р.

**7. Форма впровадження:** результати дослідження впроваджено у навчальний процес та лекційний курс при викладанні анатомії людини.

**8. Соціально-економічний ефект:** покращення підготовки молодих спеціалістів.

**Відповідальний за впровадження:**  
Завідувач кафедри анатомії людини  
Національного медичного університету  
Імені О.О. Богомольця  
доктор медичних наук, професор

В.Г. Черкасов



14 09 16

## Додаток Б5

"ЗАТВЕРДЖУЮ"  
 Проректор з наукової роботи  
 Запорізького державного медичного  
 університету  
 професор Гуманський В.О.  
 "16" вересня 2015 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва роботи: «МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ СЕЛЕЗІНКИ У РАННІЙ ТЕРМІНІ ПІСЛЯ ОПІКУ ШКІРИ ТА ЇЇ КОРЕКЦІЇ КОЛОЇДНО-ГІПЕРОСМОЛЯРНИМИ РОЗЧИНАМИ (ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)»

1. Автор: Очеретна Н.П., асистент кафедри анатомії людини ВНМУ ім.М.І. Пирогова.

2. Пропозиція до впровадження: Матеріали дисертації, щодо динаміка змін в білій пульпі селезінки свідчать про те, що в патогенезі опікової хвороби має місце не тільки токсемічна, а й аутоімунна агресія.. Встановлені зміни морфологічної структури селезінки свідчать, що при опіковій хворобі позитивний вплив розчинів лактопротеїну з сорбітолом або НАЕС-LX-5% у дозі 10 мл/кг маси тіла проявляються гальмуванням дистрофічних і некробіотичних змін та стимуляцією репаративних процесів в білій пульпі селезінки.

3. Актуальність дослідження: Опіковий шок є однією з найчастіших причин смерті при опіковій хворобі. Він може виникнути за умови неадекватного надання допомоги на ранніх термінах після отримання травми. Тому активно проводиться розробка сучасних препаратів, що нормалізують електролітний склад крові в умовах опікового шоку.

4. Установа-розробник: Кафедра анатомії людини ВНМУ ім.М.І. Пирогова

5. Джерела інформації:

Гумінський Ю.Й. Ультраструктура селезінки щурів при інфузії колоїдно-гіперосмолярними розчинами / Ю.Й. Гумінський, Н.П. Бебешко // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2012. – № 19. – С. 114-118.

Бебешко Н.П. Динаміка морфологічних змін в селезінці щурів у через 1, 3 та 7 діб після опіку шкіри при введенні фізіологічного розчину NaCl або «лактопротеїну з сорбітолом» / Н.П. Бебешко // Укр. Мед. альманах. – 2013. – Том 16, № 3. – С. 12-18.

Очеретна Н.П. Ультраструктурні зміни в селезінці щурів через 1, 3 та 7 діб після опіку шкіри та її корекція інфузійним розчином "Лактопротеїну з сорбітолом" / Н.П. Очеретна // Вісн.морф. – 2013. – Т. 19, № 2. – С. 425-430.

6. Ким і коли впроваджено: Запорізький державний медичний університет, кафедра анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії. Впроваджено 01.05.2015 р- 14.09.15р..

7. Форма впровадження: результати дослідження впроваджено у науковий процес.

8. Соціально-економічний ефект: покращення діагностики стану селезінки.

**Відповідальний за впровадження:**

завідувач кафедри анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії Запорізького державного медичного університету  
 д.мед.н., професор



М.А. Волошин



## Додаток Б6

**"Затверджую"**

Перший проректор з науково-педагогічної роботи  
Львівського національного медичного університету  
імені Данила Галицького  
Заслужений діяч науки і техніки України,  
член-кореспондент НАМН України,

професор \_\_\_\_\_ Гжегоцький М. Р.

" 5 " серпня 2018 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

**Назва роботи:** «Морфологічні зміни у ранні терміни після опіку шкіри та її корекції колоїдно-гіперосмолярними розчинами (експериментальне дослідження)»

**1. Автор:** Очеретна Наталія Петрівна, асистент кафедри анатомії людини, пошукувач науково-дослідного центру ВМУ ім. М.І. Пирогова.

**2. Пропозиція до впровадження:** Робота яка проводилась в даній дисертації щодо динаміки змін в білій пульпі селезінки говорить про те, що в патогенезі опікової хвороби має місце не тільки токсемічна, а й аутоімунна агресія. Ознаки антигенної стимуляції у вигляді проявів синусового гістоцитозу, накопичення плазмочитів та макрофагів в червоній пульпі селезінки зберігається довгий час в лімфоїдних вузликах селезінки. Встановлені зміни морфологічної структури селезінки свідчать, що при опіковій хворобі визначається позитивний вплив розчинів НАЕС-LX-5% та лактопротеїну з сорбітолом у дозі 10 мл/кг створюють гальмування некробіотичних і дистрофічних змін, а також стимулюють репаративні процеси.

**3. Актуальність дослідження:** Стратегія і тактика лікування наслідків опікової інтоксикації відноситься до числа складних і до кінця не вирішених проблем комбустіології. Найчастішою причиною смерті при опіковій хворобі являється опіковий шок. Його виникнення можливе при неадекватному наданні медичної допомоги а ранні терміни після отримання опікової травми. У зв'язку з цим активно проводиться розробка сучасних препаратів, які нормалізують електролітний склад крові в умовах опікового шоку. Такими вітчизняними препаратами є лактопротеїн з сорбітолом – серійно відпускається Київським ЗАТ «Біофарма» та НАЕС-LX-5% розроблений в ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини АМН України» м. Львів.

**4. Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова.

**5. Джерела інформації:**

1. Гумінський Ю. Й. Ультраструктура селезінки щурів при інфузії колоїдно-гіперосмолярними розчинами / Ю. Й. Гумінський, Н. П. Бебешко // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2012. – № 19. – С. 114-118.

2. Динаміка змін рівня ендогенної інтоксикації в організмі щурів протягом місяця після опіку шкіри II-III ступеня, площею 21-23% поверхні тіла та її корекція інфузійними розчинами, лактопротеїном з сорбітолом та НАЕС-LX-5 % / Гунас І. В., Кондрацький Б. О., Нурметова І. К., Дзевульська І. В., Ковальчук О. І., Черкасов С. В.,

Бибешко Н. П., Булько І. В., Вітрук Т. К., Галунко Г. Н., Міронов Є. В., Макарова О. І., Очеретнюк А. О., Поліщук Т. В., Радьога Р. В., Семененко О. М., Ситнік О. В. // Український морфологічний альманах. – 2012. – Том 10, № 4. – С. 29-34.

3. Бибешко Н. П. Динаміка морфологічних змін в селезінці щурів у через 1, 3 та 7 діб після опіку шкіри при введенні фізіологічного розчину NaCl або «лактопротеїну з сорбітолом» / Н. П. Бибешко // Український медичний альманах. – 2013. – Том 16, № 3. – С. 12-18.

4. Очеретна Н. П. Динаміка ультраструктурних змін в селезінці щурів у ранні терміни (1, 3, 7 доба) після опіку шкіри 2-3 ступеня площею 21-23 % поверхні тіла та її корекція інфузійним розчином HAES-LX-5% / Н. П. Очеретна // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2013. – Т. 17, № 2. – С. 460-464.

5. Гумінський Ю. Й. Динаміка морфологічних змін в селезінці щурів у ранні терміни після опіку шкіри 2-3 ступеня площею 21-23 % поверхні шкіри та їх корекція інфузійним розчином HAES-LX-5% / Ю. Й. Гумінський, Н. П. Очеретна // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2013. – № 21. – С. 93-97.

**6. Ким і коли впроваджено:** кафедра анатомії людини ДВНЗ «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України»

Початок впровадження: лютий 2018 р.

Протокол засідання кафедри № 11 від 21 травня 2018р.

**7. Форма впровадження:** результати дослідження впроваджено у навчальний процес та лекційний курс.

**8. Соціально-економічний ефект:** покращення підготовки молодих спеціалістів.

**Відповідальний за впровадження:**

Завідувач кафедри нормальної анатомії  
д.мед.н., проф.

Л. Р. Матешук-Вацеба