МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ
ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ім. М.І. ПИРОГОВА

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

РАДЬОГА РУСЛАН ВОЛОДИМИРОВИЧ

УДК: 616.12:616-001.17:541.49:612.08

МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ МІОКАРДА ЛІВОГО ШЛУНОЧКА У РАННІ ТЕРМІНИ ПІСЛЯ ОПІКОВОЇ ТРАВМИ ШКІРИ ТА ЗА УМОВ ЗАСТОСУВАННЯ ІНФУЗІЙНИХ 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 джерело __________________________ Р.В. Радьога

Науковий керівник: Фоміна Людмила Василівна, доктор медичних наук, професор

Вінниця – 2018

АНОТАЦІЯ

Радьога Р.В. Морфологічні зміни міокарда лівого шлуночка у ранні терміни після опікової травми шкіри та за умов застосування інфузійних розчинів (експериментальне дослідження) – 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.

Протягом останніх п’яти років у зв’язку з високою психологічною та соціальною напруженістю зріс травматизм населення України. Неабияку частину (≥ 10 % серед дорослих, та ≥ 20 % серед постраждалих дитячого віку) складають опікові травми.

Опікова травма – це не тільки ушкодження шкірних покривів, але й травматизація всіх органів і систем організму внаслідок стресової реакції судинної системи та впливу токсичних продуктів, які надходять із ділянки опікового пошкодження. У першу чергу такі ушкодження впливають на кардіоміоцити та судини мікроциркуляторного русла серця. Подальші зміни інших органів і систем можуть бути опосередкованими, - виникати у наслідок ушкодження роботи серця.

Проблема інфузійної терапії в умовах опікового шоку до кінця не вирішена. Забезпечення спеціалізованих відділень високоефективними, надійними, з мінімальними побічними ефектами, доступними за вартістю вітчизняними кровозамінниками з органопротекторними властивостями є важливим завданням сучасної фармакології. У цьому плані нашу увагу привернув HAES-LX-5 %. У ході доклінічних випробовувань препарату виявлена його спроможність підтримувати життєво важливі функції організму піддослідних тварин та органопротекторну дію в умовах експериментальної опікової травми. У той же час невизначеними залишаються макрометричні, гістологічні та ДНК-цитометричні

особливості змін міокарда щурів у ранні терміни після термічної травми середнього ступеню важкості та при корекції виявлених змін колоїдно-гіперосмолярними розчинами HAES-LX-5 % та лактопротеїну з сорбітолом, що визначає актуальність даного дослідження.

Дисертаційні дослідження були виконані на 180 білих щурах-самцях масою 160-180 г, отриманих із віварію Державної установи “Інститут фармакології та токсикології НАМН України”. Піддослідних щурів утримували в умовах віварію Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова на стандартному харчовому раціоні. Для експериментальних досліджень використовували цілком здорових тварин: враховували стан шерстяного покриву, забарвлення шкіри під ним, слизових оболонок та поведінку. Всі маніпуляції із тваринами та їх утримання проводили у відповідності до “Загальних етичних принципів експериментів на тваринах”, ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001), “Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей” (Страсбург, 1985) і положеннями “Правил доклінічної оцінки безпеки фармакологічних засобів (GLP)”, що підтверджено комітетом з біоетики Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (протокол № 1 від 14.01.2010 року; протокол № 4 від 11.06.2018 року).

Дисертаційне дослідження було проведене на базі науково-дослідної лабораторії функціональної морфології та генетики розвитку науково-дослідного центру та хімічної наукової лабораторії кафедри фармакології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

Відповідно завданням дослідження тварин поділили на контрольну (інтактну) та шість піддослідних груп, в яких було виділено по 3 підгрупи згідно строкам виведення щурів з експерименту (або обліку отриманих результатів): перша група – щури з катетеризацією і депіляцією (контрольна група); друга група – щури без опіку, яким проводили внутрішньовенну інфузію 0,9 % розчину NaCl; третя група – щури без опіку, яким проводили інфузію розчину лактопротеїну з сорбітолом; четверта група – щури без опіку, яким проводили інфузію розчину HAES-LX-5 %; п’ята група – щури після опіку шкіри, яким проводили інфузію 0,9 % розчину NaCl; шоста група – щури після опіку шкіри, яким проводили інфузію розчину лактопротеїну з сорбітолом; сьома група – щури після опіку шкіри, яким проводили інфузію розчину HAES-LX-5 %.

Опікову травму викликали шляхом прикладання до поголених поверхонь тулуба чотирьох мідних пластинок (по дві пластинки з кожного боку, кожна пластинка площею-13,86 см^2), які попередньо були підігріті до 100 ºС у воді з відповідною температурою протягом 6 хвилин. Експозиція нанесення опікової травми була 10 с. При створених умовах загальна площа опіку у щурів зазначеної маси склала 21-23 %, що є достатнім для формування опіку II-III ступеня та розвитку шокового стану середнього ступеня важкості. Катетер підшивали під шкіру, його просвіт за всією довжиною заповнювали титрованим розчином гепарину (0,1 мл гепарину на 10 мл 0,9 % розчину NaCl) після кожного введення речовин. У 5, 6, 7 групах експериментальних тварин перше введення здійснювали через 1 годину після моделювання опікової травми, наступні інфузії виконували 1 раз на добу протягом перших 7 діб проведення експерименту. Гоління тварин, катетеризацію магістральних судин, створення опіків та декапітацію тварин здійснювали під дією внутрішньовенного пропофолового наркозу, із розрахунку 60 мг/кг маси тварини.

Матеріалом для гістологічного дослідження в усіх випадках слугував міокард лівого шлуночка щурів. Отримані препарати фіксували у 10 % розчині нейтрального формаліну протягом 48 годин, промивали, зневоднювали шляхом проведення через батарею спиртів зростаючої концентрації, проводили через хлороформ та готували з них парафінові блоки. Зрізи лівого шлуночка товщиною 5-7 мкм готували на ротаційному мікротомі, розміщували на склі. Для вивчення морфоцитоархітектоніки лівого шлуночка забарвлювали зрізи гематоксилін-еозином та за ван-Гізон. Гістологічне дослідження міокарда здійснювали на мікроскопі Laborlux S при збільшеннях у 40, 100, 200 і 400 разів.

Для мікроскопічного вивчення препаратів та фотофіксації морфологічної картини застосовували цитофотометричний комплекс «Olimpus BX-41». При мікроскопії оцінювали стан і склад міокарда лівого шлуночка, наявність і характер компенсаторно-пристосувальних змін у ньому. Гістоморфометричне дослідження проводили для встановлення наступних показників: товщина (діаметр) кардіоміоцитів , площа їх поперечного перетину, площа поперечного перетину ядер, ширина зони перимізію та ендомізію, питома вага сполучної тканини. Також визначали індекс Керногана для артеріол та вен у судинах мікроциркуляторного русла міокарда лівого шлуночка.

Дослідження ступеня інтоксикації за рівнем молекул середньої маси та показником лейкоцитарного індексу інтоксикації (ЛІІ), який розраховували за формулою Я. Кальф-Каліфа, проводили у науково-дослідній лабораторії функціональної морфології та генетики розвитку науково-дослідного центру Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

Для виявлення особливостей змін, показників клітинного циклу та визначення вмісту ДНК в ядрах клітин міокарда щурів був використаний метод проточної ДНК-цитофлуорометрії. Проточний аналіз виконували у НДЦ ВНМУ ім. М.І. Пирогова на проточному цитофлуорометрі "Partec PAS" фірми Partec, при цьому визначали: G0G1 (G1%) - відсоткове співвідношення клітин фази G0G1 до всіх клітин клітинного циклу (вміст ДНК = 2c); S (S%) - відсоткове співвідношення клітин у фазі синтезу ДНК до всіх клітин клітинного циклу (вміст ДНК > 2c та < 4c.); G2 + M (G2M%) – відсоткове співвідношення клітин у фазі G2 + M до всіх клітин клітинного циклу (ДНК = 4c), або клітини з вмістом ДНК=4c.; IP - проліферативний індекс, який визначається за сумою показників S + G2 + M.; BP - блок проліферації, цей показник оцінюється за співвідношенням: S / (G2 + M).

Визначення фрагментації ДНК виконано шляхом виділення SUB-G0G1 ділянки на ДНК-гістограмах – RN1 перед піком G0G1, яка вказує на ядра клітин з вмістом ДНК < 2с. Це відсоток ядер клітин в стані апоптозу.

Статистична обробка результатів проведена у пакеті «STATISTICA 5.5» з використанням параметричних методів оцінки даних за наявності нормального розподілу отриманих даних, встановлювали: середні значення кожної ознаки, що вивчалася, величини помилок середніх величин, стандартних квадратичних відхилень та інших статистично-значущих показників.

Термічне ушкодження шкіри щурів ІІ-ІІІ ступеня площею 21-23% поверхні тіла викликає розвиток морфологічних змін міокарда на різних рівнях структурної організації, що обумовлені процесами ураження та відповідними компенсаторно-пристосувальними реакціями, ступінь вираження яких, та співвідношення виявлені і простежені протягом 1, 3, 7 діб після локальної опікової травми. Визначені особливості клітинного циклу і фрагментації ДНК кардіоміоцитів щурів у ранні терміни після опікової травми шкіри та за умов застосування інфузійних колоїдно-гіперосмолярних розчинів лактопротеїну з сорбітолом і HAES-LX-5 %.

Введення інтактним тваринам фізіологічного розчину, лактопротеїну з сорбітолом та HAES-LX-5 % не мало негативного впливу на морфологію міокарда лівого шлуночка, та не призвело, у визначені терміни, до значних морфологічних змін на тканинному рівні. Гістологічна будова міокарда, морфометричні показники у зазначених групах тварин достовірно не різнилися між собою. Найбільш виражені зміни більшості макрометричних показників серця та вплив наслідків опіку на зміни цих показників були виявлені на 3-ю та 7-у добу при застосуванні, у якості протектора, фізіологічного розчину та розчину лактопротеїну з сорбітолом.

При застосуванні лактопротеїну з сорбітолом у міокарді зберігалися ознаки набряку перимізію та ендомізію, розлади кровообігу: стаз, еритропедез, перерозподіл крові з артеріолярної до венулярної ланки гемомікроциркуляторного русла, які були виражені на 3-ю та 7-у добу, мали місце осередки продуктивного запалення і значних дистрофічних змін кардіоміоцитів, так на 7 добу експерименту діаметр кардіоміоцитів склав (16,01±0,75) мкм при застосуванні лактопротеїну з сорбітолом та (13,82±0,56) мкм при використанні розчину HAES-LX-5 %; площа поперечного перетину кардіоміоцитів дорівнювала (202,3±10,1) мкм^2 та (117,5±5,4) мкм^2; ширина зони перимізію склала (36,62±1,53) мкм та (13,31±0,53) мкм; ширина зони ендомізію (28,53±0,95) мкм та (5,804±0,244) мкм.

При використанні HAES-LX- 5 % у перші три доби експерименту на світлооптичному рівні було виявлено поодинокі хвилеподібні волокна, поодинокі кардіоміоцити з набуханням, гомогенізацією та еозинофілією цитоплазми у субендокардіальній зоні, розсіяні гістіоцитарні елементи у стромі, однак розлади кровообігу і явища набряку (як стромального, так і внутрішньоклітинного) були значно меншими, так індекс Керногана для артеріол при цьому склав на першу добу експерименту (0,191±0,008), на третю — (0,175±0,007) проти (0,221±0,004) та (0,280±0,003) у відповідні терміни при застосуванні лактопротеїну з сорбітолом. Вже на 7-му добу у тварин, які отримували HAES-LX-5 %, зміни у міокарді (набухання поодиноких кардіоміоцитів з еозинофілією цитоплазми) мали мозаїчний характер, гістологічна будова міокарда лівого шлуночка була близькою до такої у групах тварин без термічного ушкодження. Ознаки запалення і виражених розладів кровообігу також були практично відсутні.

Використання розчинів лактопротеїну з сорбітолом та HAES-LX-5 % не впливає на рівень вмісту молекул середньої маси та рівень лейкоцитарного індексу інтоксикації у сироватці крові щурів при внутрішньовенному введенні у групах тварин порівняння (1-4) та практично в однаковій мірі попереджує розвиток ендогенної інтоксикації на тлі опікової травми. Розчини HAES-LX-5 % та лактопротеїну з сорбітолом були співставними, а їх ефект був максимальним станом на 7 добу експерименту. У групі щурів, яким застосовували розчин лактопротеїну з сорбітолом вміст молекул середньої маси у сироватці крові був меншим відповідно на 20,4; 40,2 та 41,0 % станом на 1, 3 та 7 добу експерименту, порівняно з показниками у групі тварин з опіковою травмою, яким вводили фізіологічний розчин. У тварин з опіковою травмою, які отримували розчин HAES-LX-5 % рівень молекул середньої маси у сироватці крові був меншим відповідно на 22,9; 43,9 та 44,7 % станом на 1, 3 та 7 добу експерименту. Рівень ЛІІ був статистично значуще нижчим у щурів без опікової травми, ніж у щурів з опіком впродовж усього періоду спостережень ($p<0,05$-$0,001$) та статистично значуще вищим ($p<0,05$-$0,001$) у щурів з опіком шкіри, яким вводили 0,9 % розчин NaCl, у порівнянні з тваринами, яким проводили інфузію розчинів лактопротеїну з сорбітолом або HAES-LX-5 %.

Застосування розчинів лактопротеїну з сорбітолом та HAES-LX-5 % у порівнянні з фізіологічним розчином на сьому добу після опікової травми статистично значуще підвищує кількість клітин у фазі G2+M та S, що, відповідно, підсилює індекс проліферації. Показники інтервалу SUB-G0G1 при застосуванні комбінованих розчинів також були співставними та нижчими ніж відповідні показники при застосуванні 0,9 % розчину NaCl на 4 %, що вказує на зниження рівня апоптичної активності при застосуванні даних препаратів.

Ключові слова: опікова травма, серце, кардіоміоцити, морфологічні зміни, лактопротеїн з сорбітолом, HAES-LX-5 %.

ABSTRACT

Radoga R.V. Morphological changes of the myocardium during the early terms after the skin burn injury and under conditions of infusion solutions

(experimental study) - On the rights of the manuscript.

The dissertation for a scientific degree of the Candidate of Medical Sciences on the specialty 14.03.01- Normal Anatomy-National Pyrogov Memorial Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Vinnytsya, 2018.

During the last five years, the traumatism of the Ukrainian population has increased, due to high psychological and social tension, the ATO etc. A large proportion (≥ 10 % of adults and ≥ 20 % of affected children) is devoted to burn injuries.

Burned injury is not only damage to the skin, but also the traumatization of all organs and systems of the body as a result of the stress response of the vascular system and the effects of toxic products coming from the area of burn injury. Firstly, such damage affects myocardiocytes and vessels of the microcirculation of the heart. Further changes in other organs and systems may be mediated, arising as a result of the heart damage.

The problem of infusion therapy under conditions of burn shock is not resolved to the end. Providing highly specialized units, reliable, with minimal side effects, affordable cost of domestic substitutes with organs protective characteristics is an important task of modern pharmacology. In this regard, our attention was attracted by the HAES-LX-5 %. During preclinical drug testing revealed its ability to maintain vital body functions and experimental animals' organs protective action under experimental burn disease. At the same time remain uncertain makrometrycal, histological and DNA -cytometric particularities of the rats` myocardium in the early period of heat trauma with medium severity and the correction of detected changes by colloidal hyperosmolar solution HAES-LX-5 % and lactoproteinum with sorbitol.

Thesis researches were performed on 180 white male rats weighing 160-180 g, obtained from the vivarium of the State Institution "Institute of Pharmacology and Toxicology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine". The experimental rats were kept in the vivarium of Vinnitsa National Medical University named by M.I. Pirogov on a standard diet. For experimental studies, healthy animals were used: the state of the wool, the color of the skin under it, the mucous membranes and behavior were taken into account. All manipulations with animals and their keeping were carried out in accordance with the "General Ethical Principles of Animal Experiments" adopted by the First National Congress on Bioethics (Kyiv, 2001), the "European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes" (Strasbourg, 1985) and the provisions of the "Rules of preclinical safety evaluation of pharmacological agents (GLP)", which was confirmed by the Bioethics Committee of Vinnitsa National Medical University named by M.I. Pirogov (protocol number 1 dated January 14, 2010; protocol number 4 dated June 11, 2018).

The dissertation was conducted on the basis of the research laboratory of functional morphology and genetics of the development of the research center and the chemical scientific laboratory of the department of pharmacology of the Vinnitsa National Medical University named by M.I. Pirogov.

In accordance with the task of the study, the animals were divided into control (intact) and six experimental groups, in which 3 subgroups were selected according to the terms of the withdrawal of rats from the experiment (or the account of the results): the first group -subtitles with catheterization and depilation (control group); the second group - rats without burns, which were administered intravenous infusion of 0,9 % NaCl solution; third group - rats without burns, which were infused with lactoproteinum solution with sorbitol; the fourth group - rats without burns, which were infused with HAES-LX-5 % solution; the fifth group - rats after skin burn, which were infused with 0,9 % NaCl solution; the sixth group - rats after skin burn, which were infused with lactoproteinum solution with sorbitol; the seventh group - rats after skin burn, which was infused with HAES-LX-5 % solution.

The injury was caused by applying four copper plates to the shaved surfaces of the trunk (two plates on each side, each plate with an area of 13.86 cm^2) that had been preheated to 100 ºC in water at the appropriate temperature for

6 minutes. Exposure to provoke burn injury was 10 s. Under the conditions created, the total area of burn in rats of the specified mass was 21-23 %, which is sufficient for the formation of burns of the II-III degree and the development of a shock state of moderate severity. The catheter was applied under the skin, and its clearance throughout the length was filled with titrated heparin solution (0,1 ml of heparin per 10 ml of 0,9 % NaCl solution) after each administration of the substance. In 5, 6, 7 groups of experimental animals, the first administration was carried out 1 hour after the simulation of burn injury, the subsequent infusions were performed 1 time per day during the first 7 days of the experiment. Shaving of animals, catheterization of major vessels, burning and decapitation of animals was carried out under the influence of intravenous propofol anesthesia, at the rate of 60 mg / kg of animal mass.

The material for histological examination in all cases was myocardium of the left ventricle. The resulting preparations were fixed in 10 % neutral formalin solution for 48 hours, washed, dehydrated through the battery of increasing concentrations of alcohols, carried out using chloroform and prepared from them paraffin blocks. Cuttings of the left ventricle in the thickness of 5-7 microns were prepared on a rotary microtome, placed on a glass. To study morphocytoarchitectonics of the left ventricle, cuts were made by hematoxylin-eosin and van Gizon. The histological examination of the myocardium was carried out on a Laborlux S microscope at an increase of 40, 100, 200 and 400 times.

For the microscopic study of the preparations and photophixation of the morphological picture, a cytophotometric complex "Olimpus BX-41" was used. At microscopy, the condition and composition of the heart muscle, the presence and nature of compensatory and adaptive changes in it were evaluated. The histomorphometric study was conducted to determine the following parameters: thickness (diameter) of cardiomyocytes, their cross-sectional area, cross-sectional area of nuclei, width of the perimysium zone and endomysium, specific gravity of the connective tissue. Also, the Kernogan index for arterioles and veins was determined in vessels of the microcirculatory heart of the heart.

Investigation of the intoxication degree by the level of the average mass molecules and the indicator of leukocytic index of intoxication (LII), which was calculated according to the formula of J. Kalf-Kalif, was conducted in the problem research laboratory of functional morphology and genetics of the development of the research center of the Vinnytsia National Medical University named by M.I. Pirogov.

A method of flow-through DNA-cytofluorometry was used to detect the features of changes, cell cycle parameters and DNA content in the nuclei of myocardial cells in rats. Flow analysis performed in NDC VNMU named after M.I Pirogov at the Partec Partec PAS Flow Cytophluorometer, with the following: G0G1 (G1%) - percentage ratio of G0G1 phase cells to all cells of the cell cycle (DNA content = 2c); S (S%) - percentage of cells in the phase of DNA synthesis to all cells of the cell cycle (DNA content> 2c and <4c.); G2 + M (G2M%) - Percentage of cells in the G2 + M phase to all cells in the cell cycle (DNA = 4c), or cells containing DNA = 4c; IP - a proliferative index, which is determined by the sum of the indices S + G2 + M .; BP - block of proliferation, this indicator is estimated by the ratio: S / (G2 + M).

Determination of DNA fragmentation is accomplished by isolating the SUB-G0G1 site on the DNA histograms-RN1 before the peak G0G1, which indicates the nuclei of the cells containing DNA <2c. This is the percentage of cell nuclei in the state of apoptosis.

Statistical processing of the results was carried out in the package "STATISTICA 5.5" using parametric methods of data evaluation in the presence of a normal distribution of the data, set: the average values of each studied feature, the magnitude of errors of the mean, standard quadratic deviations and other statistically significant indicators.

Thermal damage to the rats` skin (II-III degree) in the area of 21-23 % of the body surface causes the development of morphological changes in the myocardium at different levels of structural organization, due to the processes of damage and the corresponding compensatory and adaptive reactions, the degree of expression of which, and ratios detected and traced within 1, 3, 7 days after local burn injury. The features of the cell cycle and the fragmentation of the DNA of cardiomyocytes of rats were determined early in the post-burn injury period of the skin and under conditions of infusion of colloidal-hyperosmolyar solutions of lactoproteinum with sorbitol and HAES-LX-5 %.

Introduction to intact animals of the physiological solution, lactoproteinum with sorbitol and HAES-LX-5 % did not have a negative effect on the morphology of the cardiac muscle, but did not lead to significant morphological changes at the tissue level for a set time. The histological structure of the myocardium, morphometric indices in these groups of animals did not differ significantly among themselves. The most pronounced changes in micrometric and the effect of burns on changes in these indices were found at the 3rd and 7th day of application, as a tread, physiological solution and lactoproteinum solution with sorbitol.

When using HAES-LX-5 %, in the first three days of the experiment, on the light-optical level, single wavelength fibers, single swollen cardiomyocytes, homogenization and eosinophilia of the cytoplasm in the subendocardial zone, scattered histiocytic elements in the stroma, but blood disorders and edema (as a stromal , and intracellular) were much smaller, so the Kernogan index for arterioles thus amounted to (0,191±0,008) on the first day of the experiment, to the third – (0,175±0,007) versus (0,221±0,004) and (0,280±0,003) in the appropriate terms when applied lactoproteinum with sorbitol. On the 7th day, animals, receiving HAES-LX-5 %, had changes in the myocardium (swelling of single cardiomyocytes with eosinophilia of the cytoplasm) which were mosaic, and the histological structure of the cardiac muscle was close to that in non-thermal animals. Signs of inflammation and severe circulatory disorders were also practically absent.

When using lactoproteinum with sorbitol, myocardium preserved keeping signs of edema perimysium and endomysium, circulatory disorders: stasis, erytropedez, redistribution of blood from arteriolar to venular level of hemomikrocircular channels that have been expressed on the third and seventh day, there were pockets of productive inflammation and significant dystrophic changes in cardiomyocytes, so at day 7 of the experiment, the diameter of cardiomyocytes was (16,01±0,75) mkm in the use of lactoproteinum with sorbitol and (13,82±0,56) mkm using a HAES-LX-5 % solution. The cross-sectional area of cardiomyocytes was equal to (202,3±10,1) mkm^2 and (117,5±5,4) mkm^2; perimysium zone width was (36,62±1,53) mkm and (13,31±0,53) mkm; the width of the endosomal zone (28,53±0,95) mkm and (5,804±0,244) mkm.

The use of solutions of lactoproteinum with sorbitol and HAES-LX-5 % does not affect the level of content of medium molecules and the level of leukocyte index of intoxication in blood serum of rats at intravenous administration in animal groups of comparisons (1-4) and practically equally prevents the development of endogenous intoxication against a burn injury. HAES-LX-5 % and lactoprotein sorbitol solutions were comparable and their effect was as high as 7 days of the experiment. In the group of rats, in which a solution of lactoproteinum with sorbitol was used, the content of medium molecules in serum was smaller by 20,4; 40,2 and 41,0 % as of 1, 3 and 7 days of the experiment, as compared to the indicators in the group of animals with burn injury, which were injected saline. In animals with burn injury, receiving HAES-LX-5 % solution, the mean blood serum molecule level was lower by 22,9, respectively; 43,9 and 44,7 % as of 1, 3 and 7 days of the experiment. The level of LII was statistically significantly lower in rats without burn injury than in rats with burns throughout the observation period ($p < 0,05$-$0,001$) and statistically significantly higher ($p < 0,05$-$0,001$) in rats with skin burn, which a 0,9 % solution of NaCl was administered as compared to animals infused with lactoproteinum with sorbitol, or HAES-LX-5 %.

The use of solutions of lactoproteinum with sorbitol and HAES-LX-5 % compared to the physiological solution on the seventh day after burn injury increases the number of cells in the G2 + M and S phase statistically significantly, which, accordingly, increases the index of proliferation. The parameters of the interval SUB-G0G1 when applying combined solutions were also comparable and lower than the corresponding indices when using 0,9 % NaCl solution by 4 % indicating a decrease in the apoptotic activity level when using these drugs.

Key words: burn injury, heart, cardiomyocytes, morphological changes, lactoproteinum with sorbitol, HAES-LX-5 %.

Список опублікованих праць за темою дисертації

1. Морфологічні зміни в серці щурів після локальної гіпертермії шкіри / Л. В. Фоміна, Р. В. Радьога // Вісник проблем біології і медицини. – 2011. – № 2 (2). – С. 277-279.
2. Морфологічні зміни у міокарді щурів в умовах інфузійної корекції експериментальної опікової хвороби / Л. В. Фоміна, Р. В. Радьога // Український журнал медицини, біології та спорту. – 2017. – № 5 (7). – С. 69-73.
3. Структурні зміни міокарда щурів у ранньому періоді експериментальної опікової хвороби / Л. В. Фоміна, В. М. Андрійчук, Р. В. Радьога // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2017. – № 29. – С. 45-49.
4. Indicators of the cardiomyocytes` cells cycle under infusion of blood substitutes and in the correction of experimental burn injury by 0,9% NaCl solution / R. V. Radoga // Reports of morphology. – 2018. – № 24 (1). – P. 62-68.
5. 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.
6. Зміни показників клітинного циклу кардіоміоцитів при експериментальній опіковій хворобі в умовах застосування кровозамінників / Р. В. Радьога // Молодий вчений. – 2017. – № 11 (51). – С. 100-104.
7. Зміни мікрометричних показників серця і легень у статевозрілих щурів-самців після глибоких опіків шкіри / О. І. Макарова, А. О. Очеретнюк, Т. В. Поліщук, Р. В. Радьога // Матеріали наукового конгресу «IV міжнародні Пироговські читання», присвяченого 200-річчю з дня народження М.І.

Пирогова. V з'їзд анатомів, гістологів, ембріологів і топографоанатомів України, 2-5 червня 2010 р., м. Вінниця. – Вінниця, 2010. – С. 88.

8. Динаміка морфологічних змін міокарда щурів в умовах експериментальної опікової хвороби / Р. В. Радьога // Науково-практична конференція «Прикладні аспекти морфології» присвячена пам'яті професорів-морфологів Терентьєва Г.В., Роменського О.Ю., Когана Б.Й., Шапаренка П.П., Жученка С.П., 21-22 вересня 2017 р., м. Вінниця. – Вінниця, 2017. – С. 133-135.

ЗМІСТ стр.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

ЦВТ – центральний венозний тиск;

МСМ – молекули середньої маси;

ЛІІ – лейкоцитарний індекс інтоксикації;

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

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

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

IP – індекс проліферації, який визначається за сумою показників: S + G2 + M;

BP – блок проліферації, який оцінюється за співвідношенням: S / (G2 + M);

БО – без опіку;

ВНМУ – Вінницький національний медичний університет;

ЛС – лактопротеїн з сорбітолом;

НДЦ – науково-дослідний центр.

ВСТУП

Актуальність теми. Термічні ураження є однією з найактуальніших медико-соціальних проблем сучасної медицини як у всьому світі, так і зокрема в Україні [2; 14; 58]. Дві третини всіх випадків опікової травми відбуваються у побуті. За даними ВООЗ, в мирний час питома частка опікової травми складає від 2% до 12% і займає третє місце серед інших видів травм [70]. Опікова травма - це не тільки ушкодження шкірних покривів, але й травматизація всіх органів і систем організму внаслідок стресової реакції судинної системи та впливу токсичних продуктів, які надходять із ділянки опікового пошкодження [39; 65; 98].

У період опікового шоку є багато причин для розвитку ендогенної інтоксикації: порушення кровотоку, токсикоемія, гіповолемія, гіпоксія, неспроможність імунних механізмів захисту [1; 3; 4; 8; 15; 67; 79; 246]. Однак, у науковій літературі практично не висвітлюється зміни структури стінки серця на тлі поліорганної недостатності, що спостерігається при важких опіках [234]. У першу чергу такі ушкодження впливають на кардіоміоцити та судини мікроциркуляторного русла серця. За даними колективу авторів дана ситуація посилюється через розвиток субмікроскопічних змін у гемокапілярах серця [12]. Подальші зміни інших органів і систем можуть бути опосередкованими, - виникати у наслідок порушення роботи серця.

Медична наука щороку надає нові лікарські препарати для корекції станів, що виникають при опіковій травмі. До них відносять як препарати місцевої, локальної дії (штучна шкіра, аргосульфан, пов’язка «Апполо»), так і для інфузійної терапії (лактосоль, реосорбілакт, манітол). Доказовим базисом для оцінки впливу таких препаратів є морфологічні зміни органів до, та після застосування коректорів станів, які виникають при опіковій травмі.

Сучасні підходи до лікування опікової травми складаються з компенсації та підтримки об’єму циркулюючої крові на сталому рівні, зниженні утворення набряків, відновлення електролітів і білків крові, збільшення перфузії органів і тканин. Для реалізації цих завдань основне місце відводиться інфузійно-трансфузійній терапії [66; 78; 85; 173; 215; 276; 290].

Проблема інфузійної терапії умовах опікового шоку до кінця не вирішена [63]. Державний фармацевтичний ринок насичений коштовними інфузійними розчинами закордонного виробництва, які є не завжди ефективними та безпечними [71]. Саме тому, сьогодні в країні існує дефіцит сучасних кровозамінників українського виробництва [64; 68]. У цьому плані нашу увагу привернув HAES-LX-5 % – новий кровозамінник, розроблений в Інституті патології крові та трансфузійної медицини АМН України і зареєстрований в Україні у 2013 році під торговою назвою «Гекотон» [59]. У ході доклінічних випробовувань препарату виявлена його спроможність підтримувати життєво-важливі функції організму піддослідних тварин та органопротекторну дію в умовах експериментальної опікової травми [31; 51].

На даний момент накопичений великий об’єм інформації щодо змін багатьох внутрішніх органів після опікової травми [16; 17; 18; 39; 51; 61; 97], однак невизначеними залишаються макрометричні, гістологічні та ДНК-цитометричні особливості змін міокарда щурів у ранні терміни після термічної травми середнього ступеню важкості та при корекції виявлених змін колоїдно-гіперосмолярними розчинами HAES-LX-5 % та лактопротеїну з сорбітолом, що визначає актуальність даного дослідження.

Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційне дослідження виконане 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). Дослідження проведене на базі науково-дослідного центру та кафедри фармакології ВНМУ ім. М. І. Пирогова. Робота зареєстрована як ініціативна наукова тематика, що виконується у ВНМУ ім. М. І. Пирогова “Морфологічні зміни серця у ранні терміни після опікової травми шкіри та за умов застосування колоїдно-гіперосмолярних розчинів” (експериментальне дослідження) (№ Державної реєстрації 0118U003941). Тема дисертації затверджена науково-методичною радою Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (протокол № 1 від 24.09.2012 року) та Проблемної комісії МОЗ і НАМН України “Морфологія людини” (протокол № 19 від 05.11.2012 року).

Мета дослідження. Визначення морфологічних проявів пошкодження та компенсаторно-пристосувальних змін у серці щурів через 1, 3, 7 діб після опікової травми шкіри та застосуванні інфузійних розчинів 0,9 % NaCl, лактопротеїну з сорбітолом і HAES-LX-5 %.

Для реалізації поставленої мети були вирішені наступні **завдання**:

1) Встановити на макро- та мікроскопічному рівнях особливості будови міокарда лівого шлуночка серця щурів контрольної групи, яким проводили інфузію 0,9 % розчину NaCl, ЛС і HAES-LX-5 %, через 1, 3 та 7 діб експерименту.

2) Встановити морфометричні зміни серця щурів через 1, 3 та 7 діб після опіку шкіри III ступеня, площею 21-23 % поверхні тіла та застосуванні 0,9 % розчину NaCl, ЛС і HAES-LX-5 %.

3) Виявити на світлооптичному рівні якісні та кількісні особливості пошкоджень міокарда лівого шлуночка серця щурів через 1, 3 та 7 діб після опіку шкіри та при застосуванні ЛС.

4) Визначити на світлооптичному рівні прояви компенсаторно-пристосувальних змін у міокарді лівого шлуночка серця щурів через 1, 3 та 7 діб після опіку шкіри та при застосуванні розчину HAES-LX-5 %.

5) Дослідити клітинний цикл і фрагментацію ДНК в кардіоміоцитах щурів через 1, 3 та 7 діб після опіку шкіри та застосуванні 0,9 % розчину NaCl, ЛС і HAES-LX-5 %.

Об'єкт дослідження: Морфологічні особливості проявів пошкодження та компенсаторно-пристосувальних змін у серці щурів у ранні строки після опіку шкіри та їх корекції інфузійними розчинами.

Предмет дослідження: Макрометричні та гістологічні зміни серця щурів, ступінь інтоксикації, цитологічне дослідження вмісту ДНК у кардіоміоцитах лівого шлуночку через 1, 3 і 7 діб після опікової травми шкіри та її корекції 0,9 % розчином NaCl, ЛС та HAES-LX-5 %.

Методи дослідження: експериментальне моделювання; макроскопічний – для візуальної оцінки стану серця; гістологічний – для вивчення мікроскопічної будови структурних елементів серця; морфометричний – для вивчення макрометричних показників серця та кількісної оцінки пошкодження і компенсаторно-пристосувальних реакцій структурних елементів серця; лабораторні – для оцінки рівня інтоксикації та ступеня важкості опікового шоку (визначення молекул середньої маси за методом Габрієлян і лейкоцитарного індексу інтоксикації за методом Кальф-Каліфа); цитофлуориметричний – для оцінки клітинного циклу та фрагментації ДНК в клітинах серця; статистичний – для оцінки достовірності розбіжностей між різними групами порівняння.

Наукова новизна одержаних результатів. Проведене дослідження доповнює та розширює існуючі уявлення про морфологічні зміни міокарда у ранні терміни після опікової травми.

У дисертаційній роботі вперше за допомогою макро-, мікроскопічних і цитологічних досліджень встановлені морфологічні зміни в міокарді щурів на різних рівнях його структурної організації у ранні терміни після опікової травми шкіри та особливості їх змін за умови внутрішньовенного введення інфузійних розчинів ЛС та HAES-LX-5 %.

Вперше виявлено, що інфузія, проведена впродовж 7 діб інтактним щурам розчинів ЛС, HAES-LX-5 % та 0,9 % розчину NaCl не впливає на макроскопічні та мікроскопічні аспекти структурної організації міокарда, не змінює показники клітинного циклу (G0G1-фаза, S-фаза і G2+M-фаза) і фрагментації ДНК (інтервал SUB-G0G1) через 1, 3, 7 діб експерименту, що свідчить про відсутність негативного впливу даних розчинів на міокард лівого шлуночка.

Вперше виявлено, що на клітинному та субклітинному рівнях застосування розчинів лактопротеїну з сорбітолом або HAES-LX-5 % в умовах опікової травми сприяє покращенню показників інтервалу SUB-G0G1 та S-фази клітинного циклу кардіоміоцитів: на сьому добу експерименту для SUBG0G1 на 10,11% (розчин лактопротеїну з сорбітолом) і 12,79% (розчин HAES-LX-5 %) менше ніж у групі тварин з опіком і застосуванні 0,9 % розчин NaCl, $p>0,05$; показники S-фази у групах опік+лактопротеїн з сорбітолом та опік+0,9 % розчин NaCl не відрізнялись, у групі опік+ розчин HAES-LX-5 % відповідний показник був на 14 % вищим, $p>0,05$.

Вперше досліджено взаємозв’язок рівня показників ендогенної інтоксикації та динаміки змін структури міокарда на макро- та мікроскопічному рівні.

Практичне значення отриманих результатів. Результати проведених досліджень впроваджені в наукову роботу та навчальний процес кафедр гістології, анатомії людини, оперативної хірургії і клінічної анатомії та патологічної анатомії і судової медицини з курсом основ медичного права Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова; кафедри нормальної анатомії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького; кафедри анатомії людини ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України», ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», Харківського національного медичного університету, ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет», Луганського державного медичного університету, Одеського національного медичного університету; кафедри анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії Запорізького державного медичного університету; кафедри морфології медичного інституту Сумського державного медичного університету; кафедри анатомії людини та гістології медичного факультету Ужгородського національного університету; у практичну діяльність науково-дослідного центру Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

Проведене дослідження доповнює наявну інформацію про морфологічні зміни міокарда лівого шлуночка при опіковій травмі шкіри та корекції її наслідків і може стати основою для розробки нових методів інфузійної терапії наслідків тяжкого термічного враження.

Особистий внесок здобувача. Здобувач брав участь у постановці та проведенні експериментального дослідження. Автор самостійно провів забір, підготовку матеріалу для світлової мікроскопії. Особисто виконав аналіз наукової літератури за темою дослідження, визначив програму виконання дисертаційної роботи, мету і завдання, обрав методики дослідження, вивчив особливості морфометричних та гістологічних змін міокарда щурів через 1, 3, 7 діб після опікової травми шкіри та при застосуванні інфузійних розчинів, виконав статистичну обробку даних, написав та проілюстрував всі розділи дисертації. Проточна цитометрія виконана за консультативною допомогою к.мед.н., с.н.с. І. Л. Черешнюка (НДЦ ВНМУ ім. М. І. Пирогова). Біохімічні дослідження виконані за консультативною допомогою д.мед.н., проф. Волощук Н. І. (кафедра фармакології ВНМУ ім. М. І. Пирогова). Автором самостійно написано 3 статті в фахових наукових виданнях, 5 друкованих праць у співавторстві з науковим керівником та іншими науковцями, де використаний фактичний матеріал, отриманий дисертантом у процесі дослідження. В роботах, опублікованих у співавторстві, здобувачу належать дані щодо особливостей гістологічних та морфометричних змін в серці щурів, результати щодо визначення змін клітинного циклу і фрагментації ДНК в клітинах серця через 1, 3 і 7 діб після опіку шкіри та при інфузії розчинів ЛС, 0,9 % розчину NaCl і HAES-LX-5 %. Частина даних, з приводу змін рівня ендогенної інтоксикації щурів протягом 30 днів після опікової травми шкіри та її корекції інфузійними розчинами, була отримана спільно з виконавцями 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 HAES-LX-5 %» (експериментальне дослідження) (№ державної реєстрації: 0112U004187), є колективною з співавторами наукової статті Дзевульської І. В., Черкасова Е. В., Ковальчука О. І., Очеретнюк А. О., Макарової О. І. та Семененко О. М. і також фігурувала в їх докторських та кандидатських дисертаціях (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.; 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.; 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.; Очеретнюк А. О. « Експериментальне обгрунтування корекції колоїдно-гіперосмолярним розчином HAES-LX 5% функціонального стану легень в умовах опікового шоку» [Текст] : дис. ... к-та фармац. наук : 14.03.05 / Очеретнюк Анна Олександрівна ; Вінницький національний медичний університетт ім. М. І. Пирогова. – Харків, 2016. – 185 арк. :25 табл.; 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 ; Вінницький національний медичний університетт ім. М. І. Пирогова. –

Вінниця, 2015. – 204 арк. : 9 табл.; Семененко О. М. «Вплив HAES-LX-5% на процеси енергетичного метаболізму і вільнордикального окислення в нирках в ранній період опікової хвороби» [Текст] : дис. ... к-та мед. наук : 14.03.05 / Семененко Оксана Миколаївна; Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова. – Київ , 2016. – 184 арк. : 20 табл.).

Визначення основних напрямків дослідження, інтерпретацію, аналіз і узагальнення отриманих наукових результатів дисертант здійснив спільно з науковим керівником.

Апробація результатів дисертації. Матеріали дисертаційної роботи представлено та оприлюднено на: Науковому конгресі "VI Міжнародні Пироговські читання", присвяченому 200-річчю з дня народження М.І. Пирогова, та V з'їзді анатомів, гістологів, ембріологів і топографоанатомів України (Вінниця, 2010), XIII Міжнародній науковій конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку - 2016» (Вінниця, 2016), Науково-практичній конференції «Прикладні аспекти морфології» присвяченій пам'яті професорів-морфологів Терентьєва Г.В., Роменського О.Ю., Когана Б.Й., Шапаренка П.П., Жученка С.П. (Вінниця, 2017).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 8 наукових праць (з них 3 самостійних), серед яких 5 робіт представлені в наукових фахових виданнях України (з них 2 публікації у виданнях, які включені до переліку міжнародних наукометричних баз).

В роботах, опублікованих у співавторстві, здобувачу належать дані щодо особливостей гістологічних та морфометричних змін в серці щурів у ранній термін після опікової травми шкіри та за умов застосування колоїдно-гіперосмолярних розчинів, результати щодо визначення змін клітинного циклу і фрагментації ДНК в клітинах серця через 1, 3 і 7 діб після опіку шкіри та внаслідок використання розчинів лактопротеїну з сорбітолом і HAES-LX-5 %.

Структура та обсяг дисертації. Матеріали дисертації викладені українською мовою на 194 сторінках (основний обсяг становить 150 сторінок).

Робота містить анотацію українською та англійською мовами, список опублікованих праць, вступ, аналітичний огляд літератури, розділ опису матеріалів і методів дослідження (містить 2 підрозділи), 2 розділи результатів власних досліджень (містять 5 підрозділів), їх аналіз та узагальнення, висновки, список використаних джерел літератури, який налічує 298 джерел (101 викладено кирилицею, 197 – латиницею) і 2 додатки. Дисертаційна робота ілюстрована 65 рисунками, містить 10 таблиць.

РОЗДІЛ 1
МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ СТІНКИ СЕРЦЯ ЩУРІВ У РАННІ ТЕРМІНИ ПІСЛЯ ОПІКУ ШКІРИ ТА ЗА УМОВ КОРЕКЦІЇ ЙОГО НАСЛІДКІВ: СТАН ПРОБЛЕМИ
(огляд літератури)

1.1. Зміни в серцево-судинній системі після важких опіків шкіри

Опік (лат.— combustio) — пошкодження шкіри чи слизових оболонок, часто з підлеглими тканинам, внаслідок дії на них високої температури (термічний опік), хімічно активних речовин (хімічний опік), чи таких фізико-хімічних чинників, як електричний струм та радіація (електричні та променеві опіки) [76].

Протягом останніх п’яти років у зв’язку з високою психологічною та соціальною напруженістю зріс травматизм населення України. Неабияку частину (≥ 10 % серед дорослих, та ≥ 20 % серед постраждалих дитячого віку) складають опікові травми.

Велика опікова травма викликає суттєві гемодинамічні та кардіодинамічні порушення, які сприяють розвитку сепсису, поліорганної недостатності та смерті [35; 40; 45; 62; 87; 88; 90]. Кардіогенний стрес є характерною ознакою гострої фази відповіді, а гірші результати лікування опікового пошкодження пов’язані саме з розвитком важкої серцевої дисфункції [106; 172; 192; 282]. Скомпрометована серцева функція призводить до гіпоперфузії органів, порушення периферичної мікроциркуляції, збільшення зони опіку та зниження резистентності до бактеріальної інфекції у ділянці опікової поверхні [172].

Тривалі порушення можуть призвести до погіршення віддалених результатів та збільшення смертності, пов’язаної із серцевою дисфункцією

[166; 214]. Пов’язана з опіком дисфункція, яка вважалася тимчасовою, максимально маніфестувала через 18-30 годин після опіку, та характеризувалася подальшим відновленням серцевої функції через 48-60 годин після опіку [174; 253]. Проте, було доведено, що залишкові явища спостерігалися до 2 років у дітей із великою площею опіків [110; 282].

Після опікової травми, підвищення проникності капілярів призводить до значного зниження об’єму плазми циркулюючої крові [149], що супроводжується зменшенням серцевого викиду та компенсаторним приростом частоти серцевих скорочень, збільшенням периферичного судинного опору [113; 135; 176; 242; 255; 285]. Підвищений опір у басейні судин легень, а, отже, збільшення навантаження на правий шлуночок є додатковим фактором розвитку та прогресування серцевої дисфункції. Ці зміни знаходяться у прямій залежності від розміру та ступеня термічного ураження. Чим більшою є площа опікової поверхні, тим частіше розвивається бівентрикулярна недостатність. У кінцевому результаті, недостатність функції серця проявляється шоковим станом [147; 167; 176; 283; 284; 286].

Гемодинамічні особливості опікового шоку включають зниження наступних показників: серцевий викид (порядку 40-60%) [135; 252; 257], ударний об’єм [135; 259], венозне повернення [147; 218], коронарний кровоток [150; 236; 259], піковий систолічний артеріальний тиск [259], середній артеріальний тиск[176; 257], оцінювана робота міокарда [259], ударна робота [259], споживання кисню міокардом [168; 236; 259], метаболічна активність міокарда [147; 218], оксигенація міокарда (ішемія) [153], скорочуваність міокарда [132; 169; 258], розтяжимість (комплаєнс) міокарда [108; 259].

Після серйозних опікових травм у пацієнтів, які вижили, спостерігався більш низький серцевий викид та більш високий середній артеріальний тиск. Таким чином, перфузія багатьох тканин організму значно посилюється у людей, що вижили, у порівнянні з рештою, про що свідчив більш високий рівень молочної кислоти.

Серцеві фактори.

Зниження серцевого викиду безпосередньо після опіків не викликає паралельних втрат в об’ємі циркулюючої плазми [112; 141; 176]. Ще в 1957 році Gilmore довів, що відновлення об’єму плазми через 1 годину після опіку створювало мінімальний вплив на збільшення серцевого викиду [152]. Інші автори продемонстрували, що інфузійна терапія в обсягах, достатніх для відновлення втрат рідини, не завжди відновлює ударний об’єм або серцеву функцію [118; 223; 259].

Пригнічення серцевої функції можна виявити вже через 15 хвилин після опіку. Оскільки в цей час гематокрит тільки помірно підвищений (часто у межах норми), пригнічення серцевої функції, принаймні, на самих ранніх стадіях, не пов’язане з гіповолемією [176]. Крім того, серцевий викид та ударний об’єм зменшуються без значних змін центрального венозного тиску та тиску заклинювання легеневої артерії [135; 140; 153].

Зустрічаються дослідження, які свідчать про раннє пряме пошкодження клітин міокарда [285]. Значна кількість міокардіальних білків та продуктів розпаду виявляється після важких опіків [183]. Експериментально було продемонстровано, що серце собак із експериментальними опіками вивільняє внутрішньоклітинний фермент, лактатдегідрогеназу [138]. Серцеві біохімічні маркери, що вказують на ушкодження кардіоміоцитів, в тому числі тропонін Т та легкий ланцюг 1 кардіоміозіна значно підвищуються між 1 та 24 годинами після опіку [145; 148].

Пригнічення транспортної функції саркоплазматичного ретикулуму пов’язане зі збільшенням внутрішньоклітинного рівня Ca^{2+} [226]. Зміни у гомеостазі кальцію, які виникають внаслідок опіків, також сприяють розвитку серцевої дисфункції [201]. Рівні цитоплазматичного Ca^{2+} в кардіоміоцитах підвищуються через 1 годину після опіку із наступним підвищенням рівня мітохондріального Ca^{2+} через 3 години [130]. Зниження скорочувальної здатності міокарда, здатності його до релаксації, а також підвищення ригідності стінки шлуночків виникають синхронно зі змінами рівнів Са2 + у щурів з експериментального опіками. Це пояснює посилення скорочень і зниження релаксації міокарда, яке спостерігається після опікового ушкодження [288]. Було виявлено, що зменшення накопичення Ca^{2+} у кардіоміоцитах, пов’язане з використанням антагоністів кальцію після опікової травми, покращує серцеву функцію [175; 283].

Експериментально було продемонстровано, що максимальна швидкість релаксації кардіоміоцитів рівномірно зменшується у піддослідних тварин після опіку у порівнянні з інтактними тваринами. У ізольованих міоцитів також знижуються скорочувальна здатність та максимальна швидкість релаксації у відповідь на підвищену частоту стимуляції і підвищену концентрацію іонів кальцію [105; 271]. В експериментах на лабораторних кролях, після моделювання опіку папілярні м’язи ставали механічно дисфункціональними, а іонотропний дефіцит посилювався високою частотою стимуляції.

Деструкція кардіоміоцитів може бути важливим чинником, що викликає зниження скоротливості серця [182]. Через 24 години після опікової травми спостерігається помітне збільшення кількості апоптотичних клітин у стінці лівого шлуночка, а кількість апоптотичних клітин після 48 годин після опіку залишається збільшеною у 8 разів. Апоптоз зустрічається переважно у субендокардіальному шарі лівого шлуночка. Поява апоптотических клітин пов’язана зі зниженням механічної серцевої функції, яка супроводжувалася значним зменшенням тиску та швидкості зміни тиску у лівому шлуночку. Хоча апоптоз кардіоміоцитів відбувається протягом 24 годин після важкої опікової травми одночасно з дисфункцією міокарда, невідомо, чи є апоптоз причиною серцевої дисфункції або є вторинним по відношенню до неї.

Позасерцеві фактори.

Відразу ж після термічного пошкодження, втрати плазми крові можуть перевищувати 4 мл на кілограм маси тіла на годину при опіку, що перевищує 30% від загальної площі поверхні тіла [240]. У 1931 році Blalock припустив, що депресія серцево-судинної функції при опіковому шоці була в основному продовженням зменшення об’єму рідини у судинному руслі [117].

Також на розвиток наслідків опікової травми суттєвий вплив чинять ендогенні токсини. До ендогенних токсинів відносять велику групу хімічних речовин, що включає не тільки токсини ліпідів, але - і недоокислені продукти обміну, кініни, катехоламіни, альдегіди, кетоніни, біогенні аміни та інші. Молекулярна маса ендогенних патогенів коливається в широких межах. Молекулярна маса патогенів, які переходять з міжклітинного пулу у внутрішньосудинний, наприклад, міоглобін і тропонін, не перевищує 60 кД. Однак більша частина токсинів належить до молекул середньої маси(МСМ).

Показником ступеню інтоксикації при опіковій травмі є рівень молекул середньої маси. Хімічний склад МСМ дуже неоднорідний і об'єднує гетерогенну групу речовин. Він включає пептиди, глікопептиди, нуклеопептиди, ендорфіни, аміноцукри, поліаміни, багатоатомні спирти, деякі гуморальні регулятори - інсулін, глюкагон, деякі вітаміни, нуклеотиди, олігосахариди, похідні глюкуронових кислот і інші речовини з молекулярною масою від 500 до 5000 Д.

Волков К.С. та співавтори вказують на провідну роль ендогенної інтоксикації у розвитку ультраструктурних змін у серці при експериментальній термічній травмі [4].

За даними Волкова К.С. в стадії ранньої токсемії опікової травми відбуваються пристосувально-компенсаторні та початкові ознаки деструктивних процесів, а в стадії пізньої токсемії та септикотоксемії – розвиваються глибокі незворотні деструктивні зміни ендокринних міоцитів вушок і передсердь [22].

Інші автори продемонстрували зміни у діяльності ендокринної та симпатичної нервової системи. Після серйозних опіків спостерігаються підвищені рівні катехоламінів у плазмі, вазопресину, ангіотензину-II [114; 134; 136; 142; 161] і нейропептиди-Y, які, незважаючи на адекватну реанімацію, можуть чинити шкідливий вплив на серцево-судинну функцію [135].

Рівень вазопресину, потужного природного констриктора кровоносних судин, збільшується у 4-6 разів протягом 10 хвилин після опіку і повертається до норми до 5-го дня [119; 135; 170; 278]. Вазопресин відіграє важливу роль у початковому зниженні сили скорочення міокарда. Це може бути частково наслідком спазму коронарних судин [140; 273].

Підвищення рівня катехоламінів особливо важливе для підтримки серцевого викиду після опікової травми [84; 161; 246]. Ось чому блокатори β-адренергічних рецепторів можуть зменшувати серцеву функцію при їх використанні після термічного пошкодження. Опікова травма, однак, модулює функцію β-адренергічних рецепторів [197]. Фармакологічна блокада симпатичної нервової системи протягом раннього післяопікового періоду парадоксально призводить до помітного поліпшення серцевої функції [171; 268].

1.2. Морфологічні зміни серця у ранньому періоді опікової травми

Віддалені патологічні зміни у серцево–судинній системі, такі як ішемічна хвороба серця, міокардити, дилятаційна кардіоміопатія, клапанна хвороба серця, що є віддаленими результатами опікової травми, досліджені досить добре [115; 163; 190; 193; 210; 224; 234; 293]. Натомість структурні зміни серця, що виникають у ранньому періоді опікової травми та є безпосередньою передумовою виникнення описаних патологічних станів, в літературі описані лише поверхнево. Про це свідчить той факт, що через 1 рік після важкої термічної травми у дітей спостерігаються функціональні зміни у вигляді помірного зниження основних показників роботи серця, проте без наявності вираженої структурної патології [121; 129; 221].

Так, за даними Rathod та співавт. [219], аналіз даних макро– та мікроскопічного дослідження, отриманих в ході аутопсії 30 пацієнтів, що померли протягом 1 доби після отримання важкої термічної травми, не виявив жодних морфологічних змін з боку серця.

Починаючи з 2 доби з’являються патоморфологічні зміни у серці, ступінь вираженості яких прогресує з часом [181; 295].

В ході аутопсії та подальшого патоморфологічного дослідження деяких пацієнтів та експериментальних тварин спостерігалися мінімальні прояви вогнищевого міокардиту та/або наявність мікроабсцесів, виражена внутрішньоцитоплазматична поперечна посмугованість, фокальна інтрацитоплазматична дегенерація. У міокардіальних мітохондріях спостерігалося витончення крипт, а також поява гранул із великою кількістю осаджених солей кальцію в мітохондріальному матриксі [111]. Також, як у міокарді, так і в інших шарах серця, спостерігався інтерстиціальний набряк та незначна нейтрофільна інфільтрація, що свідчить про наявність та прогресування запальної реакції [211; 289].

Ступінь вираженості післяопікових змін міокарда не перевищувала такі при пневмонії або септичних процесах. При цьому, тільки в 10% випадків при наявності подібних змін в міокарді, смерть була викликана сепсисом. Це свідчить на користь, принаймні, часткової незалежності даних змін від наявності або відсутності септичного стану у пацієнта з опікової хворобою [211; 289].

З часом дані зміни поглиблюються. Спостерігається загибель кардіоміоцитів, яка може відбуватися двома шляхами.

Перший шлях – це раптова загибель кардіоміоцитів, подібна до тієї, яка спостерігається при інфаркті міокарда та реперфузійному синдромі.

Тобто даний процес є практично ідентичним до гострого коронарного синдрому та пов'язаний із надлишковим синтезом оксиду азоту, який в умовах гіпоксії та при підвищеному рівні вільних радикалів перетворюється в високотоксичний для клітин пероксинітрит [137; 279; 297]. За даними колективу авторів на чолі із Волковим К.С. дана ситуація посилюється через розвиток субмікроскопічних змін у гемокапілярах серця [12; 83].

Мікроскопічно спостерігаються невеликі зони, в межах яких м'язові волокна набряклі, позбавлені поперечної посмугованості, гомогенізовані, наявні множинні сегментарні контрактури, по периферії зон кардіоміоцити в стані первинного глибчатого розпаду. Збільшується кількість без'ядерних м'язових клітин. В стромі міокарда з'являються поодинокі лейкоцити. З часом відмічається наростання інтенсивності дифузійної нейтрофільної інфільтрації строми, проте без формування відмежовуючого лейкоцитарного валу по периферії [61].

Другий шлях пов'язаний з індукцією апоптозу кардіоміоцитів [96; 199; 206; 211; 247; 269].

Щоб проаналізувати розвиток апоптозу після опікової травми Lightfoot та співавт. порівнювали ультраструктуру серця дослідних тварин після опіку (дослідна група) та тварин із несправжніми опіками (група порівняння) [211]. Апоптотичні клітини виявляли шляхом інтенсивного флуоресцентного фарбування. Дослідження міокарда лівого шлуночка через 24 години продемонструвало майже десятикратне збільшення (+916 %) числа апоптотичних клітин в субендокардіальному шарі тварин дослідної групи у порівнянні з групою порівняння. Число апоптотичних клітин в субендокардіальному шарі лівого шлуночка через 48 годин у дослідній групі, хоча дещо знизилося порівняно із першою добою дослідження, проте також залишалося вище, ніж у групі порівняння (+733 %).

Для апоптотично гинучих кардіоміоцитів характерні явища їх дискомплексації з редукцією більшості міжклітинних контактів та підвищенням осміофілії клітинної оболонки. В ядрах чітко виражена конденсація хроматину, зникають ядерця. Ущільнюється цитоплазматичний матрикс, у ньому спостерігаються прояви аномальної збірки ламеллярних ультраструктур, філаментозного матеріалу. Мітохондрії великі, набряклі, концентруються переважно біля ядра. Міофібрили розташовуються невпорядковано, різноспрямовано, іноді вони надміру скорочені та не мають телофрагм.

Таким чином, в сучасній науковій літературі недостатньо інформації щодо ранніх морфологічних змін у серці в умовах термічної травми [54]. Крім того, відсутня інформація щодо можливої корекції змін з боку серцево–судинної системи при використанні інфузійних розчинів у ранньому періоді опікової травми [50; 56].

1.3. Інфузійна терапія опікового шоку: сучасний стан питання та проблемні аспекти

Інфузійна терапія опікового шоку має на меті компенсацію об’єму втраченої рідини із наступною підтримкою ОЦК на сталому рівні, зменшення набрякового синдрому, нормалізацію кислотно-основної рівноваги, електролітного балансу та білків крові, а також збільшення перфузії органів та тканин [37]. Контроль ефективності інфузійної терапії здійснюється шляхом моніторингу центрального венозного тиску (ЦВТ) та погодинного діурезу. Обсяг та компонентність трансфузійної терапії повинна змінюватись в залежності від клініко-лабораторних показників стану хворого [6; 7; 10; 77; 109; 196; 208; 228; 229; 265].

На даний момент порушення гомеостазу в умовах опікового шоку корегують наступними групами препаратів [13; 116; 124; 126; 127; 144; 158; 162; 177; 184; 200; 216; 243]: регулятори водно-сольової та кислотно-лужної рівноваги, сольові розчини; дезінтоксикаційні плазмозамінники, гемодинамічні (протишокові) кровозамінники; препарати для парентерального живлення; розчини з функцією перенесення кисню; комплексні препарати поліфункціональної дії (реоглюман, поліфер, лактопротеїн, реосорбілакт, гекотон).

В умовах важкого опікового шоку швидка інфузія великих об'ємів розчинів не дозволяє відновити трофічний потенціал кровообігу та клітинний гомеостаз та сприяє розвитку поліорганної недостатності [5; 133; 180; 194].

У перші 8 годин з моменту отримання термічної травми, для ліквідації дефіциту ОЦК та збільшення серцевого викиду найбільш доцільно використання кристалоїдні розчини (електроліти) у поєднанні із 10% розчином глюкози та розчинами шестиатомних цукрів (ксиліт, рибоза, сорбітол) [5; 133; 160; 186; 212; 233; 250; 262].

Проте, тривале застосування лише одних розчинів кристалоїдів веде до клітинної дегідратації, значного перевантаження організму іонами натрію, збільшення набряку у ділянці опіків, поглиблення системного ацидозу, зменшення рівня лактату у крові, різкого зниження рівня іонів калію та створює негативний інотропний вплив на міокард. Крім того, через незначну тривалість циркуляторного ефекту, з часом необхідно підвищувати об'ємів інфузії кристалоїдів. Нездатність кристалоїдів вирівнювати гемодинамічний статус ставить під сумнів доцільність їх застосування [139; 154; 227; 274; 298].

Поряд із відновленням ОЦК важливою ланкою інфузійної терапії у стадії ОШ є покращення мікроциркуляції, зменшення синдрому капілярного витоку, відновлення колоїдно-онкотичного тиску за рахунок доповнення інтенсивної терапії колоїдними розчинами [34; 100; 104; 195; 231; 251; 256].

Обсяг та компонентність трансфузійної колоїдно–кристалоїдної інфузійної терапії базується на наступному:

- колоїдні препарати перевершують кристалоїди за ступенем збільшення серцевого викиду та, як наслідок, нормалізації оксигенації тканин [103; 179; 191; 230; 261].
- при використанні кристалоїдів для досягнення однакового приросту ОЦК, їх об’єм повинен перевищувати такий колоїдів у 2–4 рази, що супроводжується збільшенням часу інфузії та надлишковим накопиченням рідини в інтерстиції [207; 222; 232].
- нераціональне використання колоїдів може супроводжуватись їх екстравазацією в інтерстиційний сектор, що супроводжується збільшенням онкотичного тиску в інтерстиції та його набряком [125; 198; 260].

В останні десятиріччя у трансфузійній терапії все частіше використовуть синтетичні колоїди на основі желатину, декстранів та гідроксиетильованого крохмалю (ГЕК). У даний час серед препаратів на основі модифікованого желатину найбільш поширеними є препарати сукцинільованого желатину. Питання щодо застосування декстранів є дискутабельним, тому у багатьох країнах світу їх застосування було заборонено [155; 204; 238; 263; 277; 296].

Найбільший колоїдно–онкотичний тиск мають 20% розчини альбуміну та декстрану (реополіглюкін), які здатні максимально збільшувати волемічний приріст ОЦК [146]. Проте препарати альбуміну високовартісні, а тривалість циркуляції реополіглюкіну в загальному кровообігу відносно невелика [143]. Застосування декстранів супроводжується великою кількістю алергічних реакцій, нирковою недостатністю та впливом на гемостаз [102; 187].

Препаратам желатину притаманна незначна здатність збільшувати волемічний приріст ОЦК, а за рахунок незначної молекулярної маси, тривалість їх циркуляції є мінімальною. Розчини желатини мають здатність стимулювати вивільнення гістаміну та викликати анафілактоїдні реакції, тому в багатьох країнах світу їх застосування було заборонено [185; 203].

Одними із основних побічних реакцій при застосуванні синтетичних колоїдів, як компоненту терапії опікового шоку, є порушення гемостатичної функції печінки, що веде до розвитку таких ускладнень, як спонтанні шлунково–кишкові кровотечі, ДВЗ–синдром [205]. Механізми гіпокоагуляційного ефекту декстранів та желатинів полягають у зв'язуванні ними фактору фон Віллебранда (VWF), потенціонуванні фібринолізу та індукції викиду тканинного активатора плазміногену [102; 187; 264].

Серед, існуючих інфузійних розчинів, що використовуються в умовах опікового шоку перевагами користуються комбіновані колоїдно–гіперосмолярні розчини (КГР), такі як лактопротеїн, лактосорбал, лактопротеїн з сорбітолом [20; 38; 120; 122; 131; 249; 254; 272; 281], створені на базі Інституту патології крові та трансфузійної медицини НАМН України на основі донорського альбуміну. Крім альбуміну, препарати містять в різних комбінаціях сорбітол (входить в гіпертонічній концентрації до складу лактосорбала, в ізотонічній – до інших гемокоректорів), глюкозу (є складовою частиною лактопротеїну), 7% розчин натрію лактату та основні електроліти. Комбінація сполук, які введені до складу запропонованих гемокоректорів, дозволяє їх застосування в умовах опікового шоку.

До складу лактопротеїну з сорбітолом входять донорський альбумін, сорбітол, натрію лактат, електроліти натрію, калію, кальцію, хлориди. Препарат є гіперосмолярним (1020 мосмоль/л) та перевищує осмолярність плазми крові в 3,5 рази. Завдяки такому складу та гіперосмолярності, препарат має виражені гемодинамічні та осмодіуретичні властивості [280; 292]. Проте, технологічна складність та висока вартість виробництва донорського альбуміну, небезпека вірусного інфікування та можливий розвиток гіпоглікемічних станів у пацієнтів із порушеннями обміну фруктози–сорбіту, спадковою непереносимістю фруктози або дефіциту фруктозо–1,6–дифосфатази перешкоджають широкому впровадженню даного препарату в клінічну практику [42; 49; 151].

У багатьох країнах світу інфузійні розчини на основі ГЕК першочергово призначаються при проведенні інфузійної терапії гіповолемічних станів, витісняючи на другий план розчини декстранів та альбуміну. Розчини ГЕК широко застосовують на всіх етапах лікування хворих з дефіцитом ОЦК, зниженим серцевим викидом, порушеною мікроциркуляцією. Ці розчини характеризуються мінімальним ризиком розвитку алергічних реакцій, через подібність їх молекулярної структури до структури людського глікогену [128; 159; 178; 213].

ГЕК за молекулярною масою розподіляються на високомолекулярні (450 кДа), середньомолекулярні (200 кДа) та низькомолекулярні (70 кДа). За ступенем заміщення ГЕК розподіляються на: хетакрохмалі (ступінь заміщення – 0,7) – стабізол; пентакрохмалі (ступінь заміщення – 0,5) – ХАЕС–стерил, інфукол, гемохес, рефортан та тетракрохмалі (ступінь заміщення – 0,4) – волювен, венофундін [275]. Чим більша молекулярна маса (200000 – 450000 Д) та ступінь заміщення (від 0,5 до 0,7), тим триваліше препарат буде циркулювати у кровоносному руслі [77].

Препарати ГЕК мають 3 генерації, що різняться за величиною молекулярної маси, тривалістю циркуляції та ризиком виникнення ускладнень. Препарати першої генерації характеризуються значною молекулярною масою, тривалою циркуляцією у мікроциркуляторному руслі, великою кількість ускладнень з боку системи гемостазу та видільної системи. Препарати другої генерації з меншою молекулярною масою характеризуються нетривалою циркуляцією, зниженням кількості та частоти побічних реакцій. Принципова різниця між препаратами ГЕК третьої та першої і другої генерації є положення замісників гідроксильних груп, що позитивно відображається на їх взаємодії з амілазою та терміном циркуляції. Ризик виникнення побічних реакцій зводиться до мінімуму [45; 91; 267].

Фармакодинамічні характеристики препаратів ГЕК, як колоїдів, у великій мірі залежать від кількості онкотично активних молекул, а не від концентрації ГЕК в плазмі крові. ГЕК з молярним заміщенням більше 0,4, при повторних введеннях накопичується в плазмі крові. Цей ефект найбільш виражений при застосуванні хетакрохмалів (наприклад, ГЕК 670/0,75) і значно менший у ГЕК 130/0,4 в порівнянні з хетакрохмалами та пентакрохмалами. ГЕК 130/0,4 не накопичується в плазмі при повторних введеннях, а його кліренс в 2–3 рази перевищує кліренс хетакрохмалів [266].

Основними лікувальними та профілактичними ефектами внутрішньовенного введення колоїдів є підтримання та швидке відновлення об’єму циркулюючої крові. Ряд досліджень продемонстрували, що ГЕК 130/0,4 володіє здатністю знижувати в’язкість крові [188; 270; 294].

Препарати на основі ГЕК знайшли широке застосування, як ефективні засоби корекції волемічного статусу [164]. Препарат на основі ГЕК 130/0,4 Волювен за своєю ефективністю не поступається препаратам хетакрохмалю. Однак ГЕК 130/0,4 є більш безпечним, що довзоляє вводити його у великих об’ємах. При цьому, гемодинамічна ефективність Волювена та пентакрохмалю є практично однаковою [157; 225].

За допомогою аналізу показників центральної гемодинаміки було клінічно доведено, що застосування розчинів ГЕК добре зв’язує рідину та утримує її в судинному руслі, швидко та ефективно відновлює реологічні властивості крові та мікроциркуляцію, підвищує транспортування кисню до тканин, надійно перешкоджає розвитку поліорганної недостатності [20; 52; 287].

Щодо елімінації, то препарати ГЕК практично повністю виводяться нирками у дві фази. Через явище полідисперсності, малі молекули (45–60 кДа) одразу виводяться із організму шляхом фільтрації через нирковий бар’єр (45–60 кДа), а великі молекули (більше 60 кДа) піддаються ферментативному розщепленню з участю α–амілази та утворенням дрібних фрагментів, які також виводяться із сечею. Незначна частина ГЕК тимчасово депонується в інтерстиціальних тканинах, після чого також виводиться нирками. Біліарна екскреція, хоча й має місце, проте є мінімальною [202; 217; 287].

Введення гіперосмолярних розчинів приводить до виникнення тимчасового градієнта осмотичного тиску між плазмою крові та інтерстиціальним простором, викликає переміщення рідини у внутрішньосудинний простір [107]. Основними механізмами дії гіперосмолярних розчинів є: дегідратація тканин, зокрема головного мозку, за рахунок створення гіперосмолярності плазми та переміщення води в судинне русло; зниження в'язкості крові, що призводить до транзиторного збільшення тканинного кровотоку [237; 239]. Одним з таких препаратів є ГіперХАЕС – комбінований препарат, який містить NaCl в концентрації 7,5% та ГЕК 200/0,5, що має більш виражений вплив на гемодинаміку [245]. Можливим поясненням цього явища є пролонгована дія препарату за рахунок додавання ГЕК до гіпертонічного розчину NaCl [11; 165].

Основними механізмами дії гіпертонічних розчинів NaCl, що приводять до збільшення серцевого індексу, є швидка мобілізація ендогенної рідини з наступним збільшенням об'єму циркулюючої плазми і позитивним інотропним ефектом. Додавання ГЕК сприяє тривалому утриманню рідини в судинному руслі і створює додатковий онкотичний тиск. Саме цим обумовлені виражені гемодинамічні ефекти комбінованих розчинів. Водночас, застосування препаратів, які містять дуже високу концентрацію NaCl (7,5 % або 10,0 %), є досить небезпечним через можливе перевантаження організму іонами натрію та хлору [9; 82; 123].

До недоліків розчинів ГЕК слід віднести дозозалежний коагулопатичний ефект, як у розчинів декстранів, хоча і в меншій мірі. Це диктує дотримання максимально допустимих об'ємів інфузії цих розчинів. Вплив різних препаратів ГЕК на систему згортання крові є неоднаковим. Так, при порівнянні впливу на систему гемостазу ГЕК 200/0,5 та ГЕК 130/0,4, було виявлено меншу модифікуючу дію останнього [235]. Вплив препаратів ГЕК третьої генерації на систему згортання крові є мінімальним і не має клінічного значення [248].

При оцінці вибору колоїдних препаратів враховують їх здатність викликати синдром капілярного витоку при опіковому шоку. Введення ГЕК запобігає його виникненню, а альбуміну – навпаки, так як вони мають значну молекулярну масу і здатні "пломбувати" пори в ураженому ендотелії. ГЕК зменшують адгезію нейтрофілів до ендотелію судин за рахунок взаємодії з інтегринами [165]. Включення препаратів ГЕК в інтенсивну терапію опікового шоку зменшувало капілярну проникність в легенях, печінці та нирках [82].

Таким чином, ГЕК мають наступні переваги:

- попереджають виникнення синдрому підвищеної проникності капілярів, що блокує патологічне депонування крові в інтерстиції;
- ефективно покращують реологічні властивості крові, відновлюють мікроциркуляцію в легенях, що зменшує ішеміко–гіпоксичне ураження клітин, внаслідок чого гальмуються процеси перекисного окислення ліпідів та окисної модифікації білків;
- зменшують кількість циркулюючих адгезивних молекул, які є неодмінними супутниками опікового шоку, і мають здатність впливати на ендотеліоцити судин мікроциркуляторного русла різних органів;
- розчини ГЕК, на відміну від декстранів та желатину, не викликають додаткову активацію системи комплементу в умовах опікового шоку, що попереджає виникненню запальних процесів.

З практичної точки зору описані переваги дозволяють досягти тривалого (до 30 год) волемічного ефекту (100–140%) та стимулювати фільтраційну здатність нирок. Поряд із цим, ГЕК притаманна низька анафілактогенність (0,0004%) та відсутній ризик передачі трансмісивних інфекцій [89; 122; 202; 248].

Наведені дані свідчать про те, що проблема адекватного застосування інфузійно–трансфузійних розчинів в умовах опікового шоку далека від вирішення [75; 101; 102; 187; 203; 205; 220].

Зважаючи на це, залишається актуальним продовження досліджень зі створення комплексних розчинів, які б поряд із основною гемодинамічною дією, мали б реологічну, енергетичну та дезінтоксикаційну дію [43; 44].

На відміну від гіпертонічних розчинів натрію хлориду комбіновані розчини мають ряд переваг, які забезпечують комплексну фармакологічну дію: дезінтоксикаційну, залужнювальну, енергетичну, помірну дегідратаційну, та характеризуються меншим ризиком виникнення побічних ефектів: набряк легень, гіпокоагуляції, порушення фільтраційної здатності нирок [120; 245; 272; 281].

Цим вимогам відповідають колоїдно–гіперосмолярні розчини, представником яких є новостворений препарат HAES–LX 5%.

1.4. Обґрунтування доцільності дослідження препарату HAES-LX-5 %, як компоненту інфузійної терапії опікового шоку

Препарат HAES-LX-5 % є представником КГР останньої генерації. Даний препарат розроблений Львівським Інститутом патології крові та трансфузійної медицини НАМН України та зареєстрований в 2013 році під назвою “Гекотон”. Це єдиний препарат у своєму класі – колоїдно-електролітно-гіперосмолярний розчин, створений на основі ГЕК третьої генерації, що вигідно відрізняє цей препарат від аналогічних, створених на основі нативних протеїнів, які часто спричиняють тяжкі анафілактоїдні реакції та є небезпечними щодо ризику передачі трансмісивних інфекцій.

Колоїдною основою препарату є ГЕК з ММ 130000 та ступенем заміщення 0,4, що належить до групи тетракрохмалів. Кристалоїдною основою розчину є п'ятиатомний спирт ксилітол (5%), залужнюючий компонент натрію лактат (1,5%) та електроліти: хлориди натрію, калію, кальцію та магнію в збалансованих кількостях. За рахунок гіперосмолярності (890 мосмоль/л) відбувається дегідратація тканин та переміщення води в судинне русло, що знижує в'язкість крові, покращує тканинний кровообіг. Колоїдна основа сприяє тривалому утриманню рідини у судинному руслі, чим і обумовлений гемодинамічний ефект препарату. Помірна осмолярність, що у 3 рази перевищує осмолярність ізотонічного розчину натрію хлориду та плазми крові, дозволяє вводити препарат у периферичну вену без загрози виникнення тромбофлебітів та інших ускладнень. Енергетична цінність розчину – 200 ккал/л [82].

ГЕК є штучним колоїдом, який одержують із амілопектину. Він структурно споріднений з глікогеном, що обумовлює його добру переносимість та низький ризик виникнення анафілактичних реакцій. ГЕК має здатність накопичуватись в клітинах ретикулоендотеліальної системи, але не чинить токсичної дії на легені, печінку, селезінку, лімфатичні вузли. Внутрішньовенне введення ГЕК відновлює порушену гемодинаміку, покращує мікроциркуляцію стереологічні властивості крові (за рахунок зниження гематокриту), зменшує в'язкість крові, знижує агрегацію тромбоцитів та перешкоджає агрегації еритроцитів, збільшує об'єм циркулюючої крові та покращує серцеву функцію [71; 72; 73]. При застосуванні адекватної кількості ГЕК нормальний об'єм крові підтримується щонайменше протягом 6 годин [82].

Ксилітол – це п'ятиатомний спирт, 80% якого засвоюється печінкою і накопичується у вигляді глікогену, решта ксилітолу засвоюється тканинами інших органів (нирок, серця, підшлункової залози, наднирникових залоз, головного мозку) та виділяється з сечею. Продукт обміну вуглеводів ксилітол є пентитолом і безпосередньо включається в пентозофосфатний цикл метаболізму. На відміну від фруктози і сорбітолу, він не спричиняє зниження в печінці аденіннуклеотидів, він безпечний для введення хворим, які мають чутливість до фруктози або дефіцит ферменту фруктозо-1,6-дифосфатази. Вважається, що ксилітол має більшу антикетогенну, азотозберігаючу дію, ніж глюкоза, і однаково добре засвоюється як в перед-, так і в післяопераційному періоді. Враховуючи, що ксилітол є джерелом енергії з незалежним від інсуліну метаболізмом, діє ліпотропно, він рекомендується як засіб парентерального харчування хворим, особливо тим, хто переніс операції на шлунково-кишковому тракті. Максимальна швидкість утилізації ксилітолу становить 0,25 г/кг маси тіла/год. [82].

Натрію лактат належить до залужувальних засобів повільної дії. При введенні в судинне русло із нього вивільняється натрій, CO_2 і H_2O, які утворюють бікарбонат натрію, що призводить до збільшення лужного резерву крові. Корекція метаболічного ацидозу за допомогою натрію лактату відбувається повільно (по мірі включення натрію лактату в обмін речовин), та не спричинює різких коливань pH. Вважається, що натрію лактат позитивно впливає на серцеву діяльність, а також регенерацію і дихальну функцію крові, чинить дезінтоксикаційну дію, сприяє підвищенню діурезу, покращує функцію печінки і нирок. Дія натрію лактату виявляється через 20-30 хвилин після введення [82].

Проведені доклінічні дослідження із вивчення нешкідливості HAES-LX-5 % виробництва ТОВ "Юрія-Фарм" (Україна) свідчать про те, що досліджуваний препарат за показником гострої токсичності належить до групи відносно нешкідливих речовин. Середньосмертельна доза LD_{50} HAES-LX-5 % при внутрішньоочеревинному введенні білим мишам та білим щурам є більшою за 180 мл/кг маси тіла і лімітується об'ємом введеної рідини. Розрахункова максимальна терапевтична доза складає 18-20 мл/кг маси тіла людини. Розрахункова середня терапевтична доза становить 10 мл/кг маси тіла. Експериментальні дані вивчення хронічної токсичності інфузійного розчину HAES-LX-5 % на на кролях, включаючи патоморфологічні дослідження внутрішніх органів, підтвердили, що препарат в дозі 10 мл/кг маси тіла при щоденному введенні протягом 30 днів не має кумулятивного токсичного ефекту. HAES-LX-5 % в дозі 10 мл/кг маси тіла виявляє значні дезінтоксикаційні та гепатопротекторні властивості. Такий ефект, наймовірніше, спостерігається завдяки наявності в препараті багатоатомного спирту ксилітолу, який має здатність покращувати глікогенутворюючу функцію печінки та посилювати регенераторні процеси у гепатоцитах отруєних тварин, а також гіперосмолярності препарату, що значно покращує мікроциркуляцію тканин [82; 235].

На сьогодні, шляхом комплексного дослідження, встановлено ряд фармакодинамічних властивостей препарату HAES-LX-5 %. Так, було продемонстровано, що механізми корегуючого впливу експериментальної інфузійної терапії розчином HAES-LX-5 % на морфофункціональний стан гепатоцитів пов’язані зі здатністю стимулювати кровопостачання печінки та протидіяти зниженню показників центральної гемодинаміки (АТ та ЦВТ), спроможністю нормалізувати стан кислотно-лужної рівноваги та усувати прояви метаболічного ацидозу, енергодефіциту, нормалізувати показники оксидантно-антиоксидантного гомеостазу в умовах розвитку опікової травми [123].

У ході проведення комплексного морфологічного дослідження легень у віддалений період після опікової травми, було продемонстровано розвиток суттєвих несприятливих з прогностичних позицій гістологічних і ультраструктурних змін деструктивно-дистрофічного характеру з боку структурних компонентів аерогематичного бар’єру легень щурів, а також характеристик клітинного циклу і фрагментації ДНК у клітинах легень. Характер та особливості компенсаторно-пристосувальних змін у легенях щурів через 14, 21 і 30 діб після термічного опіку шкіри, що виникають за умов корекції наявних пошкоджень в результаті використання препарату HAES-LX 5%, визначають їх вагому перспективність з точки зору подальшого застосування розчину у разі виникнення тяжких опіків шкіри [248].

Крім того, було досліджено вплив препарату HAES-LX-5 % на параметри центральної та ниркової гемодинаміки, процеси енергетичного обміну, вільнорадикального окиснення та структуру тканин нирок щурів за умов опікової травми та доведена антиоксидантна і цитопротекторна дія комплексного препарату HAES-LX-5 % [55; 189].

Результати експериментальних досліджень ряду науковців свідчать про гемодинамічну, реологічну, енергетичну, гепатопротекторну та дезінтоксикаційну дію препарату HAES-LX-5 % [123; 189; 248].

У вітчизняній та зарубіжній літературі нами не знайдено даних про вплив компонентів препарату HAES-LX-5 % на морфологічну структуру серця та його фізіологічні показники.

Таким чином, зважаючи на позитивні властивості препарату HAES-LX-5 % та його вплив на перебіг опікової травми, доцільним є дослідження його кардіопротективних властивостей в умовах опікової травми.

Крім того, важливо провести порівняльне дослідження кардіопротективних властивостей препарату HAES-LX-5 % та уже відомого комплексного розчину лактопротеїну з сорбітолом в умовах опікового шоку.

Отримані результати розширять наші уявлення щодо нових фармакологічних властивостей розчину HAES-LX-5 %, а також дозволять обґрунтувати можливість та оптимальну схему його застосування в клініці при лікуванні опікового шоку. Одним із актуальних напрямків дослідження ефективності та безпеки поліфункціонального препарату HAES-LX-5 % є необхідність дослідити його кардіопротекторну дію в умовах опікового шоку та розширити уявлення про безпечність засобу у тварин без патології.

Таким чином на даним час не вияснені морфологічні зміни міокарда у ранні строки після опікової травми, як вони корелюють з показниками рівня інтоксикації (рівень молекул середньої маси) та з показниками клітинного циклу. Ми не зустріли порівняльного аналізу зміни вищеозначених показників при корекції гострого опікового стану електролітами (0,9 % розчин NaCl) та колоїдно-гіперосмолярними розчинами (лактопротеїн з сорбітолом та HAES-LX-5 %), що і обумовило, в подальшому, постановку мети та завдань нашого дослідження.

РОЗДІЛ 2
МАТЕРІАЛИ, ЗАГАЛЬНА МЕТОДИКА ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Матеріали та організація дослідження

Дисертаційне дослідження щодо визначення особливостей морфологічних змін міокарда лівого шлуночка щурів без опіку шкіри, на тлі опікової травми шкіри, при введенні інфузійних препаратів: 0,9 % розчину NaCl, референс-препарату Лактопротеїну з сорбітолом та препарату HAES-LX-5 % (без опіку) та особливостей відповідних структурних змін та показників клітинного циклу клітин міокарда у ранній період після опіку шкіри (відповідно, на 1, 3 та 7 добу) а також за умов його корекції комплексними гіперосмолярними інфузійними препаратами були виконані на 180 білих щурах-самцях масою 160-180 г, отриманих із віварію Державної установи “Інститут фармакології та токсикології НАМН України”.

Обрання щурів у якості експериментального матеріалу обумовлене рекомендаціями ряду авторів щодо використання їх в експериментальних дослідженнях: щурі мають високу стійкість до інфекцій, менш спеціалізовані, мають широкий діапазон умов існування. Сучасні порівняльні дослідження з морфології серця довели схожість її будови у вищих хребетних та людини, мікроскопічно кардіоміоцити людини та щурів не мають принципових відмінностей [47, 84, 118, 128, 172]. При дослідженні враховані рекомендації щодо утримання та використання в експерименті лабораторних тварин.

Піддослідних щурів утримували в умовах віварію Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова на стандартному харчовому раціоні, при вільному доступі до води. Харчування здійснювали у вигляді збалансованого комбікорму відповідно до встановлених норм.

Тварин утримували у приміщенні з температурним режимом на рівні 24-25°С, вологість повітря – у межах 40-60%, при 12-годинному світловому дні. Для експериментальних досліджень використовували цілком здорових тварин: враховували стан шерстяного покриву, забарвлення шкіри під ним, слизових оболонок та поведінку.

Всі маніпуляції із тваринами та їх утримання проводили у відповідності до «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001), також керувалися рекомендаціями «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985) і положеннями «Правил доклінічної оцінки безпеки фармакологічних засобів (GLP)» [60], у повній мірі дотримувалися правил гуманного відношення до експериментальних тварин, що підтверджено комітетом з біоетики Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (протокол № 1 від 14.01.2010 року; протокол № 4 від 11.06.2018 року).

Дисертаційне дослідження було проведене на базі науково-дослідної лабораторії функціональної морфології та генетики розвитку науково-дослідного центру Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, що сертифікована ДФЦ МОЗ України (посвідчення № 003/10 від 11.01.2010 року) та хімічної наукової лабораторії кафедри фармакології Вінницького національного медичного університету ім.М.І.Пирогова, сертифікованої ДФЦ МОЗУ (посвідчення №000679 від 11.01.2008 року).

Масу тварин визначали за допомогою чашкової ваги з точністю до 1 г. Абсолютну масу серця визначали на торсійних техніко-хімічних терезах першого класу Т-200 з граничним навантаженням 200 г та з точністю при 10 % навантаженні ±25 мг. Всі пристрої пройшли повірку метрологічного контролю і визнані придатними для використання.

У якості препарату, який досліджували, був використаний колоїдно-гіперосмолярний розчин HAES-LX-5 %, розроблений у ДУ "Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України" (м. Львів). Препарат в якості колоїдної основи вміщує полі(0-2-гідроксиетил)крохмалю (середня молекулярна маса 130 000 Дальтон, ступінь молекулярного заміщення - 0,4) – 5%, багатоатомний спирт ксилітом - 5 %, залужнювальний компонент - натрію лактат – 1,5 %, натрію хлорид – 0,8 %, калію хлорид – 0,03 %, кальцію хлорид –Na^+ – 270,7 ммоль/л, K^+ – 4,0 ммоль/л, 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 становить 890 мосмоль/л, що у 3 рази перевищує осмолярність ізотонічного розчину NaCl та осмолярність плазми крові.

У якості препарату порівняння (референс-препарату) застосовували колоїдно-гіперосмолярний розчин Лактопротеїн з сорбітолом, який серійно випускається Київським ЗАТ "Біофарма" (Сертифікат про державну реєстрацію МОЗ України № 464/09-300200000 від 12.03.2009 року). Лактопротеїн з сорбітолом являє собою білково-сольовий препарат, що містить колоїдну основу - донорський альбумін – 5 %, 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 таку структуру: Na^+ – 343,5 ммоль/л, K^+ – 1,0 ммоль/л, Ca^{++} – 0,9 ммоль/л, Cl^- – 139,7 ммоль/л, HCO_3^- – 1,2 ммоль/л, $CH_3CH(OH)COO^-$ – 187,4 ммоль/л. Осмолярність препарату становить 1020 мосмоль/л [46; 47].

На початку експерименту була створена група порівняння, яким моделювали опікову травму та не проводили будь-якої медикаментозної корекції. Смертність у цій групі складала 80% на сьому добу експерименту, у зв’язку з чим практично не можливим було набрати коректну, у кількісному відношенні, групу порівняння з «чистим опіком» шкіри без лікування. Саме тому у якості основної групи порівняння протекторної дії гіперосмолярних розчинів ми обрали групу тварин, яким на тлі опікової травми шкіри вводили 0,9 % розчин NaCl. У групі тварин з опіковою травмою шкіри, яким вводили стерильний 0,9 % розчин NaCl, летальність складала до 11% у проміжку від 3-ї до 7-ї доби. Саме тому ця група контрольного порівняння (5) на початку експерименту була відібрана у кількості 31 особини.

Для всіх застосованих розчинів, була обрана рекомендована розробниками препарату об'ємна доза 10 мл/кг маси тіла тварини на добу.

Відповідно завданням дослідження тварин поділили на контрольну (інтактну) та шість піддослідних груп, в яких було виділено по 3 підгрупи згідно строкам виведення щурів з експерименту (або обліку отриманих результатів) (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

Розподіл тварин по дослідних групах

Група дослідження	№ групи		Строк дослідження	Кількість тварин
1	2		3	4
Тварини з опіковою травмою та без введення будь-яких препаратів	0		1	3
			3	3
			7	3
Інтактні тварини (катетеризовані та з поголеним тулубом)	1 група	1.1	1 доба	6
		1.2	3 доба	5
		1.3	7 доба	6
Тварини без опіку та введенням фізіологічного розчину	2 група	2.1	1 доба	9
		2.2	3 доба	3
		2.3	7 доба	3
Тварини без опіку та введенням Лактопротеїну з сорбітолом	3 група	3.1	1 доба	9
		3.2	3 доба	9
		3.3	7 доба	9

Продовж. табл. 2.1

1	2		3	4
Тварини без опіку та введенням розчину HAES-LX-5 %	4 група	4.1	1 доба	9
		4.2	3 доба	9
		4.3	7 доба	9
Тварини з опіковою травмою та введенням фізіологічного розчину	5 група	5.1	1 доба	9
		5.2	3 доба	9
		5.3	7 доба	11
Тварини з опіковою травмою та введенням Лактопротеїну з сорбітолом	6 група	6.1	1 доба	4
		6.2	3 доба	9
		6.3	7 доба	9
Тварини з опіковою травмою та введенням розчину HAES-LX-5 %	7 група	7.1	1 доба	9
		7.2	3 доба	12
		7.3	7 доба	12

До групи № 1 були віднесені тварини. яким поголили тулуб та провели катетеризацію стегнової вени для того, щоб анулювати похибку обрахунків, яка виникає у відповідь на стресову ситуацію для щура; до групи № 2– щури без опіку, яким протягом 5-6 хвилин проводили внутрішньовенну (у нижню порожнисту вену) інфузію у дозі 10 мл/кг 0,9 % розчину NaCl; до групи № 3 – щури без опіку, яким протягом 5-6 хвилин проводили внутрішньовенну (у нижню порожнисту вену) інфузію у дозі 10 мл/кг розчину лактопротеїну з сорбітолом; до групи № 4 – щури без опіку, яким протягом 5-6 хвилин проводили внутрішньовенну (у нижню порожнисту вену) інфузію у дозі 10 мл/кг розчину HAES-LX-5 %; до групи № 5 – щури після опіку шкіри, яким протягом 5-6 хвилин проводили внутрішньовенну інфузію у нижню порожнисту вену 0,9 % розчину NaCl у дозі 10 мл/кг; до групи № 6 – щури після опіку шкіри, яким протягом 5-6 хвилин проводили внутрішньовенну інфузію у нижню порожнисту вену розчину лактопротеїну з сорбітолом у дозі 10 мл/кг; до групи № 7 – щури після опіку шкіри, яким протягом 5-6 хвилин проводили внутрішньовенну інфузію у нижню порожнисту вену колоїдно-гіперосмолярного розчину HAES-LX-5 % у дозі 10 мл/кг.

Перед виведенням тварин із досліду у кожній групі щурів звертали увагу на зміни стану хутряного та шкірних покривів, поведінки, рухливості, ваги.

Тварин виводили з експерименту з дотриманням основних вимог до евтаназії («Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных», затверджений наказом №755 від 12.08.77 р. МОЗ СРСР «О мерах по дальнейшему совершенствованию организационных форм работы с использованием экспериментальных животных», Хельсинської декларації Всесвітньої Медичної Асоціації (2000)). Евтаназію тварин проводили передозуванням наркозу (пропафолу): на 24 годину (1 доба) – початок розвитку токсичних реакцій та їх морфологічного прояву; на 72 годину (3 доби) – розвиток токсичного впливу опікової травми на кардіоміоцити; 7 діб – очікувані результати морфологічного прояву токсичної дії опікової травми, захисних реакцій власне організму щурів, та морфологічні прояви репаративних процесів, стимульованих препаратами захисту, початок формування сполучної тканини.

2.2. Методи дослідження

Для створення опікової травми усім тваринам під пропофоловим наркозом спершу поголили бічні поверхні тулуба механічною машинкою та безпечною бритвою.

За даними літератури [120] морфологічні зміни у міокарді проявляються при опіковій травмі 3-го ступеня. Що і було нами враховане при проведенні експерименту. При отриманні опіків 21-23 % поверхні шкіри ми використовували розрахунок індексу тяжкості ушкодження. Індекс тяжкості ушкодження враховує дані щодо площі і глибини, опіків що ми і застосовували для встановлення важкості ураження після опікової травми шкіри. Розрахунок площі поверхні шкіри щура здійснювали за формулою M. O. Lee [209]. Відповідно, середня площа поверхні тіла піддослідних щурів, за розрахунками, склала (240±26) см^2 і, таким чином, опік від експозиції чотирьох нагрітих пластин загальною площею (S=55,44 см^2) відповідав 21-23 % поверхні тіла тварини. Глибину опіків оцінювали за прийнятою в Україні класифікацією, відповідно до якої 1 % опіку I ступеня приймають за 1 одиницю індексу тяжкості ушкодження; 1 % опіку II ступеня – за 2 одиниці; 1% опіку III ступеня – за 3 одиниці; 1 % опіку IV ступеня – за 4 одиниці [44]. Ступінь важкості опікового шоку встановлювали на підставі визначення глибини ураження.

Величина індексу тяжкості ушкодження у межах до 30 одиниць свідчила про опіковий шок легкого ступеня; в межах від 31 до 60 одиниць – про опіковий шок середнього ступеня важкості; в межах від 61 до 90 одиниць – про важкий опіковий шок; понад 90 одиниць – про вкрай важкий опіковий шок. У проведених дослідженнях величини індексу тяжкості ушкодження коливалися у межах від 52 до 56 одиниць, що відповідало опіковому шоку середнього ступеня важкості.

Опікову травму викликали шляхом прикладання до бічних поголених поверхонь тулуба тварин чотирьох мідних пластинок (по дві пластинки з кожного боку, кожна пластинка площею-13,86 см^2), які попередньо були підігріті до 100 ºC у воді з відповідною температурою протягом 6 хвилин [156; 244]. Експозиція нанесення опікової травми була 10 с. При створених умовах загальна площа опіку у щурів зазначеної маси склала 21-23 % (рис. 2.1), що є достатнім для формування опіку II-III ступеня та розвитку шокового стану середнього ступеня важкості [24; 57; 68; 69; 74].

Для виключення похибки при оцінці показників змін міокарда у відповідь на втручання створена контрольна група тварин, яким була проведена катетеризація стегнової вени без будь-яких подальших утручань (група 1), яку ми розділили на 3 підгрупи згідно строків оцінки отриманих результатів (1.1, 1.2, 1.3).

Рис. 2.1. Опікова травма шкіри щурів через годину після її нанесення.

Гоління тварин, катетеризацію магістральних судин, створення опіків та декапітацію тварин здійснювали під дією внутрішньовенного пропофолового наркозу, із розрахунку 60 мг/кг маси тварини.

Катетер підшивали під шкіру, його просвіт за всією довжиною заповнювали титрованим розчином гепарину (0,1 мл гепарину на 10 мл 0,9 % розчину NaCl) після кожного введення речовин. У 5, 6, 7 групах експериментальних тварин перше введення здійснювали через 1 годину після моделювання опікової травми, наступні інфузії виконували 1 раз на добу протягом перших 7 діб проведення експерименту (рис.2.2).

Інфузію протекторних розчинів проводили у нижню порожнисту вену після її катетеризації в асептичних умовах через стегнову вену.

Рис. 2.2. Фото щура після депіляції бокових поверхонь тулуба та постановки катетера.

Зміни у міокарді щурів вивчали на 1, 3 та 7 добу після нанесення опікової травми шкіри.

Після виведення тварин із досліду ми вилучали серце, міряли : повздовжній розмір серця (висота), поперечний розмір серця (ширина), передньо-задній розмір (товщина), об’єм та вагу.

Масу піддослідних щурів визначали за допомогою використання чашкової ваги з точністю до 1 г. Абсолютну масу серця визначали на торсійних техніко-хімічних терезах першого класу типу Т-200 з граничним навантаженням 200 г та з точністю при 10 % навантаженні ±25 мг.

Матеріалом для гістологічного дослідження в усіх випадках слугував міокард лівого шлуночка щурів. Отримані препарати фіксували у 10 % розчині нейтрального формаліну протягом 48 годин, промивали, зневоднювали шляхом проведення через батарею спиртів зростаючої концентрації, проводили через хлороформ та готували з них парафінові блоки. Зрізи лівого шлуночка товщиною 5-7 мкм готували на ротаційному мікротомі (ротаційний мікротом серії HM 340E), розміщували на склі. Для вивчення морфоцитоархітектоніки лівого шлуночка забарвлювали зрізи гематоксилін-еозином та за Ван-Гізон (для встановлення змін питомої ваги сполучної тканини міокарда). Гістологічне дослідження міокарда здійснювали на мікроскопі Laborlux S (Leitz) при збільшеннях у 40, 100, 200 і 400 разів.

Для мікроскопічного вивчення препаратів та фотофіксації морфологічної картини ми застосовували цитофотометричний комплекс «Olimpus BX-41». При мікроскопії оцінювали стан і склад міокарда лівого шлуночка, наявність і характер компенсаторно-пристосувальних змін у ньому. Отримували і обробляли знімки, проводили морфометрію і статистичну обробку за допомогою програмного забезпечення «Quick PHOTO MICRO 2.3». Гістоморфометричне дослідження проводили для встановлення наступних показників: товщина (діаметр) кардіоміоцитів , площа поперечного їх перетину, площа поперечного перетину ядер, ширина зони перимізію та ендомізію, питома вага сполучної тканини (у забарвленні за Ван-Гізон). Також визначали індекс Керногана для артеріол та вену мікроциркуляторного русла серця.

Для виявлення особливостей змін, показників клітинного циклу та визначення вмісту ДНК в ядрах клітин міокарда щурів нами був використаний метод проточної ДНК-цитофлуорометрії.

Після ознайомлення з даними літератури [139], ми не очікували змін фаз клітинного циклу у групах 1-4, але для порівняння з експериментальними групами 5-7, ми провели забір і дослідження біоптатів у кількості 1 щур з кожної підгрупи.

Після вилучення серця із тіла щура готували суспензії ядер з клітин міокарда лівого шлуночка щурів. Суспензію отримували за допомогою розчину для дослідження ядерної ДНК CyStain DNA Step 1 фірми Partec, Німеччина, відповідно до протоколу-інструкції виробника. Даний розчин дозволяє виконувати екстракцію ядер та маркувати ядерну ДНК діамідинофеніліндолом (DAPI). У процесі виготовлення нуклеарних суспензій ми використовували одноразові фільтри CellTrics 50 мкм (Partec, Німеччина).

Проточний аналіз виконували у НДЦ ВНМУ ім. М.І. Пирогова на багатофункціональному науково-дослідному проточному цитофлуорометрі "Partec PAS" фірми Partec (Німеччина) (рис. 2.3).

Рис. 2.3. Лазерний проточний цитофлюориметр PARTEC “PAS”, Німеччина.

Для збудження флуоресценції DAPI ми застосовували УФ-випромінювання. З кожного зразка ядерної суспензії аналізу підлягало 10 тис. подій. Розподіл ДНК, що відображає клітинний цикл і фрагментацію ДНК представлено на сторінці з однією гістограмою з використанням лінійної шкали. Обрахунки, побудова графіків, циклічний аналіз клітин виконували за допомогою прикладного програмного забезпечення FloMax (Partec, Німеччина), яке було надано фірмою-виробником до апаратури, у повній цифровій відповідності згідно математичної моделі, де визначали:

G0G1 (G1%) - відсоткове співвідношення клітин фази G0G1 до всіх клітин клітинного циклу (вміст ДНК = 2c);

S (S%) - відсоткове співвідношення клітин у фазі синтезу ДНК до всіх клітин клітинного циклу (вміст ДНК > 2c та < 4c.);

G2 + M (G2M%) – відсоткове співвідношення клітин у фазі G2 + M до всіх клітин клітинного циклу (ДНК = 4c), або клітини з вмістом ДНК=4c.;

Визначення фрагментації ДНК виконано шляхом виділення SUB-G0G1 ділянки на ДНК-гістограмах – RN1 перед піком G0G1, яка вказує на ядра клітин з вмістом ДНК < 2c. Це відсоток ядер клітин в стані апоптозу.

IP - показник проліферації (проліферативний індекс), який визначається за сумою показників S + G2 + M. Чим більші його значення, тим інтенсивніша проліферація і навпаки - чим менше значення, тим менша проліферативна активність.

BP - блок проліферації. Збільшення числа клітин в фазі G2 + M при низьких значеннях S-фази свідчить про затримку (блок проліферації) клітинного циклу в стадії G2 + M. Цей показник оцінюється за співвідношенням: S / (G2 + M).

Проаналізовано 54 ДНК-гістограми. З опіковою травмою-42 тварини, з них на 5 групу (інфузія 0,9 % розчину NaCl) припало по 4 тварини, а на групи 6 і 7 (інфузія розчинів лактопротеїну з сорбітолом та HAES-LX-5 % відповідно)-по 5 тварин.

Одним із показників ступеню інтоксикації є рівень молекул середньої маси сироватки крові. За цим рівнем у щурів ми і оцінювали ступінь ендогенної інтоксикації після опікової травми шкіри [48; 53].

Дослідження ступеня інтоксикації проводили в науково-дослідній лабораторії функціональної морфології та генетики розвитку науково-дослідного центру Вінницького національного медичного університету ім.

М.І. Пирогова, сертифікованої ДФЦ МОЗ України (посвідчення №003/10 від 11.01.2010 р).

Також, для визначення ступеню інтоксикації, ми використовували показник лейкоцитарного індексу інтоксикації (ЛІІ), який розраховувався за формулою Я. Кальф-Каліфа:

$$ЛІІ = \{(4М + 3Ю + 2П + С) \times (Пл + 1)\} / \{(Л + Мо) \times (Е + 1)\};$$

де ЛІІ – лейкоцитарний індекс інтоксикації, ум. од.; М – мієлоцити; Ю – юні форми; П – паличкоядерні нейтрофіли; С – сегментоядерні нейтрофіли; Пл – плазмоцити; Л – лімфоцити; Мо – моноцити; Е – еозинофіли.

При експериментальній опіковій травмі у щурів з площею опікового ураження 21-23 % поверхні шкіри, спільно з групою виконавців міжкафедральної планової наукової роботи Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова “Створення нових комплексних колоїдних кровозамінників поліфункціональної дії та розчинів для ресуспендування еритроцитів (лабораторно–експериментальне обґрунтування їх застосування в трансфузіології)” (КПКВ 6561040, № Державної реєстрації 0107U001132), ми створили модель опікового шоку 3 ступеня й очікували розвиток ендогенної інтоксикації внаслідок руйнування тканин. Для оцінки ступеня ендогенної інтоксикації ми використали найбільш вживані та загальновідомі показники – оцінка вмісту молекул середньої маси у сироватці крові та рівня лейкоцитарного індексу інтоксикації.

Для коректного порівняння показників вмісту молекул середньої маси, як базисних покажчиків ступеня інтоксикації, ми оцінили їх вміст у сироватці крові щурів 1-4 груп відповідно строкам виведення їх із досліду. У першу чергу ми зробили таку оцінку у щурів контрольної групи (група 1), у подальшому ми оцінили вплив фізіологічного розчину 0,9 % NaCl та колоїдно-гіперосмолярних розчинів лактопротеїну з сорбітолом та HAES-LX-5 % на вміст молекул середньої маси у сироватці крові щурів без опікової травми (табл. 2.2). Згідно даним, наведеним у таблиці, застосування вказаних розчинів не впливає на вміст молекул середньої маси у сироватці крові щурів без опікової травми, про що доказово свідчить відсутність вірогідних змін цього показника у всіх вищеозначених групах тварин, порівняно з контрольною групою тварин.

Таблиця 2.2

Вміст молекул середньої маси у сироватці крові щурів без опікової травми та на тлі застосування фізіологічного розчину, лактопротеїну з сорбітолом та HAES-LX-5 % (M±m, n=8)

Характеристика груп тварин		Молекули середньої маси, од.опт.щ
Контрольна група тварин (без опікової травми шкіри)	1 доба	0,130±0,007
	3 доба	0,128±0,006
	7 доба	0,133±0,008
0,9 % NaCl	1 доба	0,128±0,008
	3 доба	0,125±0,007
	7 доба	0,130±0,010
Лактопротеїн з сорбітолом	1 доба	0,126±0,011
	3 доба	0,123±0,005
	7 доба	0,127±0,007
HAES-LX-5 %	1 доба	0,124±0,006
	3 доба	0,120±0,005
	7 доба	0,125±0,008

Надалі нами досліджений вплив опікової травми шкіри на рівень молекул середньої маси у сироватці крові та його зміни на тлі фармакотерапії (табл. 2.3).

Таблиця 2.3

Вміст молекул середньої маси у сироватці крові щурів з опіковою травмою шкіри та на тлі фармакотерапії (M±m, n=8)

Характеристика груп тварин		Молекули середньої маси, од.опт.щ
Контрольна група тварин (без опікової травми шкіри)	1 доба	0,130±0,007
	3 доба	0,128±0,006
	7 доба	0,133±0,008
Опікова травма + 0,9 %NaCl	1 доба	0,240±0,019*
	3 доба	0,358±0,014*°
	7 доба	0,300±0,011*$^{\&}$
Опікова травма + лактопротеїн з сорбітолом	1 доба	0,191±0,015*
	3 доба	0,214±0,007*$^{\#}$
	7 доба	0,177±0,006*$^{\#\&}$
Опікова травма + HAES-LX-5 %	1 доба	0,185±0,012*
	3 доба	0,201±0,007*$^{\#}$
	7 доба	0,166±0,009*$^{\#\&}$

Примітки:

1. * - р<0,05 відносно показників у тварин контрольної групи;
2. $^{\#}$ - р<0,05 відносно показників у групі Опікова травма + 0,9 %NaCl;
3. ° - р<0,05 між показниками на 1 та 3 добу експерименту у межах однієї групи;
4. $^{\&}$ - р<0,05 між показниками на 3 та 7 добу експерименту у межах однієї групи.

За нашими даними опік шкіри супроводжується розвитком ендогенної інтоксикації, виразність якої стає більшою з максимумом на 3 добу експерименту, а далі поступово стає меншою. Так, у тварин з опіковою травмою шкіри та застосуванням фізіологічного розчину 0,9 % NaCl ми відмічали більший рівень молекул середньої маси у сироватці крові відповідно на 84,6 %, 180,0 % та 126,0 % ($p<0,05$) станом на 1, 3 та 7 добу експерименту, порівняно з тваринами контрольної групи, у той же час, були більшими показники площі перерізу кардіоміоцитів, їх ядер, ширина перимізію та ендомізію.

Застосування досліджуваних розчинів до певної міри стримує розвиток системної ендотоксемії. За вказаним ефектом розчини HAES-LX-5 % та лактопротеїну з сорбітолом були практично співставними, а їх ефект був максимальним станом на 7 добу експерименту. У групі щурів, яким застосовували розчин лактопротеїну з сорбітолом вміст молекул середньої маси у сироватці крові був меншим відповідно на 20,4 %, 40,2 % та 41,0 % станом на 1, 3 та 7 добу експерименту, порівняно з показниками у групі тварин з опіковою травмою, яким вводили фізіологічний розчин.

Так, у тварин з опіковою травмою, які отримували розчин HAES-LX-5 % рівень молекул середньої маси у сироватці крові був меншим відповідно на 22,9 %, 43,9 % та 44,7 % станом на 1, 3 та 7 добу експерименту, порівняно з показниками у групі тварин з опіковою травмою, яким вводили фізіологічний розчин.

Отримані дані свідчать, що використання розчинів лактопротеїну з сорбітолом та HAES-LX-5 % не впливає на рівень вмісту молекул середньої маси у сироватці крові щурів при внутрішньовенному введенні у групах тварин порівняння (1-4) та практично в однаковій мірі попереджує розвиток ендогенної інтоксикації на тлі опікової травми шкіри.

Також ми дослідили рівень лейкоцитарного індексу інтоксикації у тварин без опікової травми і інфузії фізіологічного розчину 0,9 % NaCl, лактопротеїну з сорбітолом та HAES-LX-5 %.

Враховуючи те, що у щурів формула крові відрізняється від формули крові людини, експериментально було встановлено, що у щурів величина ЛІІ в нормі становить 0,05-0,26 ум. од. (у людини – 0,55-2,1 ум. од.), величина ЛІІ в межах від 0,20 до 0,40 ум. од. – свідчить про наявність ознак легкого ступеню ендогенної інтоксикації (у людини – 2,0-4,2 ум. од.), величина ЛІІ в межах від 0,35 до 0,55 ум. од. – вказує на середній ступінь ендогенної інтоксикації (у людини – 3,1-5,3 ум. од.), величина ЛІІ в межах від 0,45-0,95 ум. од. – визначає важку ендогенну інтоксикацію (у людини – 4,4-9,9 ум. од.).

В наших дослідженнях ми встановили, що рівень ЛІІ є статистично значуще нижчим у щурів без опікової травми, ніж у щурів з опіком впродовж усього періоду спостережень (p<0,05-0,001) та статистично значуще вищим (p<0,05-0,001) у щурів з опіком шкіри, яким вводили 0,9 % розчин NaCl, у порівнянні з тваринами, яким проводили інфузію розчинів лактопротеїну з сорбітолом або HAES-LX-5 % (табл. 2.4).

Таблиця 2.4

Рівень лейкоцитарного індексу інтоксикації у ранні терміни після опіку шкіри та його корекції колоїдно-гіперосмолярними розчинами (M±), ум. од.

Доба	Без опіку			Після опікової травми		
	0,9 % розчин NaCl	Розчин лактопротеїну з сорбітолом	Розчин HAES-LX-5 %	0,9 % розчин NaCl	Розчин лактопротеїну з сорбітолом	Розчин HAES-LX- 5 %
1	0,150± 0,192	0,197± 0,177***	0,164± 0,124*	0,437± 0,344*	0,391± 0,180**	0,470± 0,337***
3	0,158± 0,169	0,209± 0,118**	0,193± 0,081*	0,786± 0,299**	0,583± 0,262*	0,535± 0,305**
7	0,165± 0,079	0,239± 0,216*	0,215± 0,223*	0,887± 0,336*	0,576± 0,346**	0,502± 0,279**

Примітка. *, ** та *** – статистично значущі відмінності (* – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,001) у кожній групі відповідно до даних, що одержані у щурів, яким вводили 0,9 % розчин NaCl.

Статистична обробка результатів проведена в пакеті «STATISTICA 5.5» (належить ЦНІТ ВНМУ ім. М.І. Пирогова, ліцензійний №AXXR910A374605FA) з використанням параметричних методів оцінки даних за наявності нормального розподілу отриманих даних, встановлювали: середні значення кожної ознаки, що вивчалася, величини помилок середніх величин, стандартних квадратичних відхилень та інших статистично-значущих показників. За допомогою критерію Ст'юдента визначали достовірність різниці середніх величин. Увагу приділяли показникам, різниця величин яких виявилася достовірною ($p<0,05$)) [2].

РОЗДІЛ 3
МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ МІОКАРДА ЛІВОГО ШЛУНОЧКА ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ОПІКОВІЙ ХВОРОБІ ТА В УМОВАХ ЗАСТОСУВАННЯ КРОВОЗАМІННИКІВ

3.1. Морфологія міокарда лівого шлуночка контрольної групи щурів

Для коректного порівняння отриманих у дослідженні даних ми обстежили контрольну групу тварин, які знаходилися в умовах віварію, отримували стандартну дієту, питво і яким був розміщений катетер у стегновій вені без додаткових втручань для виключення стресового впливу на судини при порівнянні морфологічних змін у піддослідних тварин (рис. 3.1).

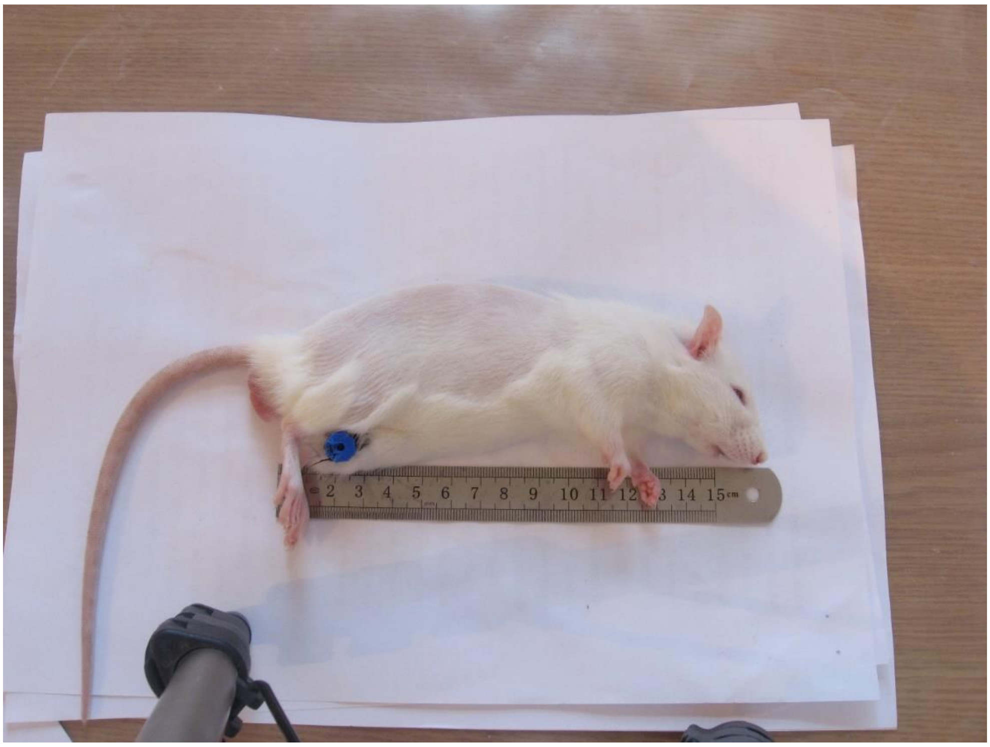


Рис. 3.1. Фото щура контрольної групи на 7 добу експерименту з катетером, що встановлений.

Виводили їх із досліду шляхом декапітації під пропафоловим наркозом у строки, які були передбачені наступними дослідами для уникнення некоректності порівняння у зв'язку із віковими змінами міокарда.

Загальна маса щурів, у середньому, дорівнювала: на першу добу – (165,2±4,2) г , (176,4±4,2) г - на третю добу, (191,5±3,9) г - на сьому добу.

Маса серця (рис. 3.2), у середньому, складала: на першу добу – (0,662±0,061) г, (0,680±0,062) г - на третю добу та (0,711±0,067) г - на сьому добу.

Об'єм серця щурів, у середньому, дорівнював: на першу добу – (0,620±0,056) мл, (0,670±0,06) мл - на третю добу , (0,758±0,078) мл - на сьому добу.

Рис. 3.2. Серце щура контрольної групи, через 7 діб після початку експерименту.

Міокард, у 1 групі тварин (без опікової травми і введення будь-яких речовин) у всі встановлені терміни мав типову для щурів гістологічну будову. Скорочувальні елементи міокарда були представлені повноцінними м'язовими волокнами (кардіоміоцитами), які рівномірно забарвлювалися гематоксиліном та еозином. Діаметр кардіоміоцитів у середньому склав: на першу добу експерименту (12,1±0,5) мкм, на третю — (13,0±0,6) мкм, на сьому – (13,3±0,6) мкм, площа їх поперечного перетину – (121,5±5,7) мкм^2, (133,3±6,0) мкм^2 та (134,2±6,1) мкм^2, відповідно. Одне округло-овальне ядро із рівномірно розподіленим хроматином було розташоване у центральних відділах кардіоміоцитів. Площа поперечного перетину ядер, у середньому, дорівнювала: (29,8±1,3) мкм^2 на першу добу, (27,9±1,2) мкм^2 на третю та (28,2±1,2) мкм^2 на сьому добу експерименту. При аналізі поздовжніх зрізів ми спостерігали поперечну посмугованість кардіоміоцитів на всій площі зрізів, яка була чітко вираженою. Поздовжня посмугованість була менш чітко означеною. Вставні диски між кардіоміоцитами ми спостерігали у вигляді поперечних оксифільних смужок. У середньому ширина зони перимізію складала: на першу добу експерименту (28,1±1,4) мкм, на третю — (28,8±1,4) мкм, на сьому — (28,6±1,4) мкм, ендомізію – (4,6±0,2) мкм, (4,9±0,2) мкм та (4,8±0,2) мкм, відповідно. Ознаки запалення у вигляді скупчень клітинних елементів у стромі нами виявлені не були. Ми відмітили відносно рівномірне помірне кровонаповнення судин гемомікроциркуляторного русла. Будова стінки судин гемомікроциркуляторного русла мала звичайну структуру, ендотелій - синтетичного типу з частково виступаючою у просвіт судини ядерною зоною. У тварин на першу добу експерименту індекс Керногана для артеріол складав (0,19±0,01), на третю — (0,22±0,012), на сьому — (0,18±0,01), для венул — (0,22±0,012), (0,18±0,01) та (0,16±0,008), відповідно.

3.2. Морфологія міокарда лівого шлуночка щурів груп порівняння

Для адекватної оцінки порівняння результатів морфологічного дослідження міокарда при опіковій травмі та лікуванні, для уникнення впливу похибок, пов’язаних із дією розчинів, які вводили у якості лікувальних заходів, були створені 3 групи щурів порівняння, яким вводили фізіологічний розчин, лактопротеїн з сорбітолом та препарат HAES-LX-5 % без нанесення опікової травми (групи 2, 3, 4).

Щурі всіх трьох груп знаходилися в умовах віварію на стандартній дієті для щурів, питво не обмежували.

У другу групу, якій вводили фізіологічний розчин, увійшли 26 щурів, розділених на 3 підгрупи згідно строкам оцінки результатів (2.1, 2.2, 2.3). Шерстяний покрив щурів був незмінений, білого кольору, без зменшення щільності (рис 3.3). Шкіра під ним була здорова, без патологічних змін. Видимі слизові оболонки були чисті, без ушкоджень та зміни кольору. Активність щурів була дещо знижена, але вони повністю виїдали корм та пили воду. Щури не втрачали вагу, маса щурів, у середньому, дорівнювала: (164,8±3,6) г на першу добу, на третю добу (172,0±4,3) г, на сьому добу (181,6±4,9) г.

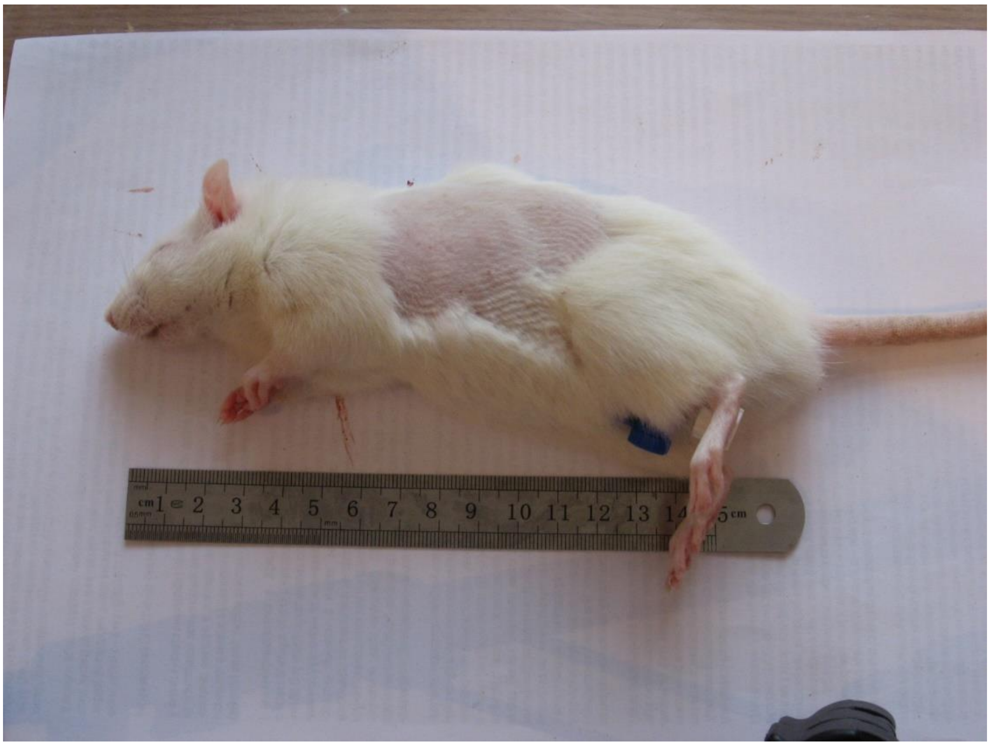


Рис. 3.3 Фото щура, якому протягом 7 діб вводили фізіологічний розчин NaCl 0,9 %, через 7 діб від початку експерименту.

Маса серця (рис. 3.4) складала, у середньому: (0,641±0,050) г на першу добу, (0,657±0,046) г на третю добу, (0,688±0,034) г на сьому добу.

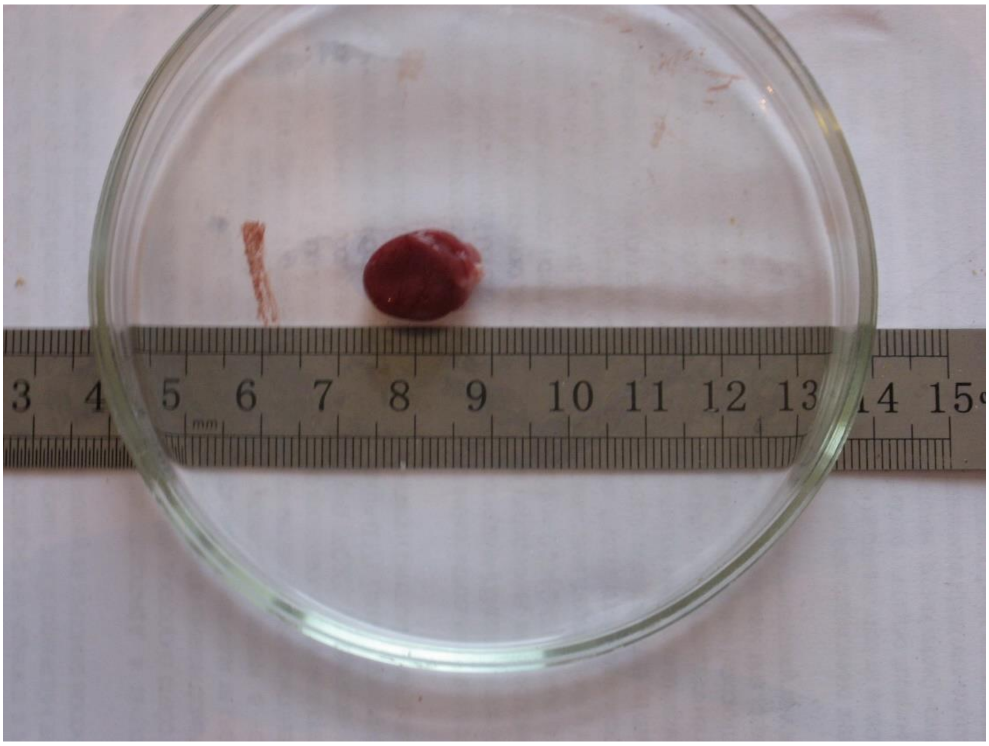


Рис. 3.4 Серце щура, якому протягом 7 діб вводили фізіологічний розчин NaCl 0,9 %, через 7 діб від початку експерименту.

Об’єм серця щурів, у середньому, дорівнював: на першу добу – (0,717±0,063) мл, (0,730±0,032) мл - на третю добу, (0,752±0,053) мл - на сьому добу.

При мікроскопічному дослідженні міокард, у 2-й групі порівняння тварин (без опікової травми) після введення фізіологічного розчину у всі встановлені терміни, мав типову гістологічну будову. Функціональні елементи міокарда були представлені цілісними м'язовими волокнами (кардіоміоцитами), які були рівномірно забарвлені гематоксиліном та еозином. Товщина (діаметр) кардіоміоцитів у середньому складала: на першу добу експерименту (14,1±0,4) мкм, на третю — (11,9±0,5) мкм, на сьому – (15,3±0,7) мкм, площа їх поперечного перерізу – (161,5±8,1) мкм^2, (113,3±5,2) мкм^2 та (174,2±8,3) мкм^2, відповідно. У центральних відділах кардіоміоцитів було розташоване одне (іноді два) округло-овальне ядро із рівномірно розподіленим гетерохроматином хроматином. Площа поперечного перетину ядер, в середньому, дорівнювала: (29,8±1,01) мкм^2 на першу добу, (27,7±1,27) мкм^2 на третю та (28,7±1,1) мкм^2 на сьому добу експерименту. На поздовжніх зрізах поперечна посмугованість кардіоміоцитів на всій площі зрізів була виразною. Поздовжня посмугованість була визначена менш чітко, а місцями - і зовсім не розрізнялася. Вставні диски між кардіоміоцитами візуалізувалися у вигляді поперечних оксифільних смужок. Ширина зони перимізію складала, у середньому: на першу добу експерименту (29,5±1,2) мкм, на третю — (33,8±1,5) мкм, на сьому — (25,3±1,0) мкм, ендомізію – (4,9±0,2) мкм, (5,1±0,2) мкм та (4,6±0,2) мкм, відповідно. Клітинні елементи запалення у стромі були відсутні. Ми відмічали помірне відносно рівномірне кровонаповнення інтраміокардіальних судин гемомікроциркуляторного русла. У тварин на першу добу експерименту індекс Керногана для артеріол складав (0,21±0,01), на третю — (0,24±0,011), на сьому — (0,20±0,009), для венул — (0,25±0,012), (0,20±0,008) та (0,19±0,008), відповідно. Ендотелій та будова стінки судин гемомікроциркуляторного русла мали звичайний вигляд (рис. 3.5).

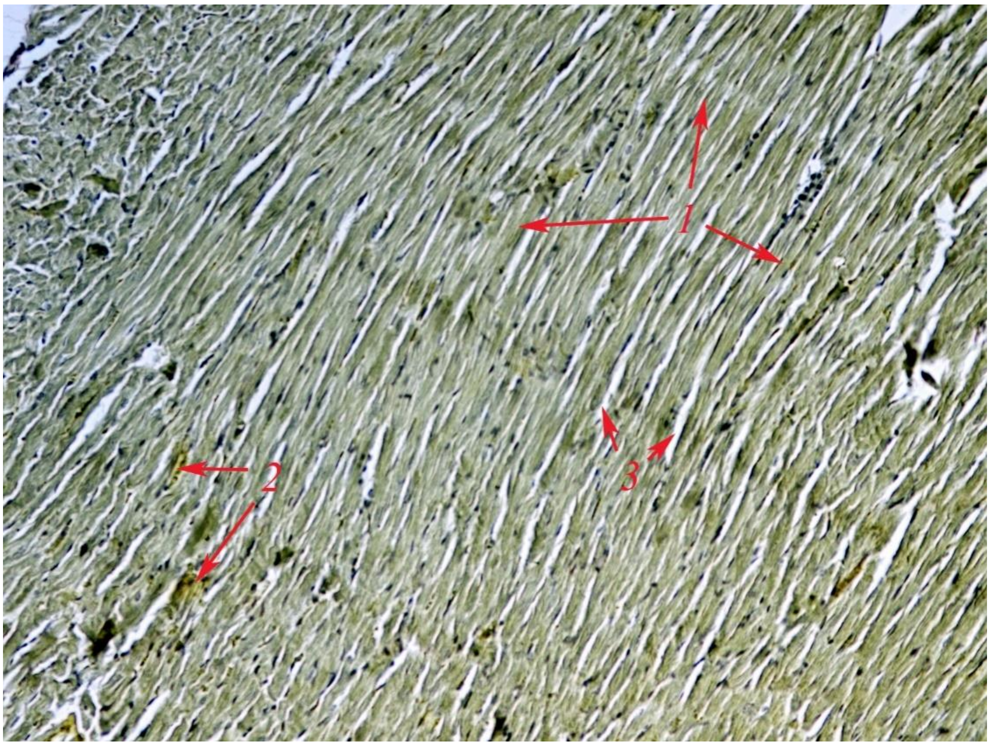


Рис. 3.5. Міокард щура без опікової травми після введення фізіологічного розчину NaCl 0,9 %, 3-я доба. 1 - Кардіоміоцити з виразною поперечною посмугованістю, 2 - помірне кровонаповнення судин, 3 – перимізій. Забарвлення пікрофуксином за Ван Гізон. х 200.

Таким чином, введення експериментальним тваринам без опікової травми фізіологічного розчину не призвело до будь-яких патологічних, або компенсаторно-пристосувальних змін у міокарді на тканинному (світло-оптичному) рівні.

У третій групі загальний вигляд щурів не відрізнявся від контролю. Покрив був білого кольору, без зменшення його щільності (рис. 3.6). Шкіра під ним була здорова, без патологічних змін. Слизові оболонки були чисті, без ушкоджень та зміни кольору. Активність щурів була дещо знижена. Щурі не відмовлялися від їжі та питва, не втрачали вагу, загальна маса щурів, у середньому, дорівнювала: (164,5±3,8) г на першу добу, (174,3±4,2) г на третю добу, на сьому добу (186,8±4,2) г.

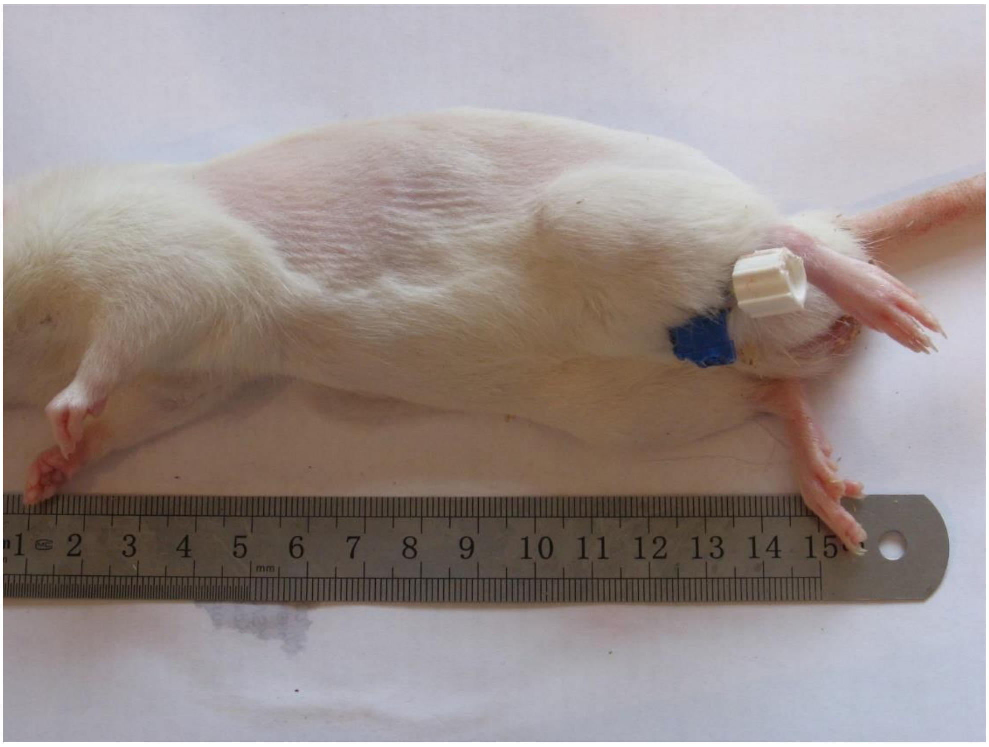


Рис. 3.6 Фото щура, якому протягом 7 діб вводили розчин лактопротеїну з сорбітолом, через 7 діб від початку експерименту.

Маса серця (рис. 3.7) складала, у середньому: (0,608±0,054) г на першу добу, (0,640±0,050) г на третю добу, (0,648±0,048) г на сьому добу.

Об’єм серця щурів, у середньому, дорівнював: на першу добу – (0,608±0,046) мл, (0,600±0,051) мл - на третю добу, (0,650±0,056) мл - на сьому добу.

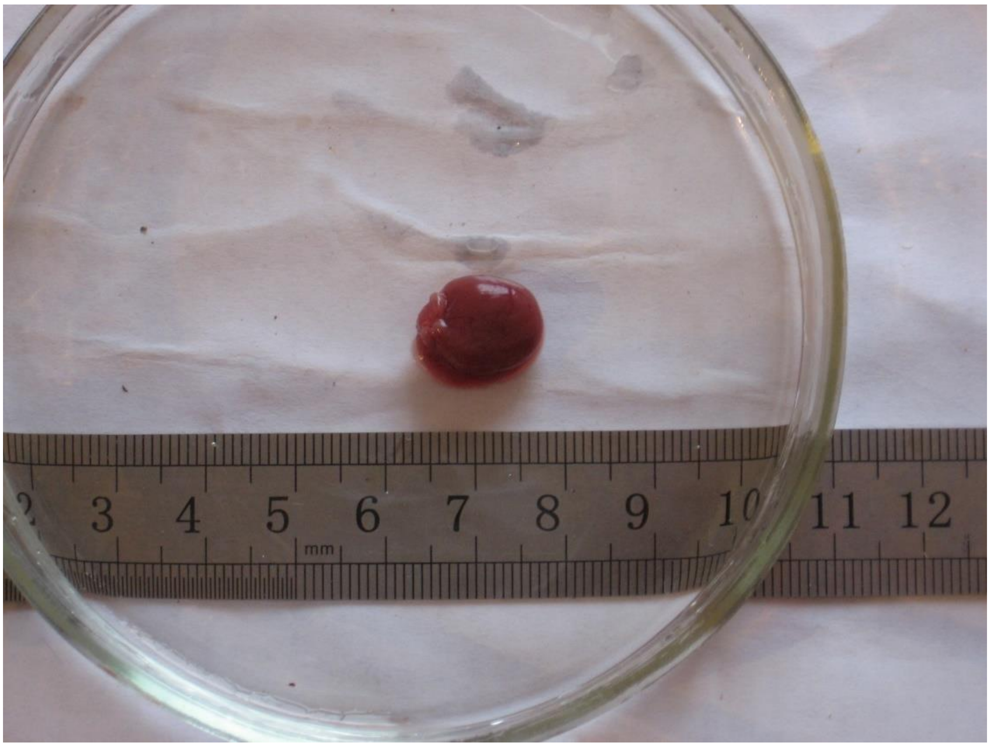


Рис. 3.7. Серце щура, якому протягом 7 діб вводили розчин лактопротеїну з сорбітолом, через 7 діб від початку експерименту.

При дослідженні міокарда тварин без опіку, після введення їм у якості лікувального засобу лактопротеїну з сорбітолом, на гістологічному рівні ми також не відмітили структурних змін. Кардіоміоцити мали типову будову та рівномірне забарвлення гематоксиліном та еозином. Товщина волокон кардіоміоцитів, у середньому, склала: на першу добу експерименту – (12,5±0,5) мкм, на третю — (14,2±0,7) мкм, на сьому – (11,8±0,5) мкм, площа їх поперечного перетину – (118,3±5,9) мкм^2, (154,0±6,6) мкм^2 та (110,5±5,5) мкм^2, відповідно. Ядра мали округлу форму. Хроматин в ядрах був рівномірно розподіленим. Площа поперечного перетину ядер, у середньому, дорівнювала: (27,5±1,4) мкм^2 на першу добу, (28,2±1,4) мкм^2 на третю та (33,3±1,7) мкм^2 на сьому добу експерименту. Поперечна посмугованість кардіоміоцитів та вставні диски між кардіоміоцитами чітко були визначені на всій площі зрізів (рис. 3.8). Строма була без ознак набряку, вільна від клітинних елементів запалення. Ширина зони перимізію складала, у середньому: на першу добу — (32,0±1,9) мкм, на третю — (31,2±1,6) мкм, на сьому — (33,6±1,6) мкм, ендомізію – (5,3±0,2) мкм, (5,6±0,2) мкм та (4,7±0,2) мкм, відповідно. Кровонаповнення інтраміокардіальних судин гемомікроциркуляторного русла було помірним, з деяким його переважанням з боку венул і капілярів. Індекс Керногана для артеріол складав: на першу добу — (0,25±0,011), на третю — (0,24±0,011), на сьому — (0,22±0,01), для венул — (0,23±0,01), (0,23±0,01) та (0,21±0,009), відповідно.

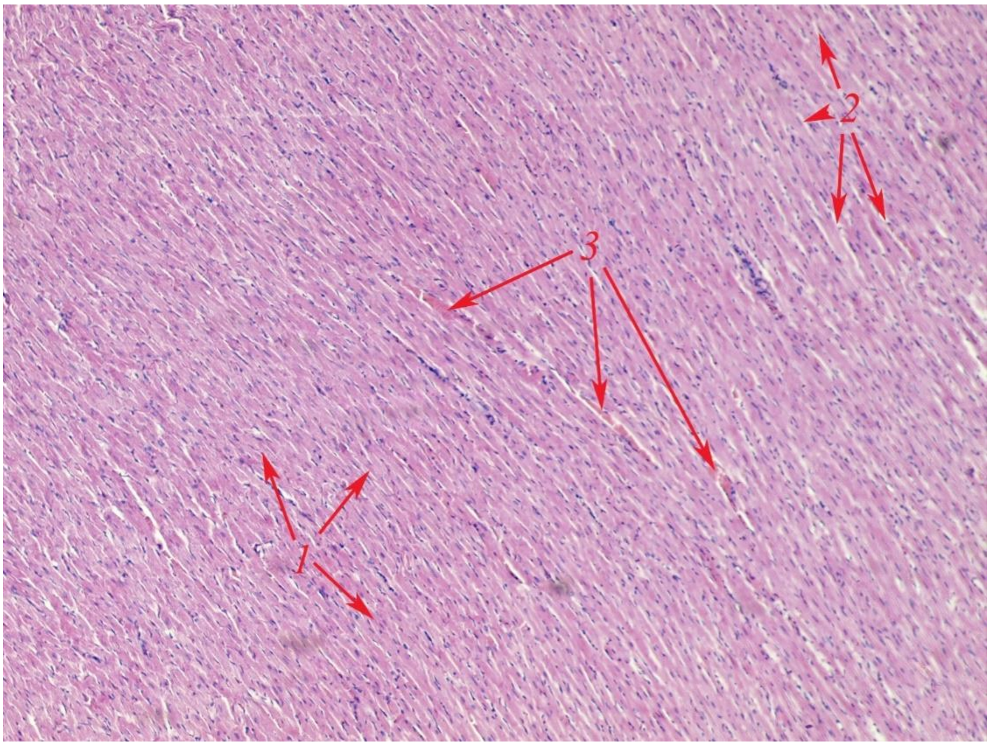


Рис. 3.8. Міокард щура без опікової травми після введення лактопротеїну з сорбітолом, 3-я доба. 1 - Кардіоміоцити з виразною поперечною посмугованістю, 2 — перимізій, ендомізій, 3 - помірне кровонаповнення судин. Забарвлення гематоксиліном та еозином. х 100.

Таким чином, у міокарді експериментальних тварин без опікової травми, після введення їм лактопротеїну з сорбітолом, на гістологічному рівні нами не виявлено структурних порушень, змін кровопостачання, або інших змін, які б свідчили про негативний вплив цього препарату на міокард лівого шлуночка.

У четвертій групі тварин загальний вигляд щурів не відрізнявся від контролю. Колір покриву був білим, зміни щільності його ми теж не відмічали (рис. 3.9). Шкіра під ним була без патологічних змін, здорова. Слизові оболонки чисті, без ушкоджень та зміни кольору. Не зважаючи, що щурі не відмовлялися від їжі та питва, їх активність була дещо знижена. Щурі не втрачали вагу, загальна маса щурів, у середньому, дорівнювала: на першу добу (163,3±4,2) г, на третю добу (170,3±5,8) г, на сьому добу (179,8±4,4) г.

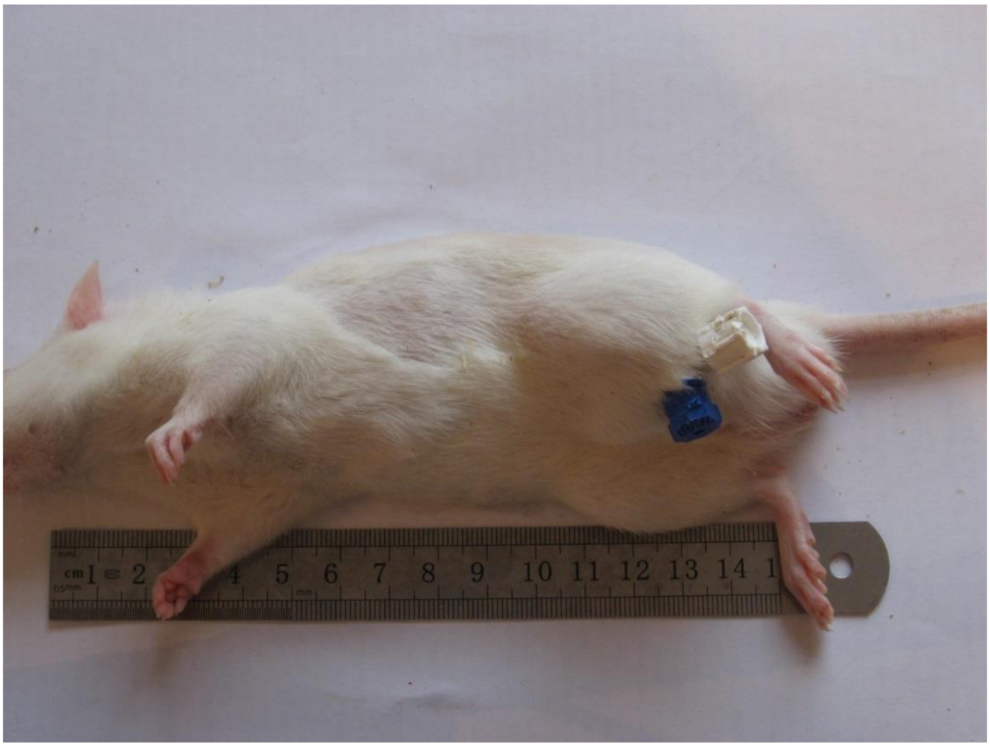


Рис. 3.9. Фото щура, якому протягом 7 діб вводили розчин HAES-LX-5 %, через 7 діб від початку експерименту.

Маса серця (рис. 3.10) складала, у середньому: (0,581±0,048) г на першу добу, (0,598±0,052) г на третю добу, (0,578±0,052) г на сьому добу.

Об’єм серця щурів, у середньому, дорівнював: на першу добу – (0,641±0,039) мл, (0,667±0,047) мл - на третю добу, (0,583±0,043) мл - на сьому добу.

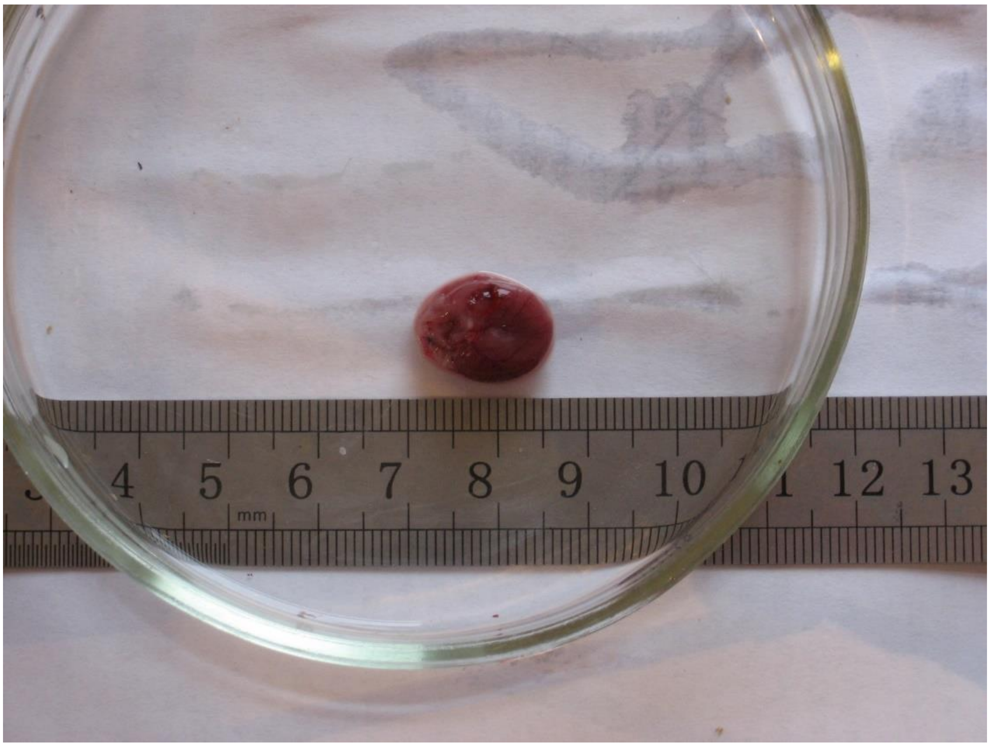


Рис. 3.10. Серце щура, якому протягом 7 діб вводили розчин HAES-LX-5 %, через 7 діб від початку експерименту.

При мікроскопічному дослідженні міокарда у щурів без термічного ушкодження, після введення їм препарату HAES-LX-5 %, ми спостерігали його нормальну гістологічну будову (рис. 3.11).

При цьому товщина кардіоміоцитів, у середньому, складала: на першу добу експерименту (13,1±0,7) мкм, на третю — (14,4±0,7) мкм, на сьому – (12,6±0,6) мкм, площа поперечного їх перетину – (134,2±6,7) мкм^2, (163,8±8,7) мкм^2 та (127,3±6,1) мкм^2, відповідно. Площа поперечного перетину ядер, у середньому, була: на першу добу (32,9±1,6) мкм^2, (31,8±1,7) мкм^2 на третю та (29,6±1,6) мкм^2 на сьому добу експерименту. Також ми не відмітили ознак запалення, набряку строми. Ширина зони перимізію складала, у середньому: на першу добу експерименту (31,5±1,5) мкм, на третю — (37,4±1,9) мкм, на сьому — (33,9±1,6) мкм, ендомізію – (4,7±0,2) мкм, (5,2±0,3) мкм та (5,0±0,3) мкм, відповідно. Кровонаповнення судин гемомікроциркуляторного русла на всій площі зрізів було помірним, рівномірним. Індекс Керногана для артеріол складав: (0,26±0,013) на першу добу, на третю — (0,26±0,012), на сьому — (0,25±0,012), для венул — (0,21±0,01), (0,20±0,01) та (0,25±0,012), відповідно.

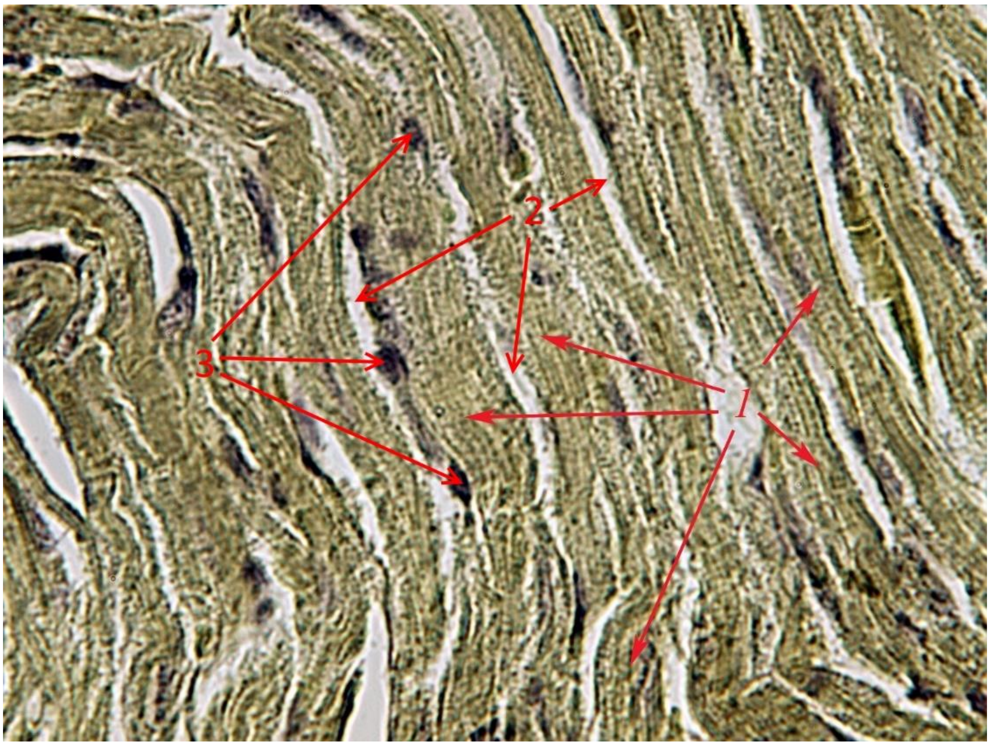


Рис. 3.11. Міокард щура без опікової травми після введення HAES-LX-5 %, 3-я доба. 1 - Кардіоміоцити з виразною поперечною посмугованістю, 2 - ендомізій. 3 – рівномірне розташування хроматину у ядрах. Забарвлення пікрофуксином за Ван Гізон. x 1000.

Таким чином, протягом семи діб після застосування препарату HAES-LX-5 % тваринам без опікової травми, при гістологічному дослідженні їх міокарда нами не було відмічено будь-яких патологічних змін.

Невеликі коливання маси серця та його об’єму на третю та 7-му добу свідчать про найбільшу відповідність колоїдно-гіперосмолярного розчину HAES-LX-5 % компонентному складу плазми крові проти таких даних при використанні фізіологічного розчину та розчину лактопротеїну з сорбітолом (рис. 3.12). Маса та об’єм серця, при застосуванні даних розчинів, зростала протягом експерименту. Як показали гістологічні дослідження, маса та об’єм серця зростали за рахунок набряку ендомізію та перимізію (рис. 3.13).

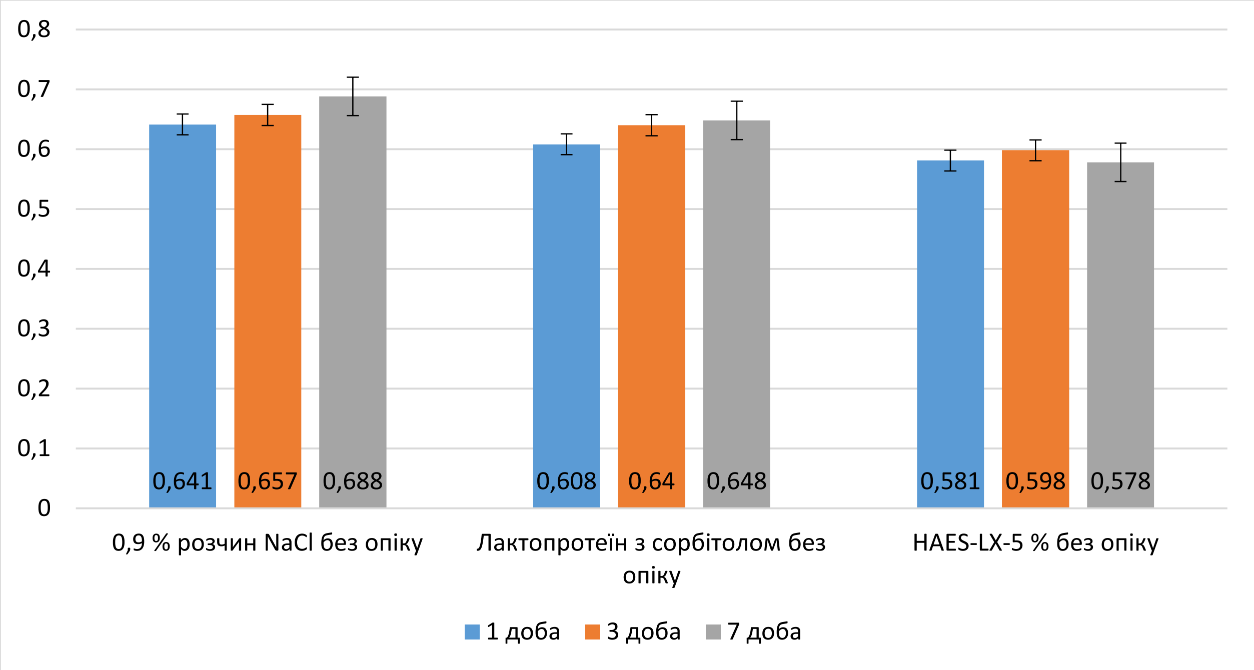


Рис. 3.12. Зміна ваги серця тварин груп порівняння за інфузії 0,9 % розчину NaCl, лактопротеїну з сорбітолом та HAES-LX-5 % (г).

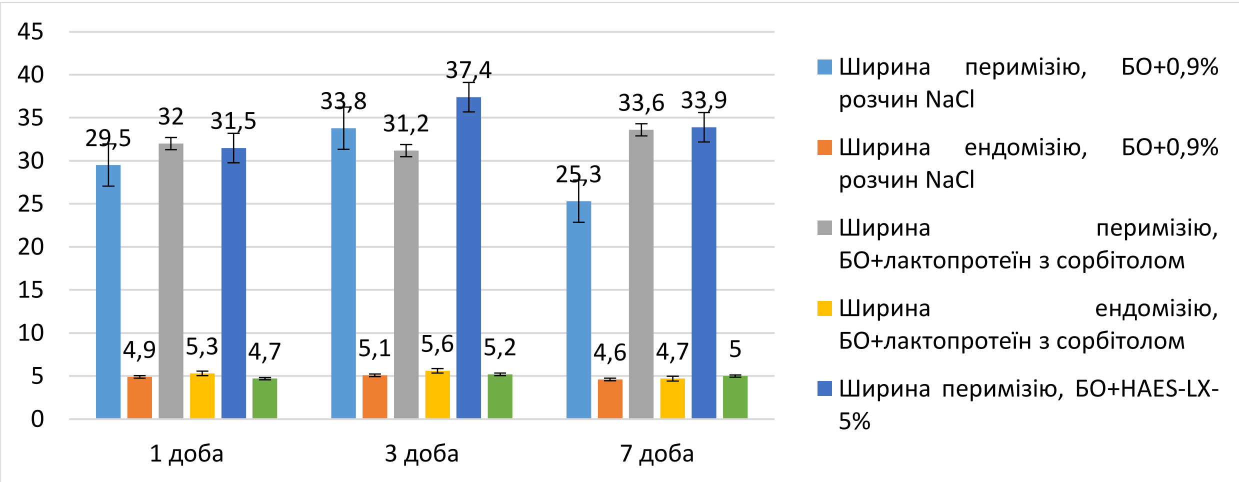


Рис. 3.13. Зміна ширини зони перимізію та ендомізію у тварин без опікової травми і застосуванні 0,9 % розчину NaCl, лактопротеїну з сорбітолом і HAES-LX-5 % (мкм).

У цілому, можливо констатувати, що введення інтактним тваринам фізіологічного розчину, лактопротеїну з сорбітолом та препарату HAES-LX-5 % не мало негативного впливу на міокард лівого шлуночка, та не призвело, у визначені терміни, до його морфологічних змін на тканинному рівні. Гістологічна будова міокарда лівого шлуночка, морфометричні показники у зазначених групах тварин достовірно не різнилися між собою.

3.3. Аналіз морфологічних змін міокарда лівого шлуночка піддослідних груп щурів

У п’ятій групі тварин загальний вигляд щурів відрізнявся від груп порівняння зменшеною активністю. Колір покриву на неушкоджених ділянках був білим, зміни щільності його ми теж не відмічали. Шкіра під ним була без патологічних змін, здорова. У ділянці опікової травми рани були червоного кольору, без сполучнотканинних нашарувань у першу добу, вкриті незначним фібринозним нашаруванням у третю та на сьому добу - виповнені грануляційною тканиною, подекуди – зі струпом. Шкіра навколо рани мала рожеве забарвлення, на 3 добу – з коричневим забарвленням, на сьому – слабко рожеве, по краю – коричневе (рис. 3.14). Слизові оболонки чисті, без ушкоджень та зміни кольору. Не зважаючи на опікову травму, щурі не відмовлялися від їжі та питва. Але втрачали вагу, загальна маса щурів, у середньому, дорівнювала: на першу добу (151,0±4,1) г, на третю добу (153,6±3,8) г, на сьому добу (154,6±3,0) г.

Маса серця складала, у середньому: на першу добу (0,560±0,043) г, на третю добу (0,621±0,054) г, на сьому добу (0,558±0,051) г.

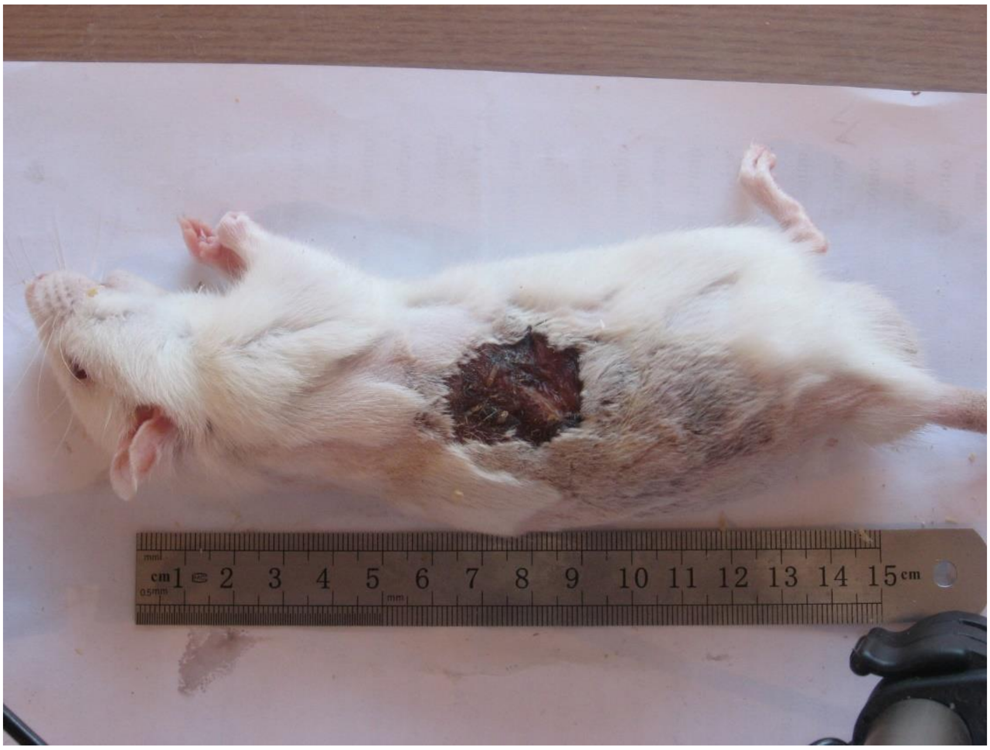


Рис. 3.14 Моделювання термічної травми на фоні введення фізіологічного розчину NaCl 0,9 %. Щур на 7 добу експерименту.

При проведенні макроскопічного дослідження серця (рис. 3.15) нами були виявлені поодинокі екстравазати, розташовані, переважно, субепікардіально.

Об’єм серця щурів, у середньому, дорівнював: на першу добу – (0,625±0,042) мл, (0,675±0,037) мл – на третю добу, (0,600±0,039) мл – на сьому добу.

Цій групі тварин з опіковою травмою вводили фізіологічний розчин. Протягом всіх визначених термінів у міокарді ми відзначали виражені зміни дисциркуляторного характеру з боку судин гемомікроциркуляторного русла (в основному вен малого діаметру, венул та капілярів). Просвіт цих судин, в основному, був розширений, виповнений вільно розташованими серед плазми еритроцитами. Стінка їх була помірно потоншена з ознаками плазморагії. Артеріоли були звужені, стінка їх – дещо стовщена. На першу добу експерименту індекс Керногана для артеріол складав (0,261±0,008), на третю — (0,233±0,009), на сьому — (0,222±0,008), для венул — (0,161±0,006),

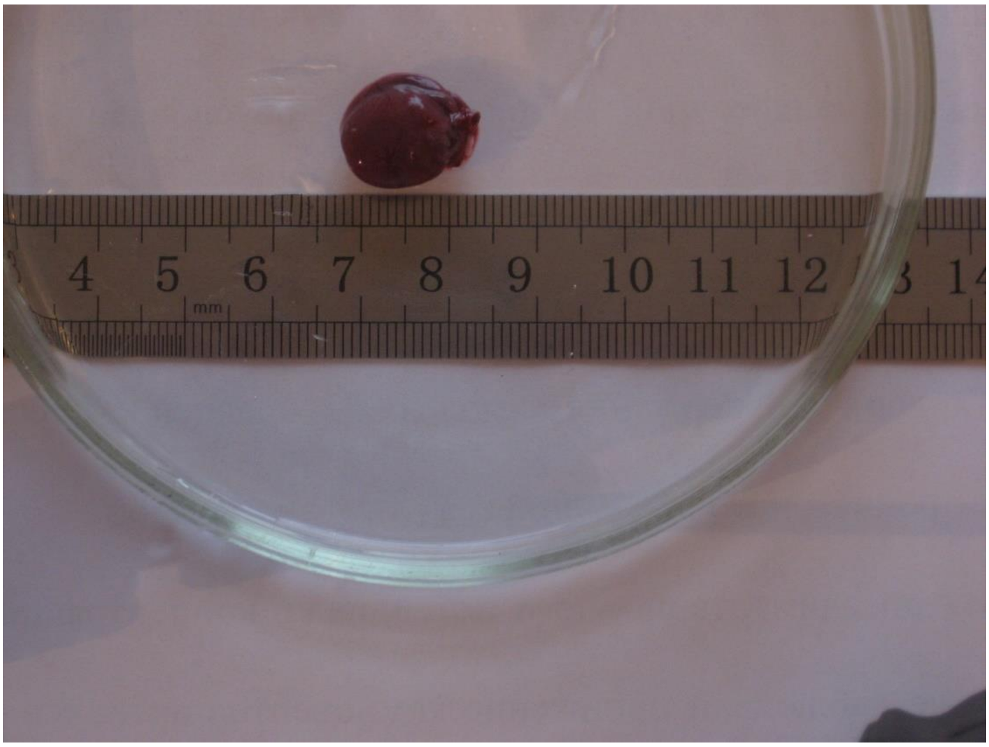


Рис. 3.15 Серце щура, якому проводили інфузію 0,9 % розчину NaCl, через 7 діб після опіку шкіри.

(0,154±0,006) та (0,172±0,007), відповідно. Таким чином, ми спостерігали перерозподіл кровонаповнення судин гемомікроциркуляторного русла з ознаками венозного повнокрів'я. Крім того, місцями, ми спостерігали венули з розширеним просвітом. які були виповнені невеликою кількістю плазми, та містили деформовані еритроцити переважно по периферії судин. Це явище ми розцінили як венулярний стаз. У частині венул, еритроцити, які були розташовані у просвіті судин, утворювали щільний конгломерат, відокремлений від стінки судини просвітом та вільно розташованими форменими елементами крові (сладж-феномен). Вкрай нерівномірні зміни ми визначали з боку гемокапілярів. У деяких ділянках міокарда капіляри були блоковані для кровотоку (просвіт їх практично не визначався), на інших, навпаки, були різко розширені, з ознаками повнокрів'я або еритростазу внаслідок парезу стінки. Такі зміни капілярного русла переважали на 3-ю добу експерименту (рис. 3.16).

З боку строми міокарда були відмічені дрібно-вогнищеві та поширені (на 3-ю та 7-му добу) діапедезні крововиливи у перимізій, а також помірне, відносно рівномірне, розширення зони пери- і ендомізію ((39,8±2,0) мкм та (13,5±0,6) мкм, відповідно, у першу добу, (42,1±2,1) мкм та (16,4±0,8) мкм, відповідно, на третю добу, (44,5±2,2) мкм та (18,3±0,9) мкм, відповідно, на сьому добу), що ми розцінили, як наявність інтерстиціального набряку міокарда лівого шлуночка.

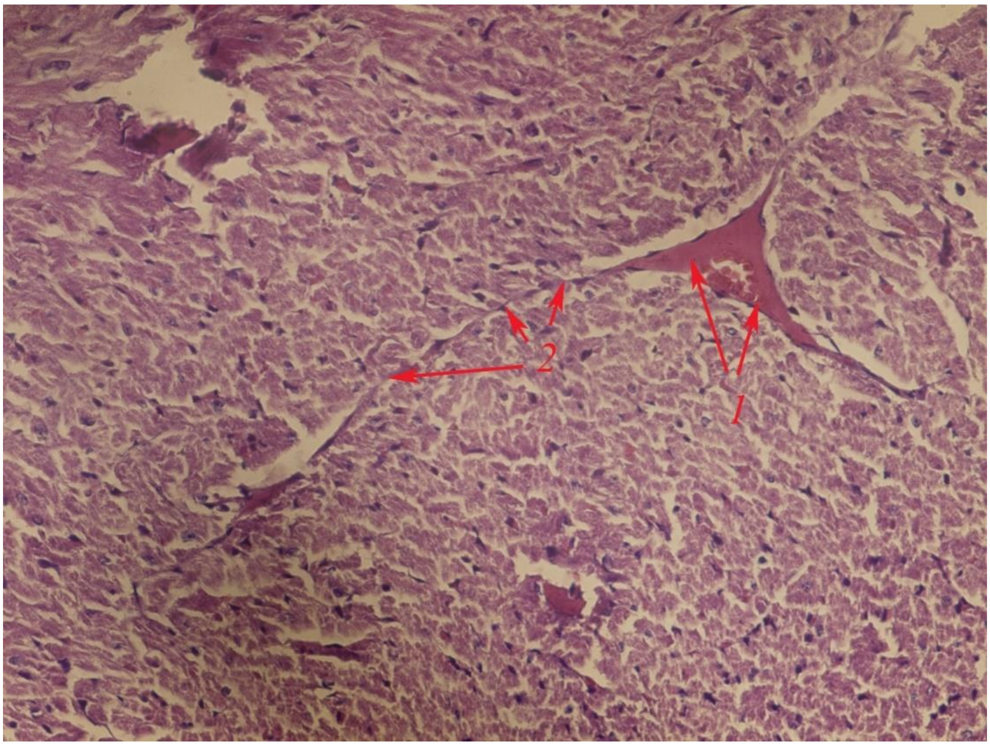


Рис. 3.16. Міокард щура з опіковою травмою на 3 добу після введення фізіологічного розчину NaCl 0,9 %. 1 — розширений капіляр, 2 — капіляр без просвіту. Забарвлення гематоксиліном та еозином. х 400.

Якщо венозна гіперемія мала відносно рівномірно поширений характер, то явища стазу, інтерстиціального набряку, сладж-феномен і діапедезні крововиливи у капілярах ми відзначали частіше у субендокардіальних відділах міокарда. Ми спостерігали також обмежений субендокардіальний набряк строми лівого шлуночка серця (рис. 3.17).

Середній діаметр кардіоміоцитів склав на першу добу (13,7±0,4) мкм, на третю – (16,8±0,3) мкм, на сьому (15,7±0,5) мкм, середня площа їх поперечного зрізу – (122,1±4,2) мкм^2, (220,6±8,6) мкм^2, (189,7±7,6) мкм^2, відповідно. Площа поперечного зрізу ядер, у середньому, склала: на першу добу (30,0±1,3) мкм^2, на третю – (33,1±1,6) мкм^2, на сьому – (39,8±1,8) мкм^2.

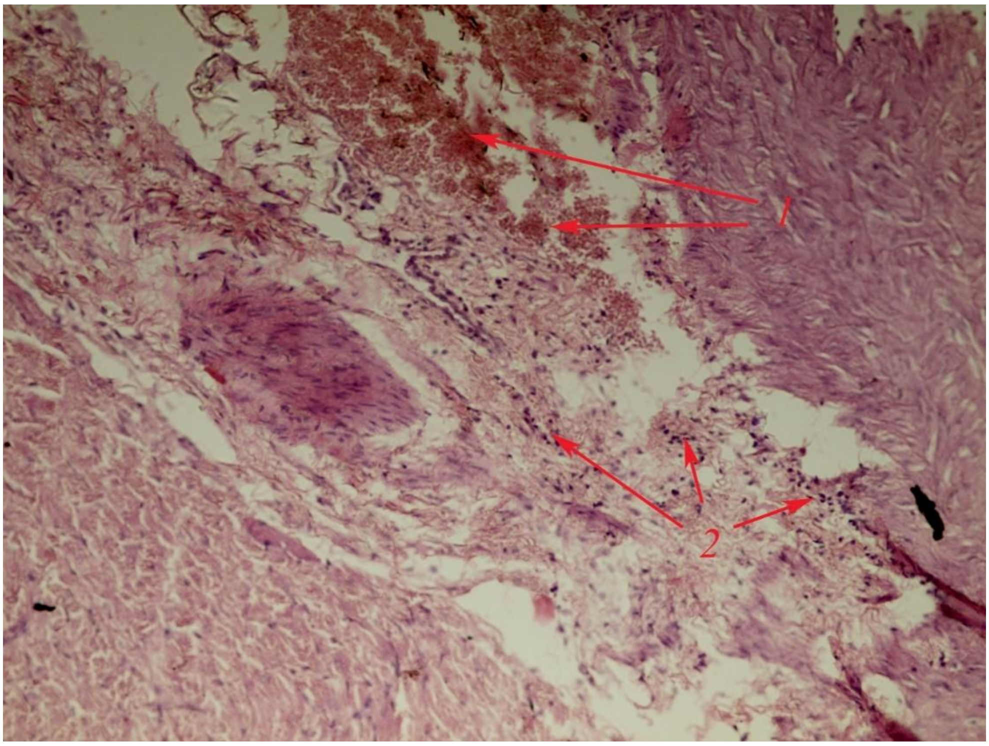


Рис. 3.17. Міокард щура з опіковою травмою на 7 добу після введення фізіологічного розчину NaCl 0,9 %. 1 - діапедезні крововиливи, 2 - лімфо-гістіоцитарна інфільтрація. Забарвлення гематоксиліном та еозином. х 200.

При цьому, на 3-ю та 7-му добу ми відзначали фрагментацію поодиноких м'язових волокон, зони міофібрилярної дегенерації і ділянки з розволокненням і хвилеподібною звивистістю, як поодиноких, так і окремих груп м'язових волокон. Спостерігали нерівномірність забарвлення саркоплазми еозином, глибчастий розпад міофібрил кардіоміоцитів. Поряд з цим, на 7-му добу ми виявляли поодинокі кардіоміоцити з ознаками контрактурного пошкодження: посиленням анізотропії А-дисків міофібрил з одночасним стоншенням ізотропних дисків, місцями - до їх повного злиття та утворення суцільного анізотропного конгломерату, в якому не визначалася поперечна посмугованість. Починаючи з третьої доби, в (1,1±0,011) % ((1,4±0,013) % на 7-му добу) ядер збережених кардіоміоцитів хроматин був конденсованим по периферії ядра у вигляді чітко вираженого нашарування з нерівними обрисами, а також утворював невеликі грудочки у центрі ядра. Такі зміни в ядрах клітин ми розцінили як початок апоптозу. Крім того, на 7-му добу у (0,02±0,0005) % клітин мали місце явища глибчастого розпаду, каріопікнозу та лізису ядер, що ми розцінили як ознаки некрозу клітин. У значній частині таких кардіоміоцитів зміни ядра супроводжувалися набуханням, вираженою еозинофільною гомогенізацією їх саркоплазми.

У той же час, окремі кардіоміоцити мали значно просвітлену на всій площі зрізів гомогенізовану саркоплазму - ознаки міоцитолізу. Ми зустрічали також поодинокі кардіоміоцити із значним послабленням тинкторіальних властивостей у центральній частині м'язового волокна і збереженням забарвлення саркоплазми у периферичних її зонах. Ядра таких клітин мали неправильно овальну форму. Зазначені зміни спостерігали у м'язових волокнах, які були розташовані безпосередньо під ендокардом, або поблизу його. На будь-якому терміні експерименту ми визначали поодинокі (або згуртовані) хвилеподібно змінені м'язові волокна. На 7-му добу у міокарді ми виявляли поодинокі дрібні вогнища з виразною вакуолізацією (балонною дистрофією) кардіоміоцитів. Будь-яка клітинна реакція на ушкоджені міоцити була відсутня.

У той же час, вже на 3-ю добу у стромі міокарда лівого шлуночка та базальній пластинці ендокарду ми зустрічали дрібні малочисельні лімфо-гістіоцитарні інфільтрати з невеликим числом активних фібробластів. На 7-му добу запальна клітинна інфільтрація була більш вираженою, ми визначали наявність поодиноких активних фібробластів, зокрема в субендокардіальній зоні (рис. 3.18).

Дані гістологічного дослідження свідчать про наявність значних дистрофічних (а, особливо на 7-му добу, також некротичних) змін спеціалізованих функціональних клітин міокарда лівого шлуночка, порушення його живлення внаслідок ушкодження судин гемомікроциркуляторного русла у експериментальних тварин при опіковій травмі при застосуванні фізіологічного 0,9 % розчину NaCl.

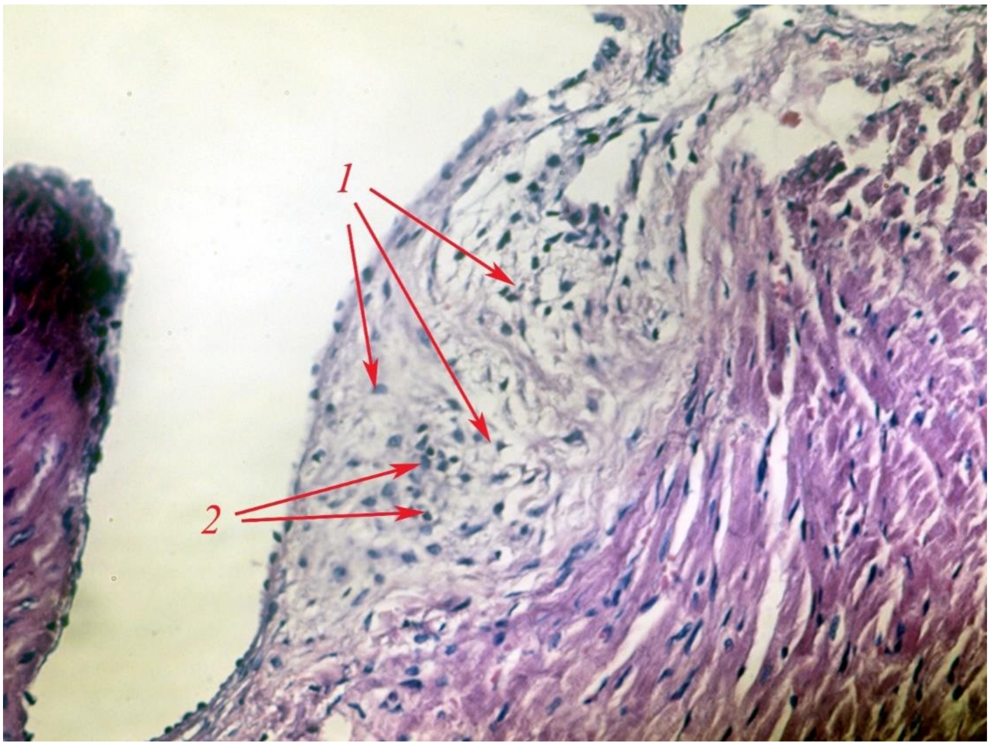


Рис. 3.18. Ендокард щура з опіковою травмою на 3 добу після введення фізіологічного розчину NaCl 0,9 %. 1 — активні фібробласти, 2 - вогнищеві лімфо-плазмоцитарні інфільтрати. Забарвлення гематоксиліном та еозином. х 400.

У шостій групі тварин загальний вигляд щурів теж відрізнявся від груп порівняння зменшеною активністю. На неушкоджених ділянках колір покриву був білим, зміни щільності його ми не відмічали. Шкіра під ним була без патологічних змін, здорова. Рана була червоного кольору, без сполучнотканинних нашарувань у першу добу, на третю та сьому добу – виповнена спочатку незрілою (3-я доба) грануляційною тканиною, подекуди – зі струпом. Шкіра навколо рани мала рожеве забарвлення, на 3 добу – з коричневим забарвленням, на сьому – слабко рожеве, по краю – коричневе (рис. 3.19).

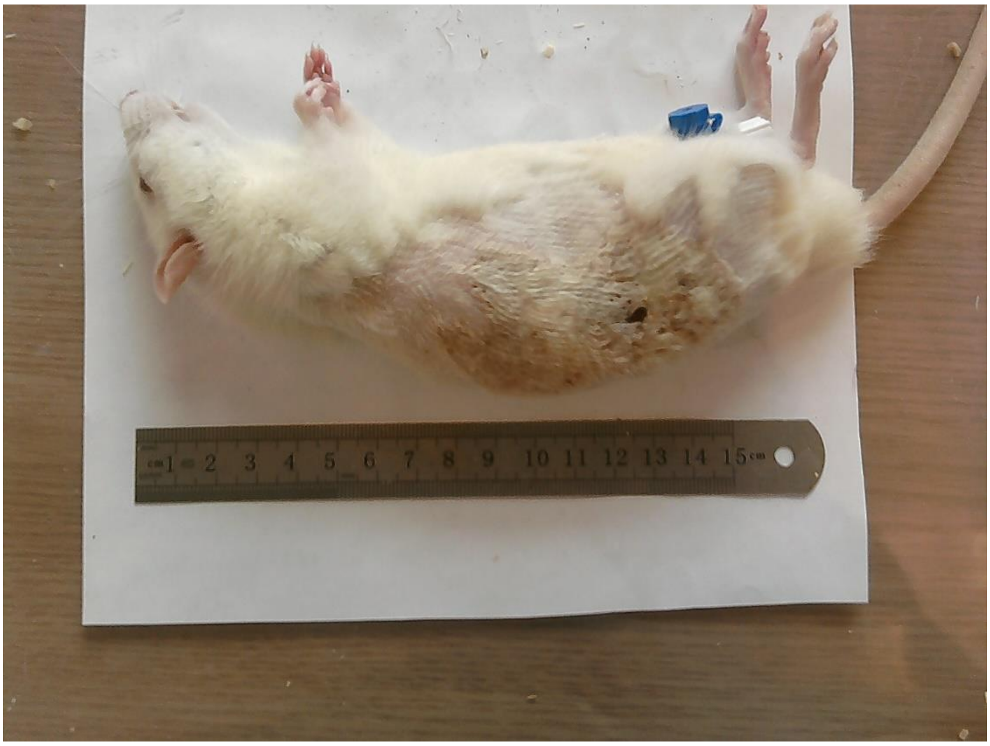


Рис. 3.19. Моделювання термічної травми на фоні введення розчину лактопротеїну з сорбітолом. Щур на 7 добу експерименту.

І у цій групі щурі не відмовлялися від їжі та питва. Але загальна маса щурів, у середньому, дорівнювала: на першу добу (159,5±3,5) г, на третю добу (163,1±4,1) г, на сьому добу (157,5±3,2) г.

Маса серця (рис. 3.20) складала, у середньому: на першу добу (0,630±0,054) г, на третю добу (0,656±0,060) г, на сьому добу (0,686±0,058) г.

Об'єм серця щурів, у середньому, дорівнював: на першу добу – (0,550±0,050) мл, (0,717±0,063) мл - на третю добу, (0,725±0,067) мл – на сьому добу.

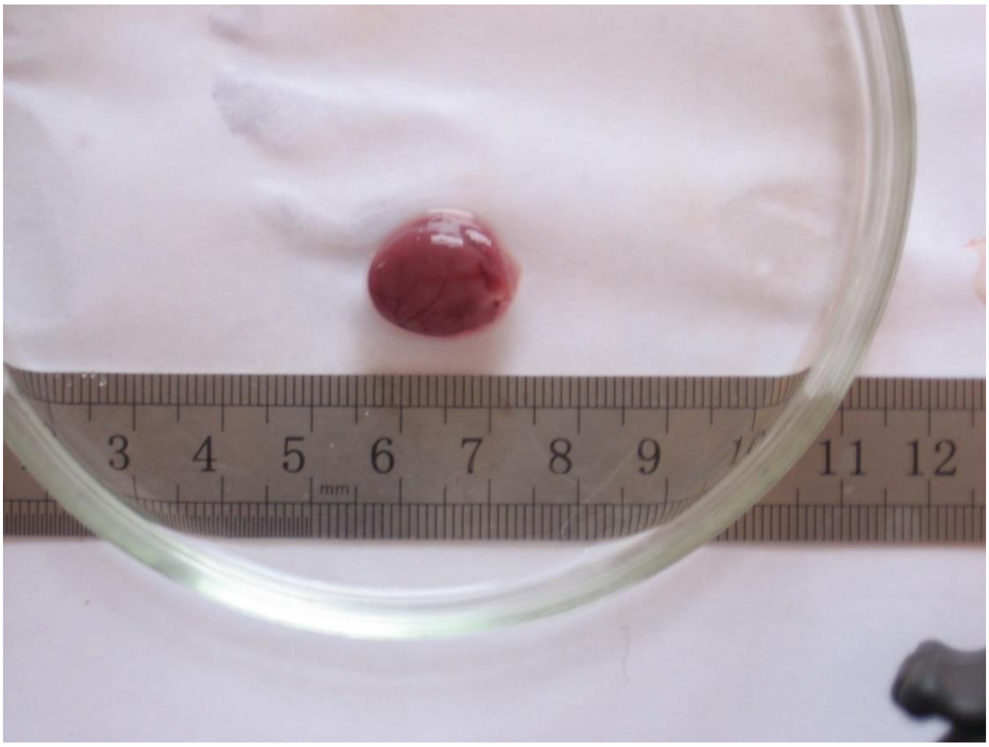


Рис. 3.20. Серце щура, якому проводили інфузію лактопротеїну з сорбітолом, через 7 діб після опіку шкіри.

У цій групі тварин з опіковою травмою застосовували вливання лактопротеїну з сорбітолом. При мікроскопії товщина кардіоміоцитів, у середньому, склала: на першу добу (14,1±0,6) мкм, на третю – (16,2±0,8) мкм, на сьому (16,0±0,8) мкм, середня площа їх поперечного перерізу – (160,8±8,0) мкм^2, (210,9±10,1) мкм^2, (202,3±10,1) мкм^2, відповідно. Площа поперечного перерізу ядер, у середньому, складала: на першу добу (37,0±1,3) мкм^2, на другу – (40,0±1,6) мкм^2, на сьому – (44,2±1,1) мкм^2. Пікнотично змінені ядра, глибчастий розпад міофібрил практично ми не зустрічали. На сьому добу експерименту у 0,9 % збережених кардіоміоцитів виявлено пристінкове (переважно) і/або центральне розташування конденсованого ядерного хроматину у вигляді оптично щільних грудочок. Самі ядра, в основному, мали правильну округло-овальну форму. Фрагментації м'язових волокон на всій площі зрізів ми не відзначали. У той же час з боку міокарда зберігалися, як і у попередній групі експериментальних тварин, ознаки набухання у частині кардіоміоцитів, посилення еозинофілії їх саркоплазми. Ми відзначали ділянки міокарда, де поперечна посмугованість м'язових клітин була нечіткою, а подекуди - взагалі не візуалізувалася. Зберігалися ознаки контрактурного пошкодження у поодиноких м'язових волокнах, визначалися м'язові пучки та поодинокі хвилеподібно змінені кардіоміоцити (рис. 3.21).

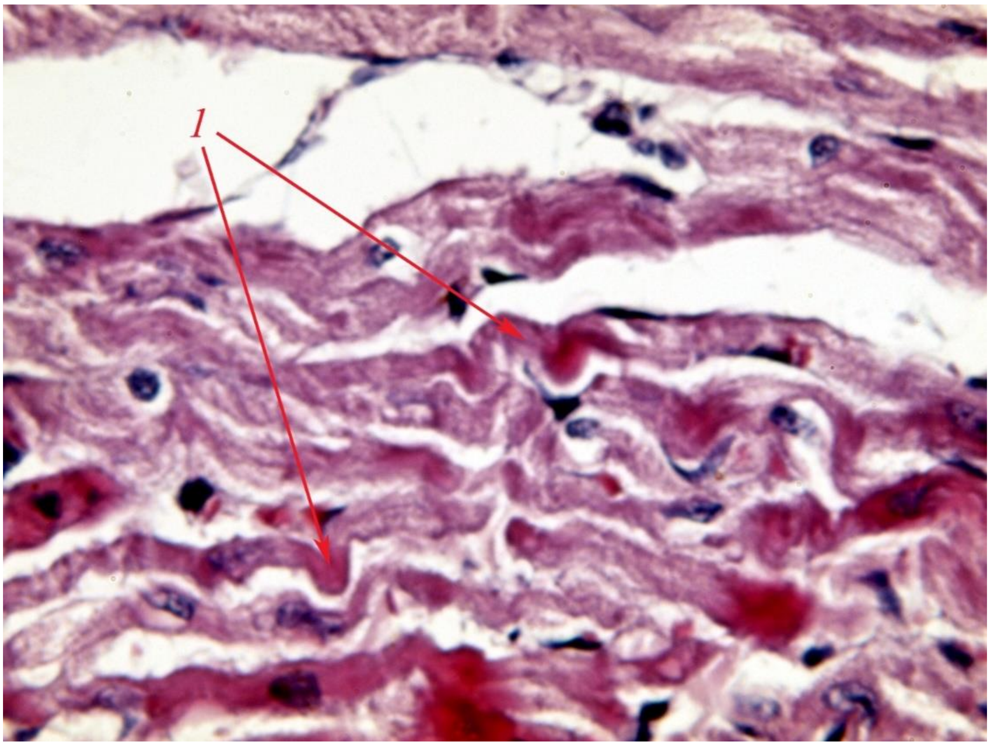


Рис. 3.21. Міокард щура з опіковою травмою після введення лактопротеїну з сорбітолом, 7-ма доба. 1 - хвилеподібно покручені м'язові волокна. Забарвлення гематоксиліном та еозином. х 1000.

Ширина зони перимізію та ендомізію складала, у середньому: (37,7±1,6) мкм та (9,6±0,4) мкм, відповідно, у першу добу, (38,2±1,8) мкм та (14,3±0,6) мкм, відповідно, на третю добу, (36,6±1,5) мкм та (13,3±0,5) мкм, відповідно, на сьому добу. Такі морфометричні параметри свідчили про те, що набряк фіброзної тканини строми міокарда зберігався, але був менш виражений, ніж у попередній групі, в якій щурам вводили фізіологічний розчин.

На 3-ю добу у венулах і капілярах ми спостерігали ознаки гіперемії, а також стазу, при одночасному відносному спазмі та малокрів'ї артеріол. Вогнищеві крововиливи ми не спостерігали, хоча відмітили дистонію, переважно венозної ланки, судин гемомікроциркуляторного русла з поодинокими еритроцитарними екстравазатами. Індекс Керногана для артеріол складав: на першу добу експерименту (0,22±0,004), на третю — (0,28±0,003), на сьому — (0,24±0,003), для венул — (0,19±0,0022), (0,16±0,002) та (0,21±0,0025), відповідно. Ендотелій судин та ендокард шлуночка в усі строки мав сплощений вигляд, тільки подекуди в артеріолах на 3-ю добу ми спостерігали стовпчасте розташування ендотелію.

На 7-му добу у сполучній тканині інтерстицію міокарда ми спостерігали дрібно-вогнищеву, в основному периваскулярну, інфільтрацію малочисельними гістіоцитарними елементами, плазматичними клітинами і лімфоцитами (рис. 3.22).

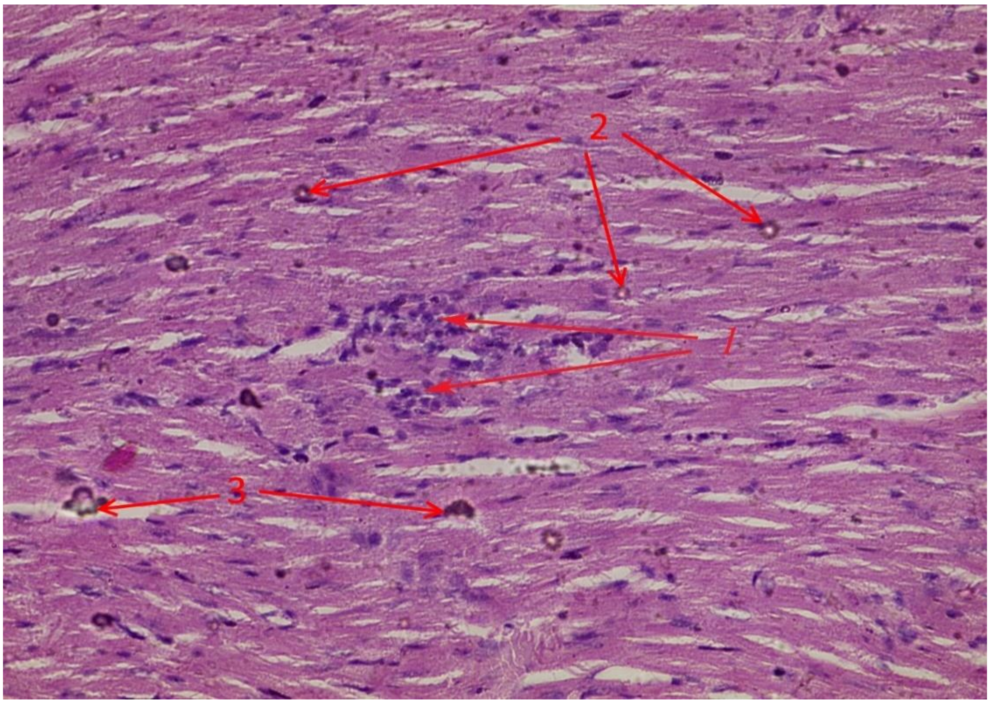


Рис. 3.22. Міокард щура з опіковою травмою після введення лактопротеїну з сорбітолом, 7-ма доба. 1 - вогнищеві лімфо-гістіоцитарні елементи; 2 - артеріоли зі стовщеною стінкою; 3 - венули з розширеним просвітом. Забарвлення гематоксиліном та еозином. х 400.

Вище зазначені морфологічні зміни у міокарді ми спостерігали по всій площі зрізів, але частіше у тих зонах, які були розташовані субендокардіально.

Таким чином, дані гістологічного дослідження міокарда щурів з опіковою травмою після проведення терапії лактопротеїном з сорбітолом свідчать про наявність ознак ушкодження кардіоміоцитів, порушення мікроциркуляції міокарда лівого шлуночка, як і у випадку застосування фізіологічного 0,9 % розчину NaCl (рис. 3.23). Проте, на відміну від попередньої групи, ушкодження кардіоміоцитів були обмежені лише їх контрактурними змінами та дистрофією. Некрозу клітин ми не спостерігали. Також ми не спостерігали значних стійких порушень кровообігу, таких як діапедезні крововиливи, сладж-феномену еритроцитів. Незважаючи на те, що виразність гістологічних змін міокарда та мікросудин були меншими протягом експерименту, вони зберігалися до його завершення.

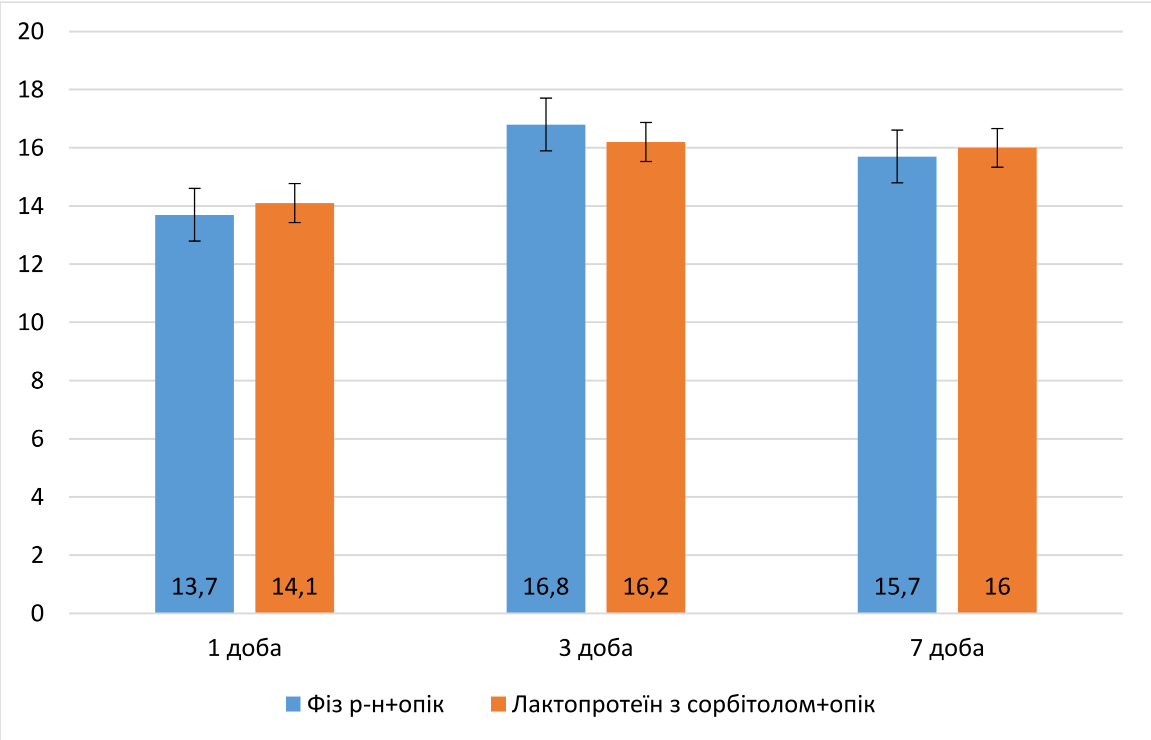


Рис. 3.23. Товщина кардіоміоцитів у щурів після опіку шкіри і застосуванні 0,9 % розчину NaCl та лактопротеїну з сорбітолом на 1, 3 та 7 добу (мкм).

У сьомій групі тварин загальний вигляд щурів незначно відрізнявся від груп порівняння зменшеною активністю. Покрив на неушкоджених ділянках був білим, без зміни щільності. Шкіра під ним була без патологічних змін. У ділянці опіку рани були червоного кольору, вкриті незначним фібринозним нашаруванням у третю та на сьому добу - виповнені грануляційною тканиною, подекуди – зі струпом, у ділянці прикладання другої (задньої) пластинки подекуди із відновленням покриву. Шкіра навколо рани мала рожеве забарвлення, на 3 добу – з коричневим забарвленням, на сьому – слабко рожеве, по краю – коричневе (рис. 3.24).

Рис. 3.24. Моделювання термічної травми на фоні введення HAES-LX-5 %. Щур на 7 добу експерименту.

Щурі активно споживали їжі та питво. Але дещо втрачали вагу, загальна маса щурів, у середньому, дорівнювала: на першу добу (156,8±2,1) г, на третю добу (160,5±3,5) г, на сьому добу (163,8±4,1) г (табл. 3.1; рис. 3.25).

Таблиця 3.1

Маса щурів без опікової травми, і у ранній період після опіку шкіри та його корекції колоїдно-гіперосмолярними розчинами (г).

Доба	Контрольна група	Фіз р-н БО	Лактопротеїн з сорбітолом БО	HAES-LX-5 % БО	Фіз р-н + опік	Лактопротеїн з сорбітолом + опік	HAES-LX-5% +опік
1	165,2± 4,2	164,8± 3,6	164,5± 3,8	163,3± 4,2	151,0± 4,1#,*	159,5± 3,5**	156,8± 2,1**
3	176,4±4,2	172,0± 4,3	174,3± 4,2	170,3± 5,8	153,6± 3,8#,*	163,1± 4,1*,**	160,5± 3,5#,*
7	191,5± 3,9	181,6± 4,9	186,8± 4,2	179,8± 4,4	154,6± 3,0#,*	164,6± 3,2#,*,**	163,8± 4,1#,*,**

Примітки: тут і в подальшому:

1. p – достовірність різниці значень відповідних показників;
2. # – p<0,05 порівняно з показниками контрольної групи;
3. * – p<0,05 порівняно з показниками групи 0,9 % NaCl без опіку шкіри;
4. ** – p<0,05 порівняно з показниками групи 0,9 % розчин NaCl + опік.

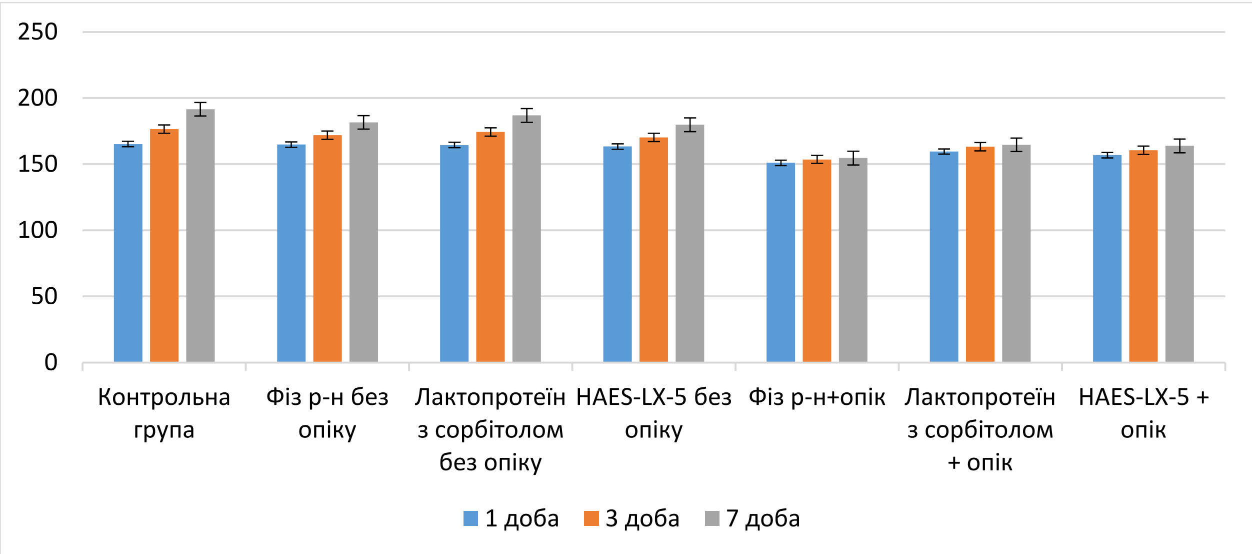


Рис. 3.25. Зміна маси щурів без опікової травми, і у ранній період після опіку шкіри і введенні фізіологічного розчину NaCl 0,9 % та колоїдно-гіперосмолярних розчинів (г).

Маса серця (рис. 3.26) була дещо меншою ніж у попередній групі і складала, у середньому: на першу добу (0,585±0,054) г, на третю добу

(0,645±0,059) г, на сьому добу (0,605±0,052) г (табл. 3.2; рис. 3.27).

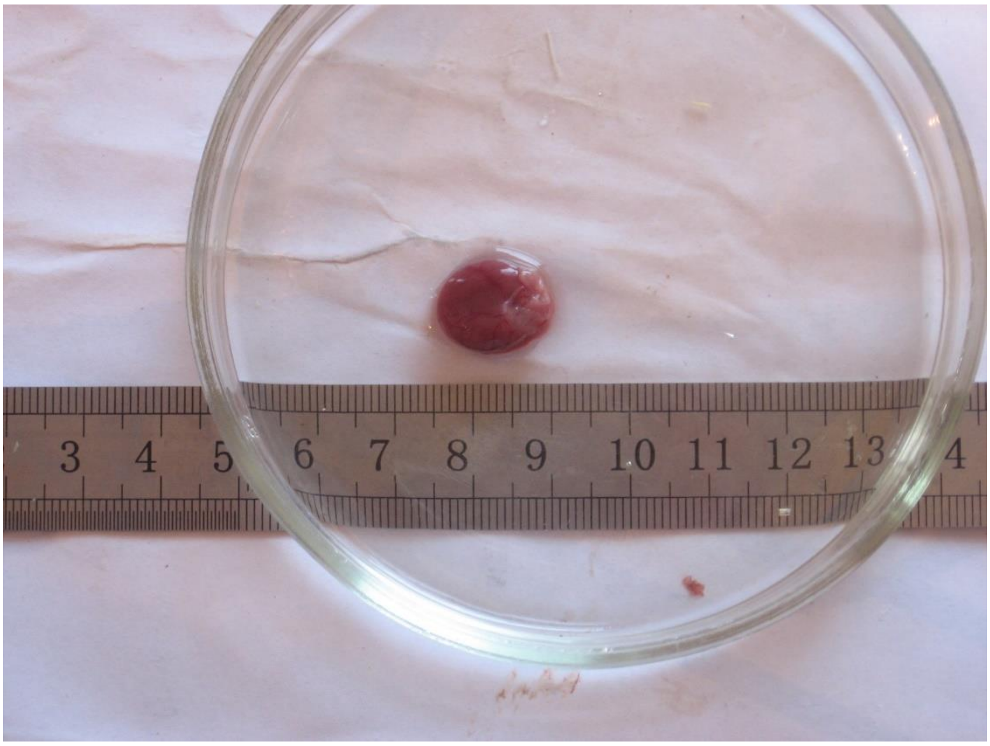


Рис. 3.26. Серце щура, якому проводили інфузію HAES-LX-5 %, через 7 діб після опіку шкіри.

Таблиця 3.2

Маса серця у щурів без опікової травми, і у ранній період після опіку шкіри та його корекції колоїдно-гіперосмолярними розчинами (г)

Доба	Контрольна група	Фіз р-н БО	ЛС БО	HAES-LX-5 % БО	Фіз р-н + опік	ЛС + опік	HAES-LX-5% +опік
1	0,662± 0,061	0,641± 0,050	0,608± 0,054	0,581± 0,048	0,560± 0,043*	0,630± 0,054**	0,585± 0,054
3	0,680± 0,062	0,657± 0,046	0,640± 0,050	0,598± 0,052	0,621± 0,054	0,656± 0,060	0,645± 0,059
7	0,711± 0,067	0,688± 0,034	0,648± 0,048	0,578± 0,052$^{\#,}$*	0,558± 0,051$^{\#,}$*	0,686± 0,058**	0,605± 0,052$^{\#}$

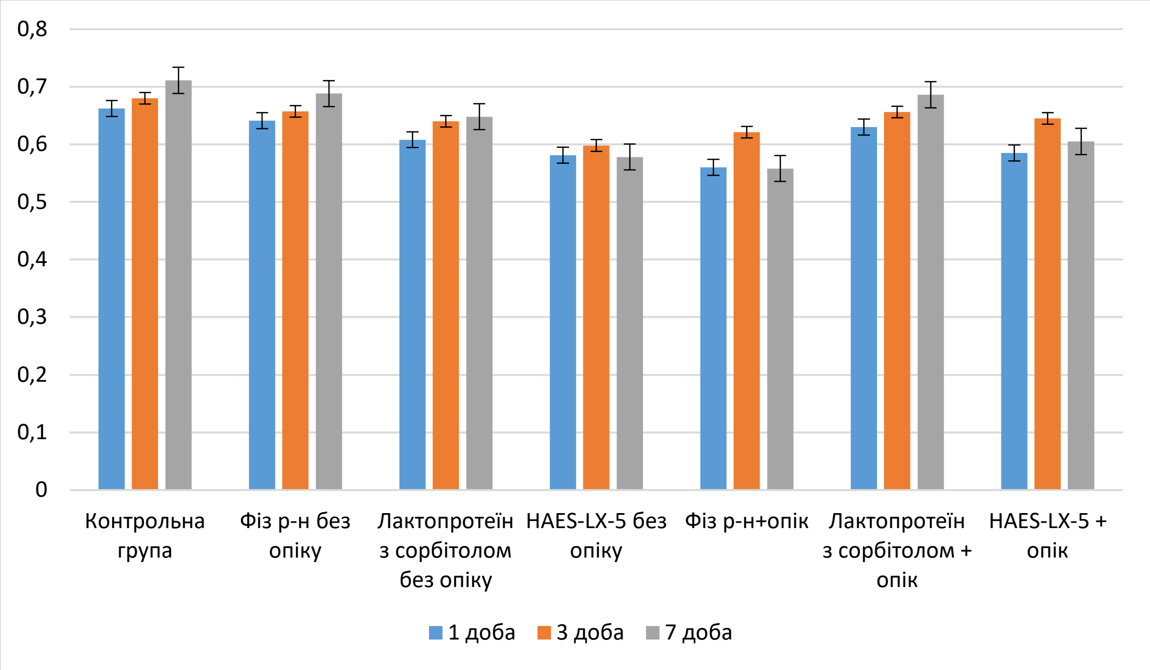


Рис. 3.27. Зміна маси серця щурів без опікової травми, і у ранній період після опіку шкіри і введенні фізіологічного розчину NaCl 0,9 % та колоїдно-гіперосмолярних розчинів (г).

Об'єм серця щурів був дещо нижчим ніж у попередніх групах і, у середньому, дорівнював: на першу добу – (0,625±0,043) мл, (0,658±0,053) мл - на третю добу, (0,575±0,029) мл - на сьому добу (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Об'єм серця у щурів без опікової травми, і у ранній період після опіку шкіри та його корекції колоїдно-гіперосмолярними розчинами (ml)

Доба	Контрольна група	Фіз р-н БО	ЛС БО	HAES БО	Фіз р-н + опік	ЛС + опік	HAES + опік
1	0,620± 0,056	0,717± 0,063	0,608± 0,046	0,641± 0,039	0,625± 0,042	0,550± 0,050$^{\#,*,**}$	0,625± 0,043
3	0,670± 0,060	0,730± 0,032	0,600± 0,051	0,667± 0,047	0,675± 0,037	0,717± 0,063$^{\#,**}$	0,658± 0,053
7	0,758± 0,078	0,752± 0,053	0,650± 0,056	0,583± 0,043$^{\#,*}$	0,600± 0,039$^{\#,*}$	0,725± 0,067**	0,575± 0,029$^{\#,*,**}$

На тлі застосування розчину HAES-LX-5 % у перші три доби мали місце структурні зміни міокарда на світлооптичному рівні, як кардіоміоцитів так і стромальних елементів. Діаметр кардіоміоцитів, у середньому, дорівнював: на першу добу (14,2±0,5) мкм, на третю — (17,2±0,6) мкм, площа поперечного їх перетину складала (158,7±6,3) мкм^2 та (230,7±9,7) мкм^2, відповідно. В основному м'язові волокна мали звичайний вигляд та забарвлення. Фрагментації кардіоміоцитів на всій площі зрізів ми не спостерігали, проте подекуди зустрічали поодинокі хвилеподібні волокна. У всіх полях зору поперечна посмугованість кардіоміоцитів чітко візуалізувалася, на відміну від поздовжньої, яка не завжди розрізнялася. У субендокардіальній зоні міокарда протягом перших 3-х діб ми знаходили поодинокі кардіоміоцити з набуханням, гомогенізацією та еозинофілією цитоплазми (рис. 3.28).

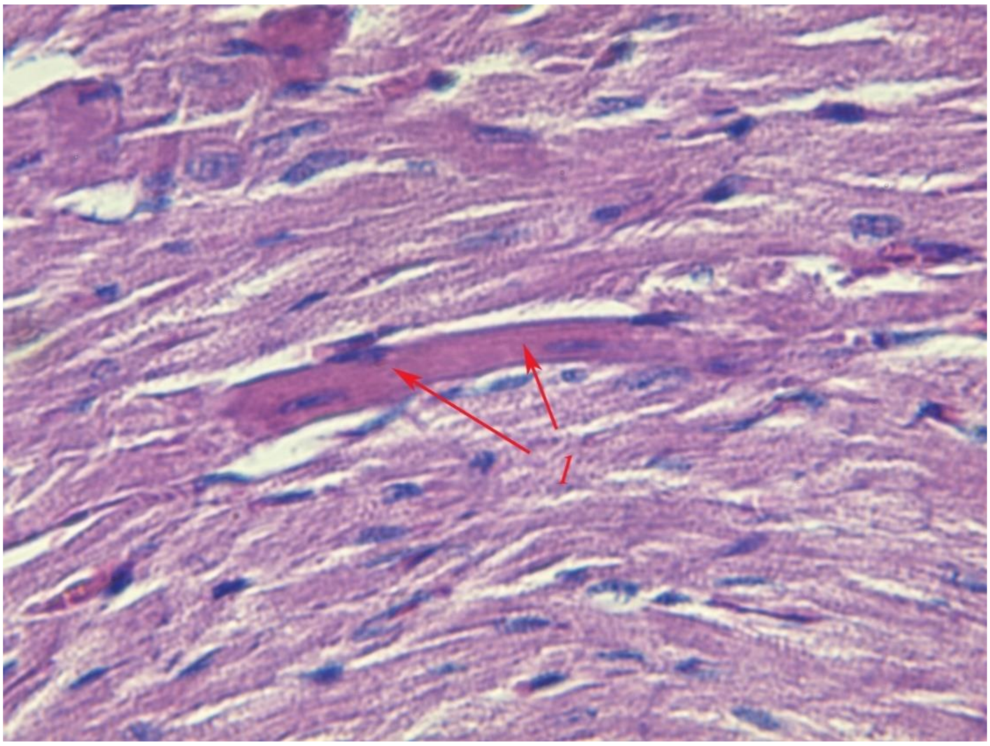


Рис. 3.28. Міокард щура з опіковою травмою після застосування HAES-LX-5 %, 3-я доба. 1- кардіоміоцит з гомогенізованою саркоплазмою. Забарвлення гематоксиліном та еозином. x 1000.

Площа поперечного перерізу ядер склала: на першу добу (35,3±1,7) мкм^2, на третю — (38,4±1,8) мкм^2. Конденсація хроматину по периферії оболонки ядра на третю добу була виявлена менш, ніж у 0,03 % ядер.

Ширина зони перимізію складала, у середньому: на першу добу (35,7±1,6) мкм, на третю — (39,6±1,4) мкм, ендомізія — (10,2±0,5) мкм та (13,8±0,6) мкм, відповідно. Тобто, стромальний і клітинний набряк зберігався, але був помірним. Морфометричні показники їх достовірно не різнилися із попередньою групою.

З боку судин гемомікроциркуляторного русла на 1-шу та 3-ю добу експерименту ми реєстрували помірну венулярно-капілярну гіперемію, переважно у субендокардіальній зоні. Індекс Керногана для артеріол складав: на першу добу експерименту (0,19±0,0076), на третю — (0,17±0,0069), для венул — (0,18±0,0034) та (0,17±0,003), відповідно. Крововиливів та сладж-феномену нами не було відмічено (рис. 3.29).

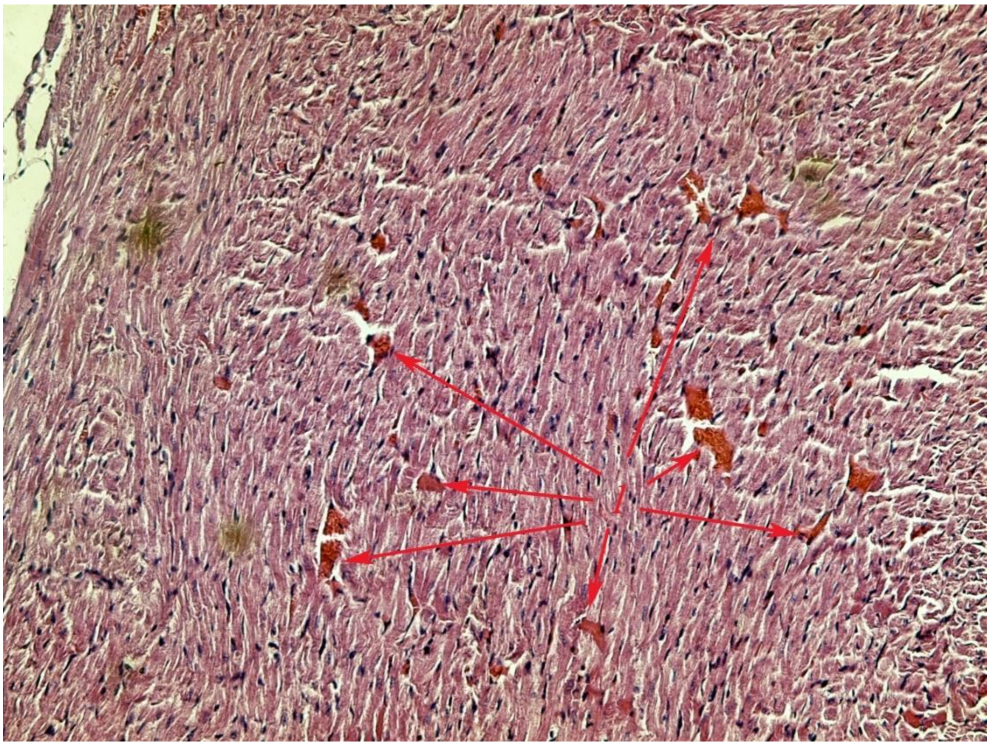


Рис. 3.29. Міокард щура з опіковою травмою після застосування HAES-LX-5 %, 3-а доба. 1 - помірне венулярно-капілярне повнокров’я. Забарвлення гематоксиліном та еозином. х 200.

Незначна запальна клітинна інфільтрація строми спостерігалася на третю добу і була представлена поодинокими розсіяними гістіоцитами та лімфоїдними елементами.

На тлі застосування препарату HAES-LX-5 % на сьому добу експерименту товщина кардіоміоцитів, у середньому, дорівнювала: (13,8±0,6) мкм, площа поперечного їх перетину — (117,5±5,4) мкм^2. Самі клітини мали звичайну будову та властивості гістологічного забарвлення. Набухання поодиноких кардіоміоцитів з еозинофілією цитоплазми зрідка виявлялися лише у субендокардіальних відділах. У переважній же більшості м'язових волокон ми чітко простежували поперечну посмугованість, ядра кардіоміоцитів мали правильну округло-овальну форму, площа їх поперечного перерізу, у середньому, дорівнювала (30,2±1,3) мкм^2. Конденсація хроматину виявлена менш, ніж у 0,02 % ядер і мала пристінкове розташування.

Ширина зони перимізію складала, у середньому, (28,5±0,9) мкм, ендомізію – (5,8±0,2) мкм, і була близькою до показників у групі щурів без опікової травми. Тобто були відсутні достовірні морфометричні ознаки стромального набряку. З боку міокардіальних судин гемомікроциркуляторного русла мало місце помірне, відносно рівномірне, їх кровонаповнення, без ознак дистонії стінки та виходу клітинних елементів крові (еритро- та лейкопедезу). Запальну клітинну інфільтрацію строми ми спостерігали лише у 3-х тварин, у вигляді малочисельних скупчень та поодиноких лімфо-гістіоцитарних елементів (рис. 3.30).

Індекс Керногана при цьому складав: для артеріол (0,19±0,0038), венул — (0,19±0,0041).

Таким чином, за даними мікроскопічного дослідження міокарда щурів з опіковою травмою, яким застосовували HAES-LX-5 %, у перші три доби експерименту мали місце слабко виражені ознаки ушкодження кардіоміоцитів у вигляді їх дистрофії та набухання поодиноких волокон, набряку та розсіяної лімфо-гістіоцитарної інфільтрації строми з переважанням макрофагів, порушення кровообігу у вигляді венулярно-капілярного повнокрів'я. Проте, вже на сьому добу ми спостерігали практично повне відновлення структурних елементів міокарда лівого шлуночка та його кровопостачання.

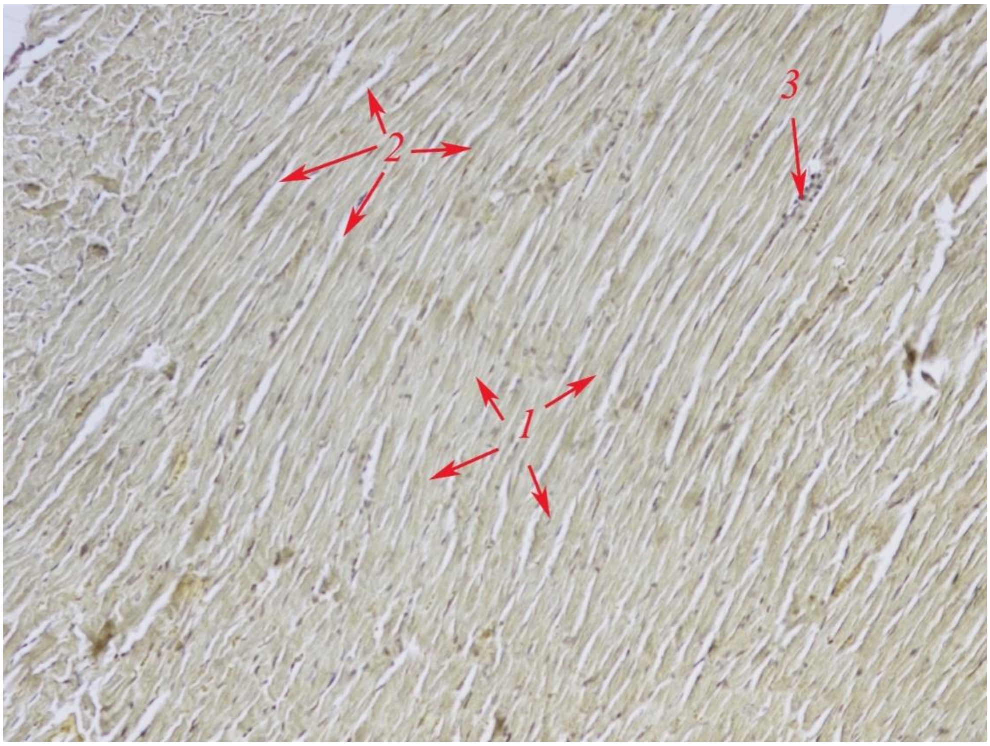


Рис. 3.30. Міокард щура з опіковою травмою після застосування HAES-LX-5 %, 7-ма доба. 1 - кардіоміоцити з виразною поперечною посмугованістю; 2 — ендомізій, 3 — незначна інфільтрація малими лімфоцитами. Забарвлення пікрофуксином за Ван-Гізон. х 200.

У цілому, аналіз мікроскопічних змін у міокарді на світлооптичному рівні показав, що у всіх тварин після нанесення опікової травми відбувалося пошкодження кардіоміоцитів. Але переважали порушення кровопостачання міокарда лівого шлуночка на рівні судин гемомікроциркуляторного русла, насамперед, - венулярно-капілярне повнокрів'я. У той же час, виявлені патологічні зміни мали різний ступінь виразності і поширеності у залежності від застосованого для корекції стану фармакологічного засобу. Найбільш виражені морфологічні зміни ми спостерігали у міокарді тварин з опіковою травмою після введення 0,9 % розчину NaCl, що підтверджувалося морфометричними даними (рис. 3.31, рис. 3.32, рис. 3.33).

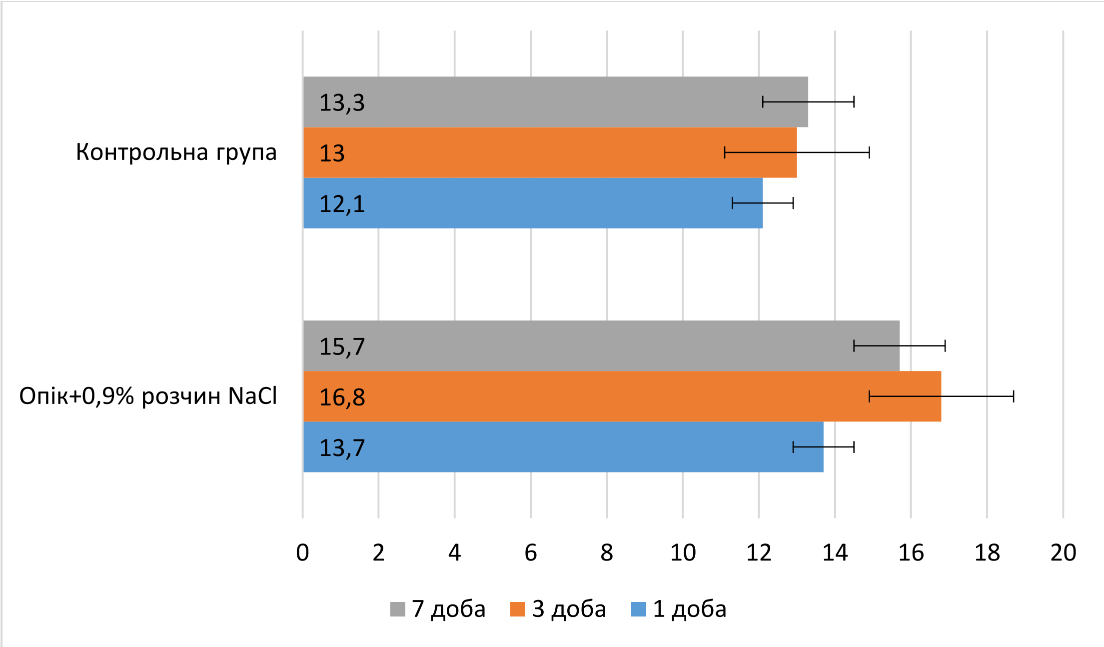


Рис. 3.31. Зміна діаметру кардіоміоцитів за умов опікової травми та інфузії 0,9 % розчину NaCl у порівнянні з міокардом контрольної групи (мкм).

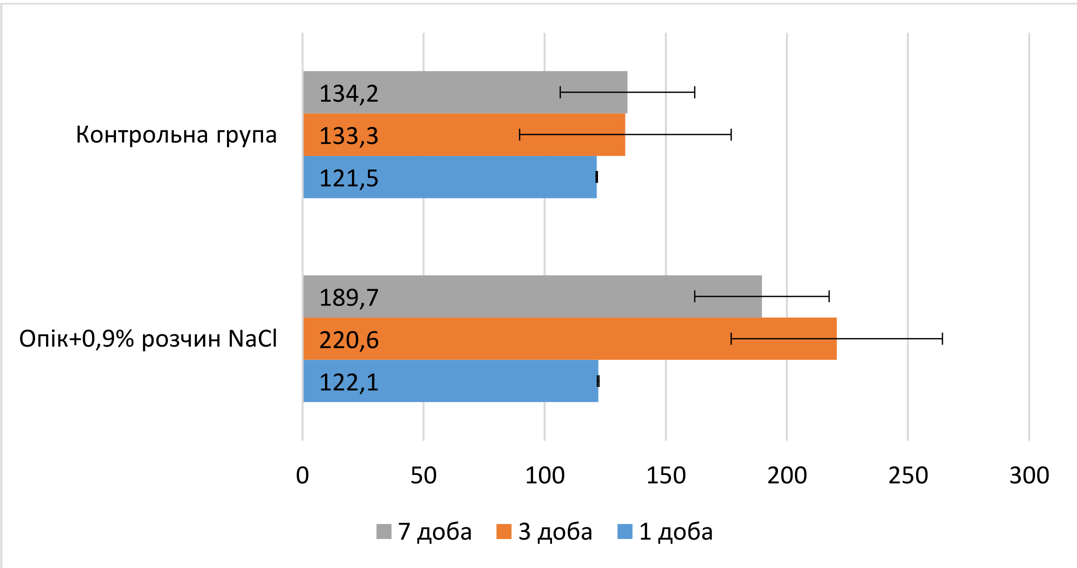


Рис. 3.32. Зміна площі поперечного перетину кардіоміоцитів за умов опікової травми та інфузії 0,9 % розчину NaCl у порівнянні з міокардом контрольної групи (мкм^2).

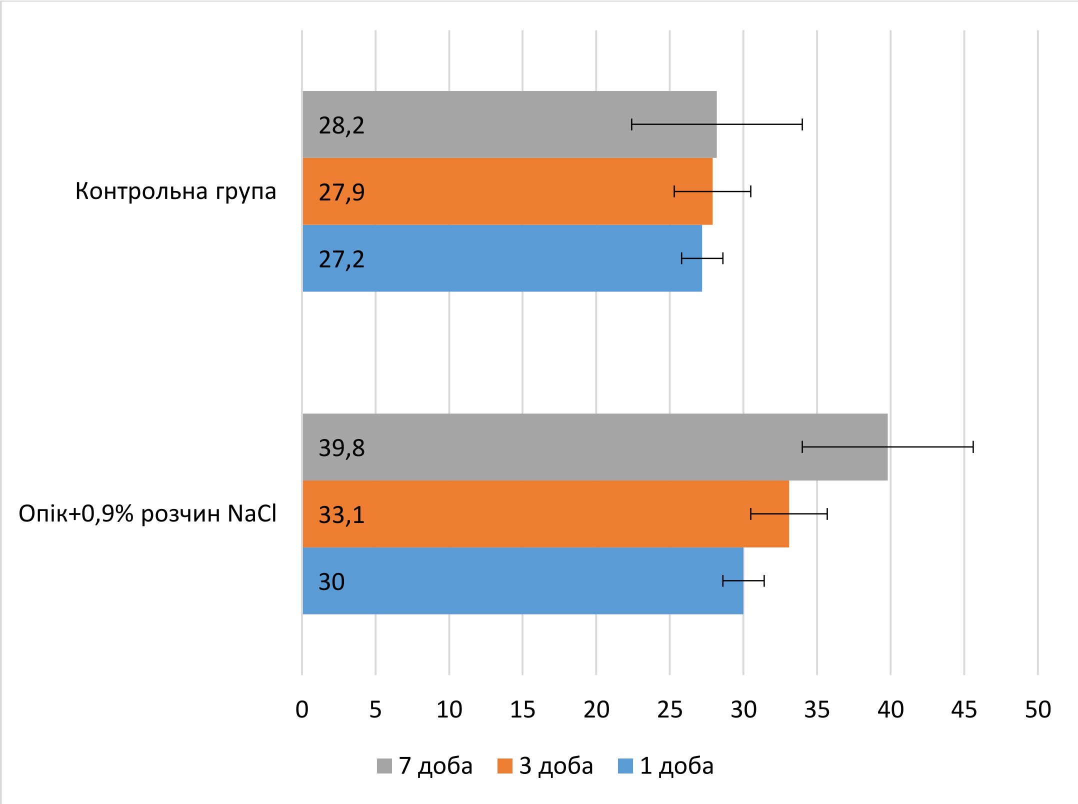
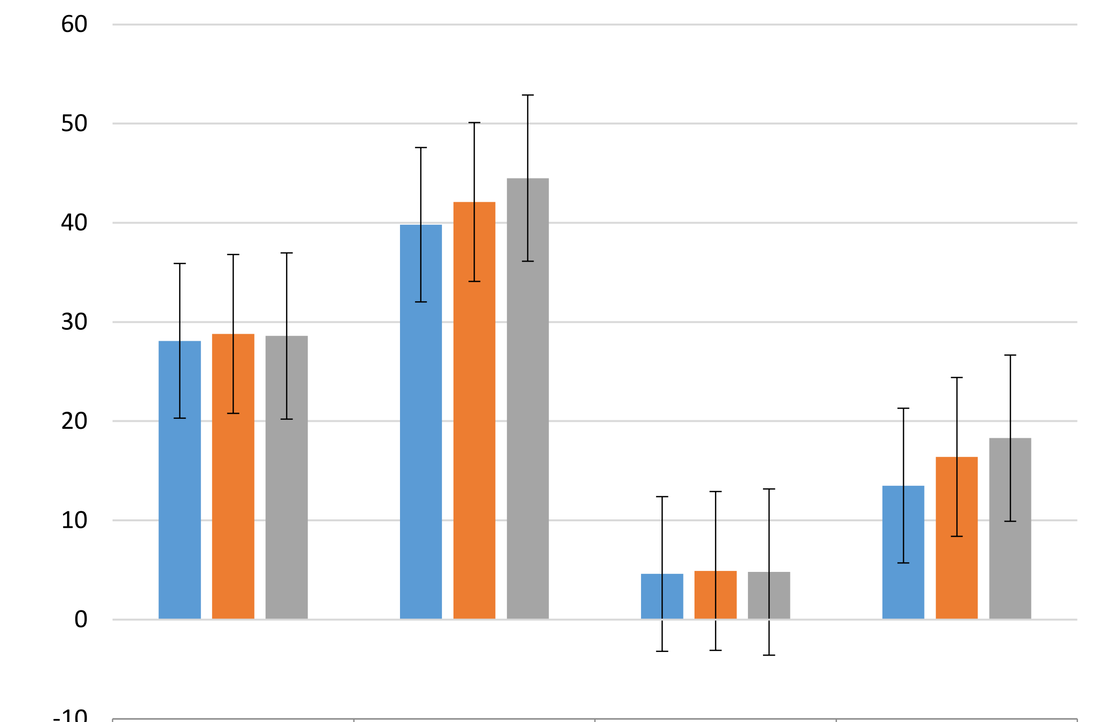


Рис. 3.33. Зміна площі поперечного перетину ядер кардіоміоцитів за умов опікової травми та інфузії 0,9 % розчину NaCl у порівнянні з міокардом контрольної групи (мкм^2).

Розширення зони пери- і ендомізію складало (39,8±2,0) мкм та (13,5±0,6) мкм у порівнянні з даними щурів без опікової травми (29,5±1,2) мкм і (4,9±0,2) мкм відповідно, ($p<0{,}001$). Ми зустрічали ділянки міокарда з вираженою дистрофією, набряком, некрозом поодиноких кардіоміоцитів, утворенням (у відповідь на альтерацію) невеликих вогнищ продуктивного запалення, що містили головним чином макрофаги та лімфоцити. Характер запалення свідчить, що на 7 добу після застосування 0,9 % розчину NaCl, у міокарді щурів ще не закінчилося ремоделювання пошкоджених ділянок міокарда. Застосування комбінованих гіперосмолярних розчинів зменшило ступінь і поширеність структурних змін у міокарді та судинах його мікроциркуляторного русла, викликаних експериментальною опіковою травмою (рис. 3.34).



	Ширина зони перимізію, контрольна група	Ширина зони перимізію, опік+0,9% NaCl	Ширина зони ендомізію, контрольна група	Ширина зони ендомізію, опік+0,9% NaCl
1 доба	28,1	39,8	4,6	13,5
3 доба	28,8	42,1	4,9	16,4
7 доба	28,6	44,5	4,8	18,3

Рис. 3.34. Зміна ширини зони перимізію та ендомізію за умов опікової травми та інфузії 0,9 % розчину NaCl у порівнянні з міокардом контрольної групи (мкм).

При інфузії колоїдно-гіперосмолярних розчинів лактопротеїну з сорбітолом та HAES-LX-5 %, менш виражений протекторний ефект відзначався у разі застосування лактопротеїну з сорбітолом. У міокарді зберігалися ознаки набряку перимізію та ендомізію (рис. 3.35), розлади кровообігу у вигляді стазу і еритропедезу, перерозподіл крові з артеріолярної до венулярної ланки гемомікроциркуляторного русла, які були виражені на 3-ю та 7-у добу (рис. 3.36), мали місце осередки продуктивного запалення і значних дистрофічних змін кардіоміоцитів.

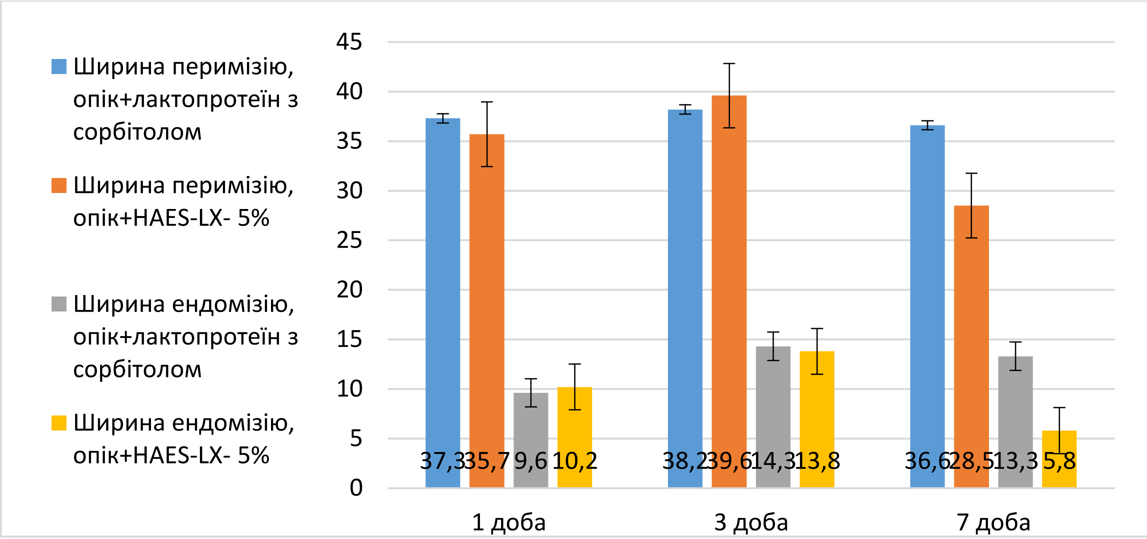


Рис. 3.35. Зміна ширини зони перимізію та ендомізію за умов опікової травми і застосування розчинів лактопротеїну з сорбітолом і HAES-LX-5 % (мкм).

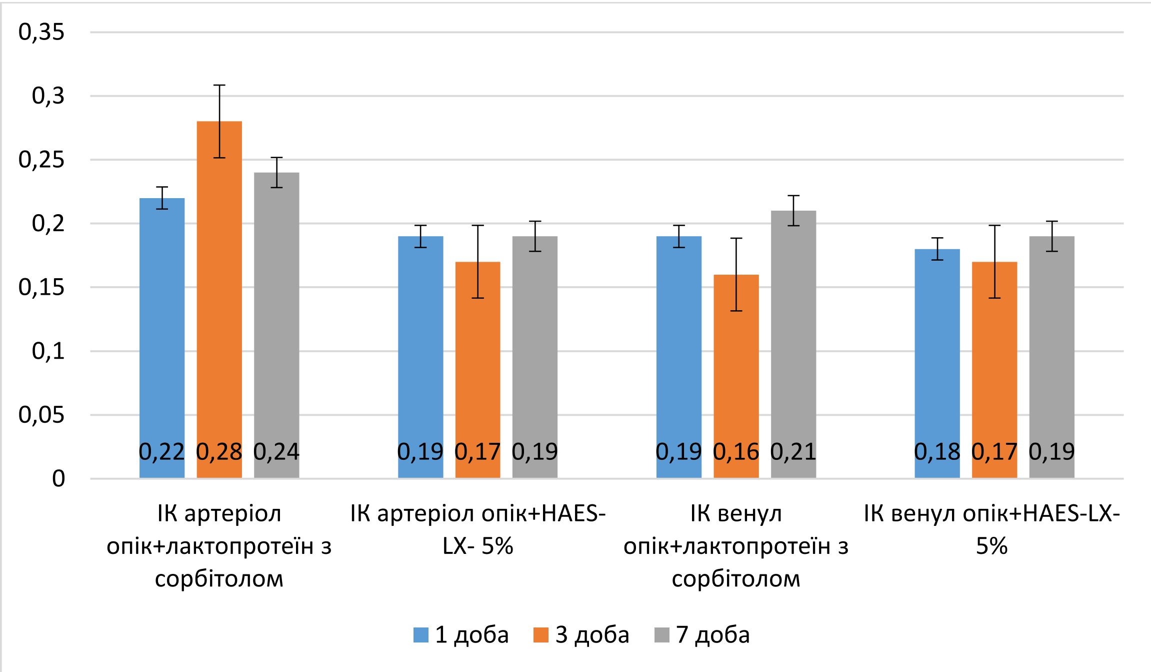


Рис. 3.36. Індекс Керногана за умов опікової травми та застосування розчинів лактопротеїну з сорбітолом і HAES-LX-5 %.

При використанні HAES-LX-5 % у перші три доби експерименту ми також виявляли поодинокі патологічно змінені кардіоміоцити, розсіяні гістіоцитарні елементи у стромі, однак розлади кровообігу і явища набряку (як стромального, так і внутрішньоклітинного) були значно меншими. Вже на 7-му добу (на завершення експерименту) у тварин, які отримували HAES-LX-5 %, зміни у міокарді мали мінімальний та мозаїчний характер, гістологічна будова міокарда лівого шлуночка була близькою до такої у групах тварин без термічного ушкодження. Ознаки запалення і виражених розладів кровообігу також були практично відсутні.

Таким чином, результати аналізу морфометричних показників міокарда показали виражений протекторний ефект застосування колоїдних гіперосмолярних розчинів протягом 7 діб після опікової травми шкіри. При чому за застосування розчину HAES-LX-5 % він був подібним до результату використання розчину лактопротеїну з сорбітолом, але більш вираженим на сьому добу експерименту (рис. 3.37).

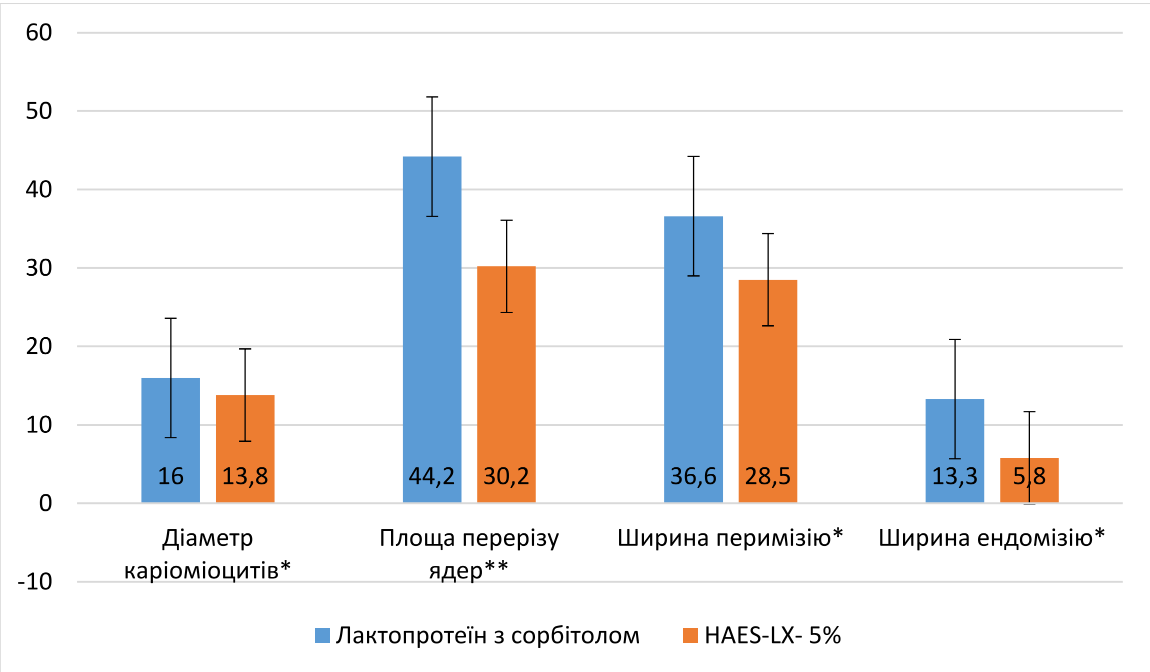


Рис. 3.37. Мікроморфометричні показники міокарда при застосуванні лактопротеїну з сорбітолом та HAES-LX-5 % через 7 діб після опікової травми шкіри. Примітка: * - мкм, ** - мкм^2.

Результати досліджень, які представлені у даному розділі дисертації опубліковані в наступних наукових роботах:

Морфологічні зміни в серці щурів після локальної гіпертермії шкіри / Л. В. Фоміна, Р. В. Радьога // Вісник проблем біології і медицини. –2011. – № 2 (2). – С. 277-279. [92].

Зміни мікрометричних показників серця і легень у статевозрілих щурів-самців після глибоких опіків шкіри / О. І. Макарова, А. О. Очеретнюк, Т. В. Поліщук, Р. В. Радьога // Матеріали наукового конгресу «IV міжнародні Пироговські читання», присвяченого 200-річчю з дня народження М.І. Пирогова. V з’їзд анатомів, гістологів, ембріологів і топографоанатомів України, 2-5 червня 2010 р., м. Вінниця. – Вінниця, 2010. – С. 88. [36].

Морфологічні зміни у міокарді щурів в умовах інфузійної корекції експериментальної опікової хвороби / Л. В. Фоміна, Р. В. Радьога // Український журнал медицини, біології та спорту. –2017. – № 5 (7). – С. 69-73. [93].

Структурні зміни міокарда щурів у ранньому періоді експериментальної опікової хвороби / Л. В. Фоміна, В. М. Андрійчук, Р. В. Радьога // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2017. – № 29. – С. 45-49. [94].

Динаміка морфологічних змін міокарда щурів в умовах експериментальної опікової хвороби / Р. В. Радьога // Науково-практична конференція «Прикладні аспекти морфології» присвячена пам’яті професорів-морфологів Терентьєва Г.В., Роменського О.Ю., Когана Б.Й., Шапаренка П.П., Жученка С.П., 21-22 вересня 2017 р., м. Вінниця. – Вінниця, 2017. – С. 133-135. [80].

Динаміка змін рівня ендогенної інтоксикації в організмі щурів протягом місяця після опіку шкіри ІІ-ІІІ 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. [33].

РОЗДІЛ 4
ЗМІНИ ПОКАЗНИКІВ КЛІТИННОГО ЦИКЛУ МІОКАРДА ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ОПІКОВІЙ ХВОРОБІ ТА В УМОВАХ ЗАСТОСУВАННЯ КРОВОЗАМІННИКІВ

4.1. Дослідження фаз клітинного циклу, фрагментації та плоїдності набору ДНК в ядрах клітин кардіоміоцитів статевозрілих щурів на тлі введення 0,9 % розчину NaCl тваринам без опіку, та з опіковою травмою

Показники клітинного циклу кардіоміоцитів в експерименті ми досліджували за допомогою методу проточної цитометрії (МПЦ). Питому вагу ядер, які перебували у різних фазах клітинного циклу (КЦ) вираховували у відсотках.

При дослідженні ДНК-гістограм ядерної суспензії клітин міокарда щура без опіку шкіри через 1 добу після застосування 0,9 % розчину NaCl (рис. 4.1), розчинів лактопротеїну з сорбітолом (рис. 4.2) або HAES-LX-5 % (рис. 4.3) ми не виявили достовірної різниці між показниками клітинного циклу та фрагментації ДНК клітин міокарда щурів.

В усіх групах більша частина клітин перебували у фазі G0G1 і G2 + M, показники фази S відрізнялись у групі з застосуванням HAES-LX-5 %, в той час, як в групах з введенням лактопротеїну з сорбітолом та 0,9 % розчину NaCl достовірних відмінностей ми не виявили, інтервал SUB-G0G1 був найвищим у групі тварин, яким проводили інфузію лактопротеїну з сорбітолом (рис. 4.4).

На третю добу експерименту показники клітинного циклу, такі як кількість клітин у фазі G0G1 і G2 + M, були практично ідентичними для піддослідних груп тварин 2 (рис. 4.5), 3 (рис. 4.6) та 4, при чому найнижчими дані показники були при використанні HAES-LX-5 %.

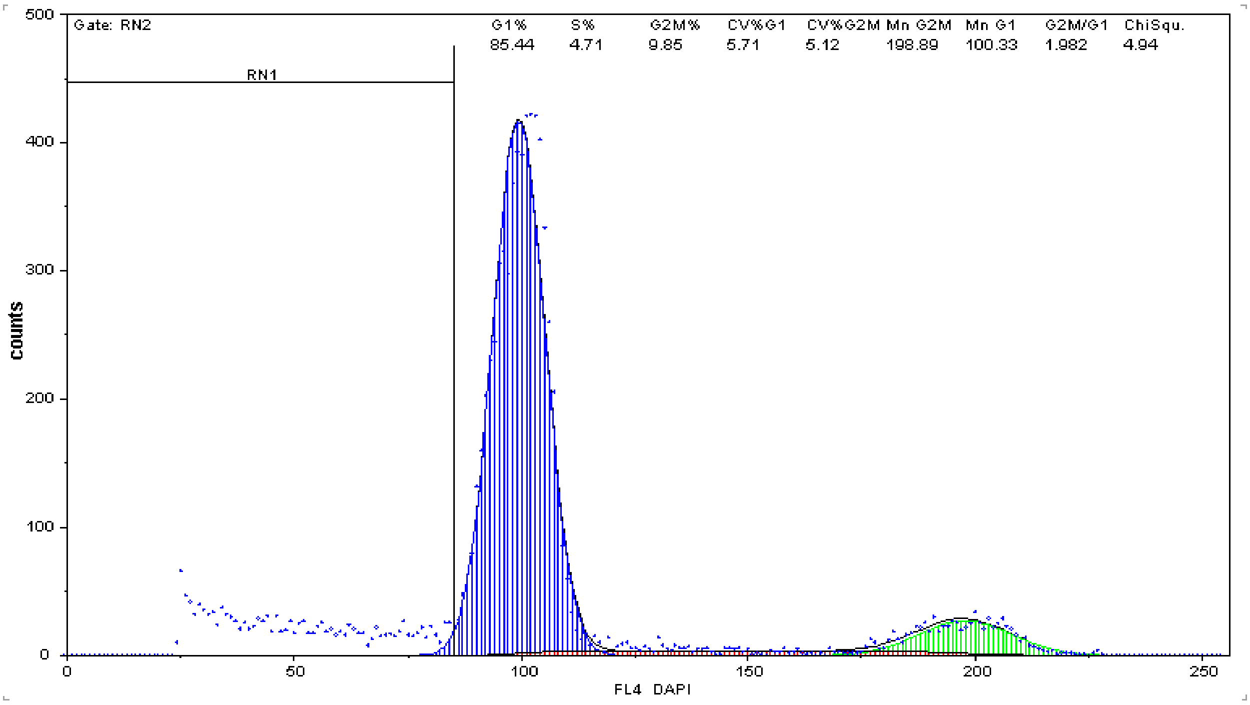


Рис. 4.1. ДНК-гістограма ядерної суспензії клітин міокарда щура без опіку шкіри через 1 добу після застосування 0,9 % розчину NaCl. RN1 (Фрагментація ДНК, SUB-G0G1) –17,17 %.

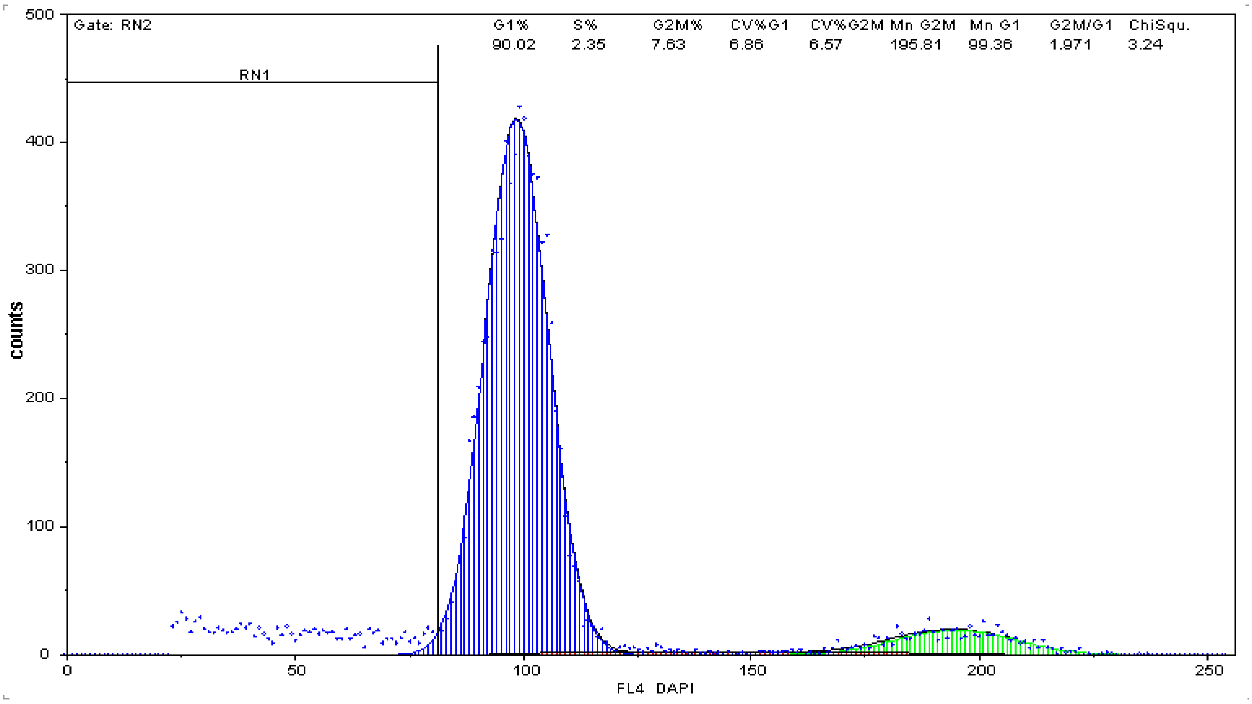


Рис. 4.2. ДНК-гістограма ядерної суспензії клітин міокарда щура без опіку шкіри через через 1 добу після застосування лактопротеїну з сорбітолом. RN1 (Фрагментація ДНК, SUB-G0G1) – 11,59 %.

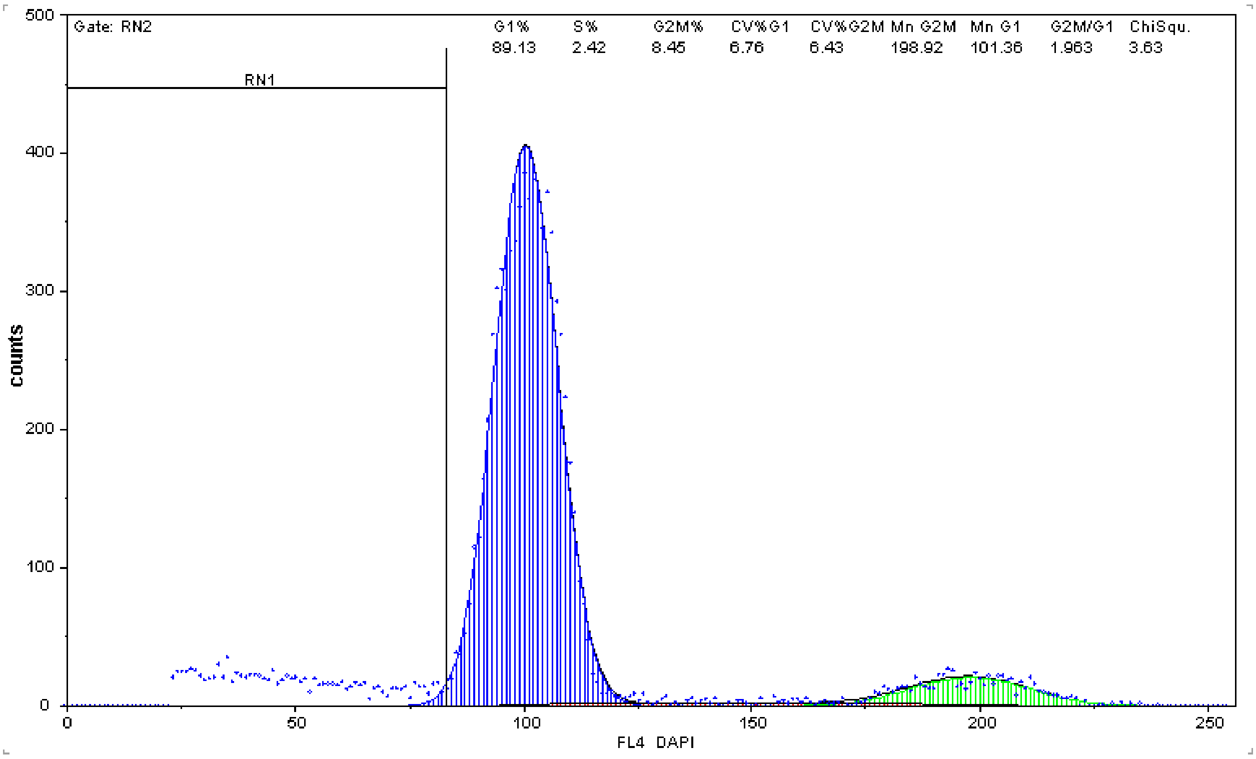


Рис. 4.3. ДНК-гістограма ядерної суспензії клітин міокарда щура без опіку шкіри через 1 добу після застосування HAES-LX-5 % . RN1 (Фрагментація ДНК, SUB-G0G1) – 12,26 %.

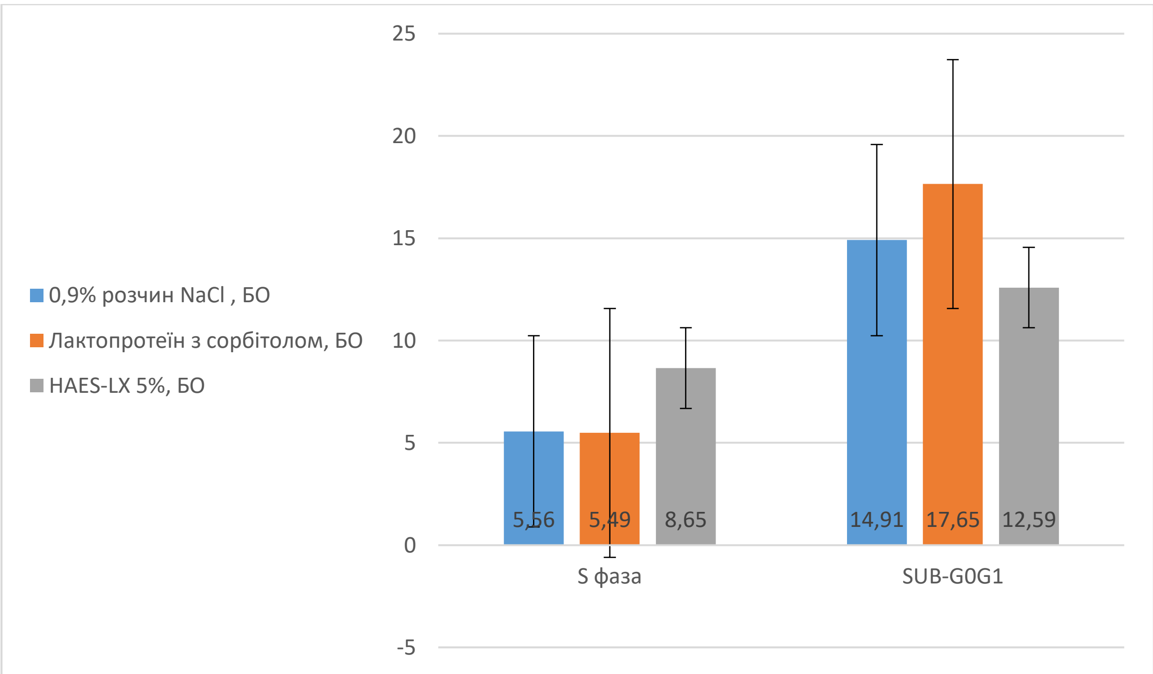


Рис. 4.4. Показники S-фази та інтервалу SUB-G0G1 при застосуванні фізіологічного розчину 0,9 % NaCl, лактопротеїну з сорбітолом та HAES-LX-5 % у щурів без опікової травми на 1 добу.

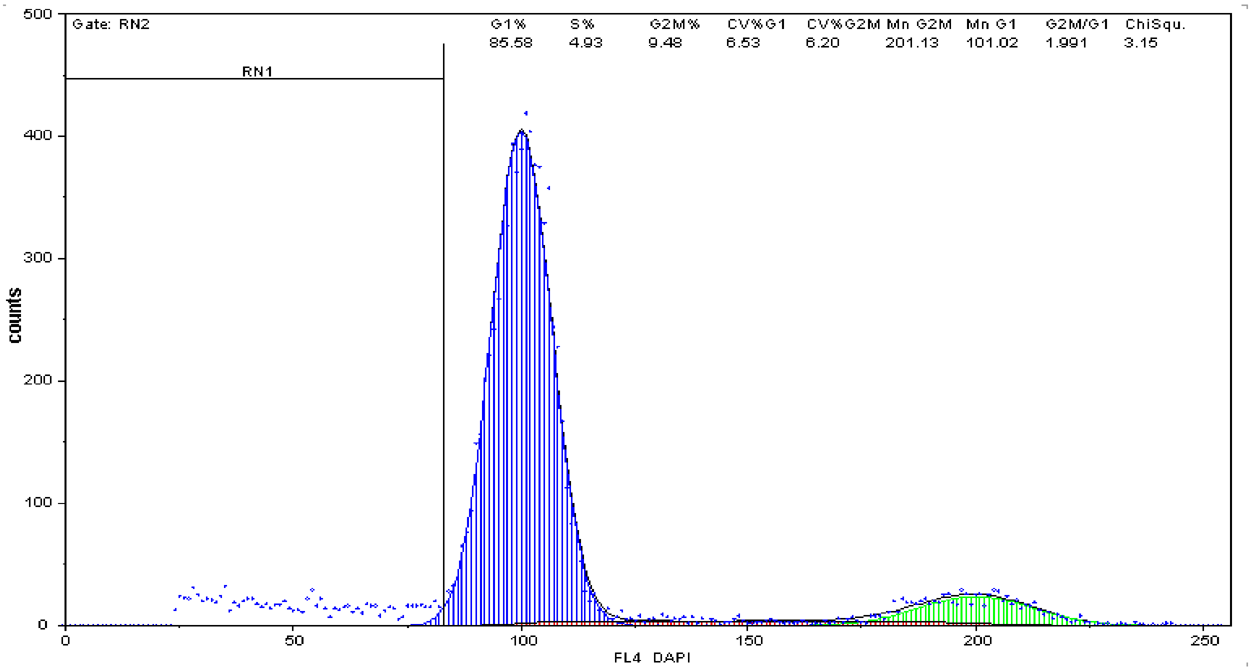


Рис. 4.5. ДНК-гістограма ядерної суспензії клітин міокарда щура без опіку шкіри через 3 доби після застосування 0,9 % розчину NaCl. RN1 (Фрагментація ДНК, SUB-G0G1) – 11,75 %.

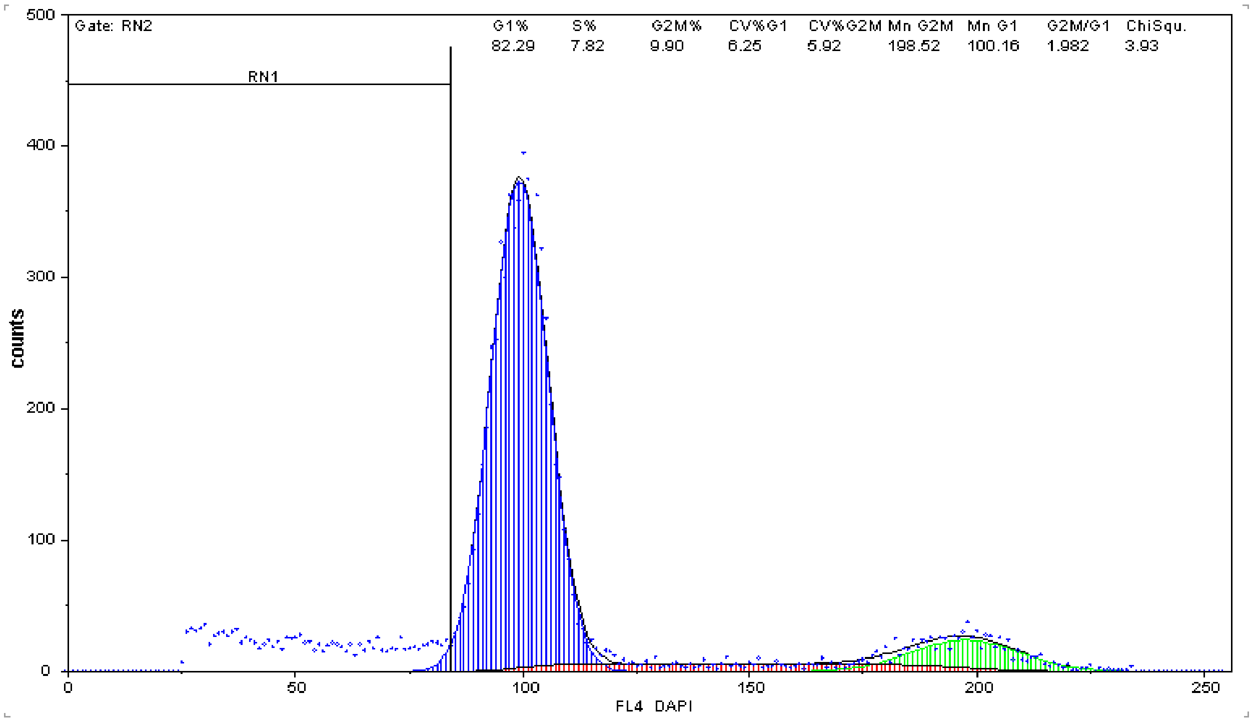


Рис. 4.6 ДНК-гістограма ядерної суспензії клітин міокарда щура без опіку шкіри через 3 доби після застосування лактопротеїну з сорбітолом. RN1 (Фрагментація ДНК, SUB-G0G1) – 15,76 %.

В той же час, при застосуванні HAES-LX-5 % (рис. 4.7), найвищими були показники S-фази та інтервалу SUB-G0G1.

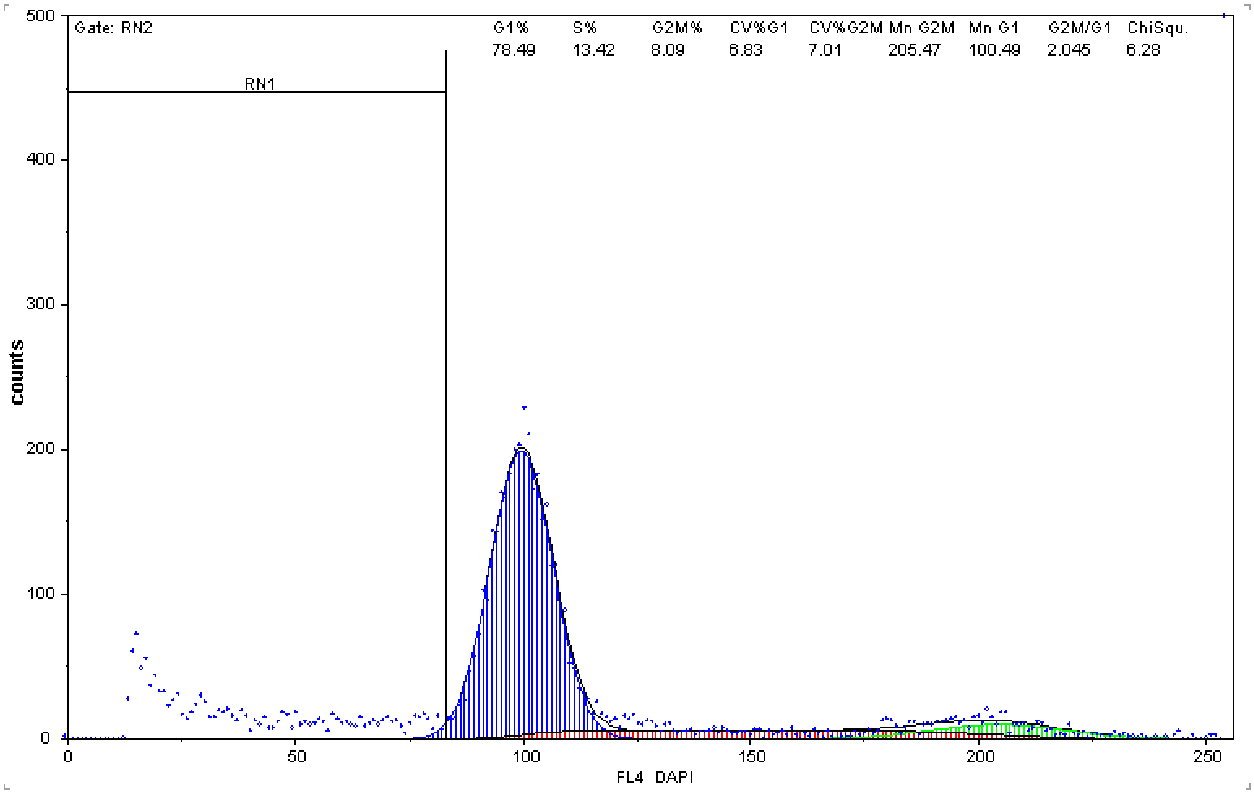


Рис. 4.7. ДНК-гістограма ядерної суспензії клітин міокарда щура без опіку шкіри через 3 доби після застосування HAES-LX-5 % . RN1 (Фрагментація ДНК, SUB-G0G1) – 20,97 %.

На сьому добу ми спостерігали, що при інфузії кровозамінників у групах 2 (рис. 4.8), 3 (рис. 4.9) та 4 (рис. 4.10) основна маса кардіоміоцитів також перебуває в фазах G0G1 та G2+M.

Інфузія HAES-LX-5 % призводила до зниження показників інтервалу SUB-G0G1 та S-фази (рис. 4.11) у порівнянні з аналогічними показниками груп де застосовувався 0,9 % розчин NaCl ($p < 0,01$) та лактопротеїн з сорбітолом ($p < 0,05$).

Тому у якості контроля ми обрали групу щурів, яким ми вводили 0,9 % розчин NaCl без опікової травми (2 група), а у якості групи порівняння – групу щурів, яким протягом 7 діб вводили 0,9 % розчин NaCl на тлі опікової травми (5 група) (табл. 4.1).

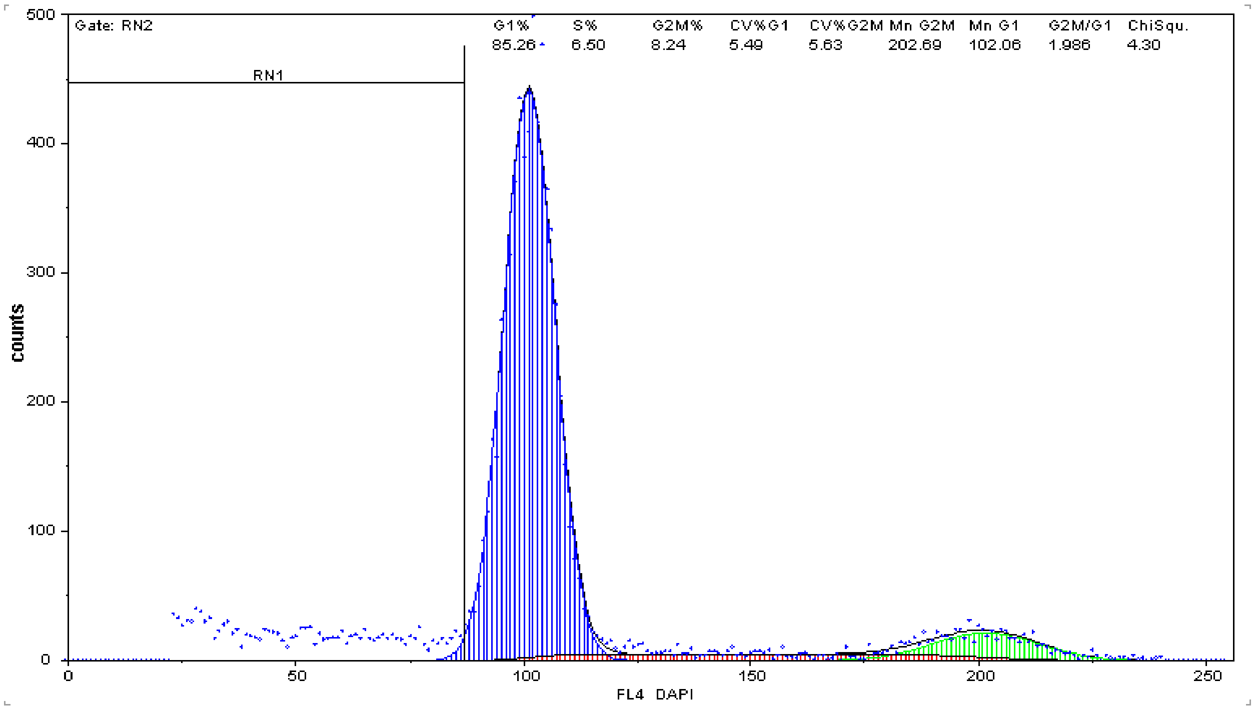


Рис. 4.8. ДНК-гістограма ядерної суспензії клітин міокарда щура без опіку шкіри через 7 діб після застосування 0,9 % розчину NaCl. RN1 (Фрагментація ДНК, SUB-G0G1) – 15,45 %.

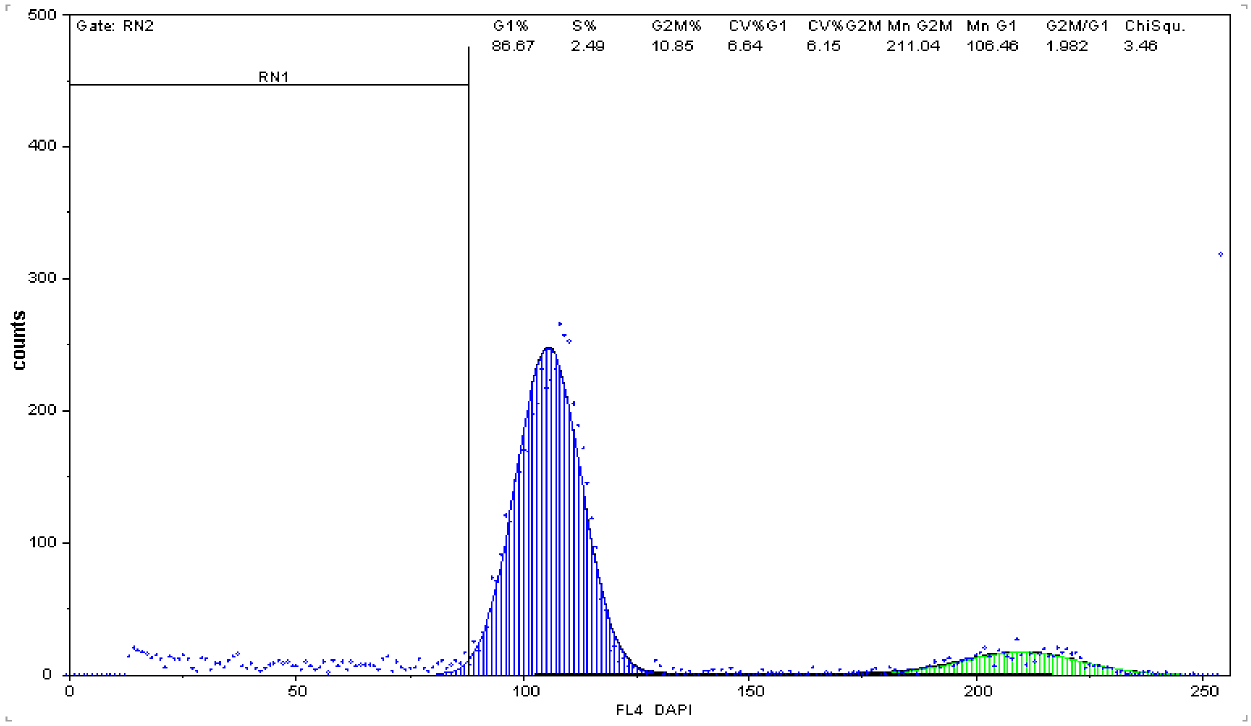


Рис. 4.9. ДНК-гістограма ядерної суспензії клітин міокарда щура без опіку шкіри через через 7 діб після застосування лактопротеїну з сорбітолом. RN1 (Фрагментація ДНК, SUB-G0G1) – 11,83 %.

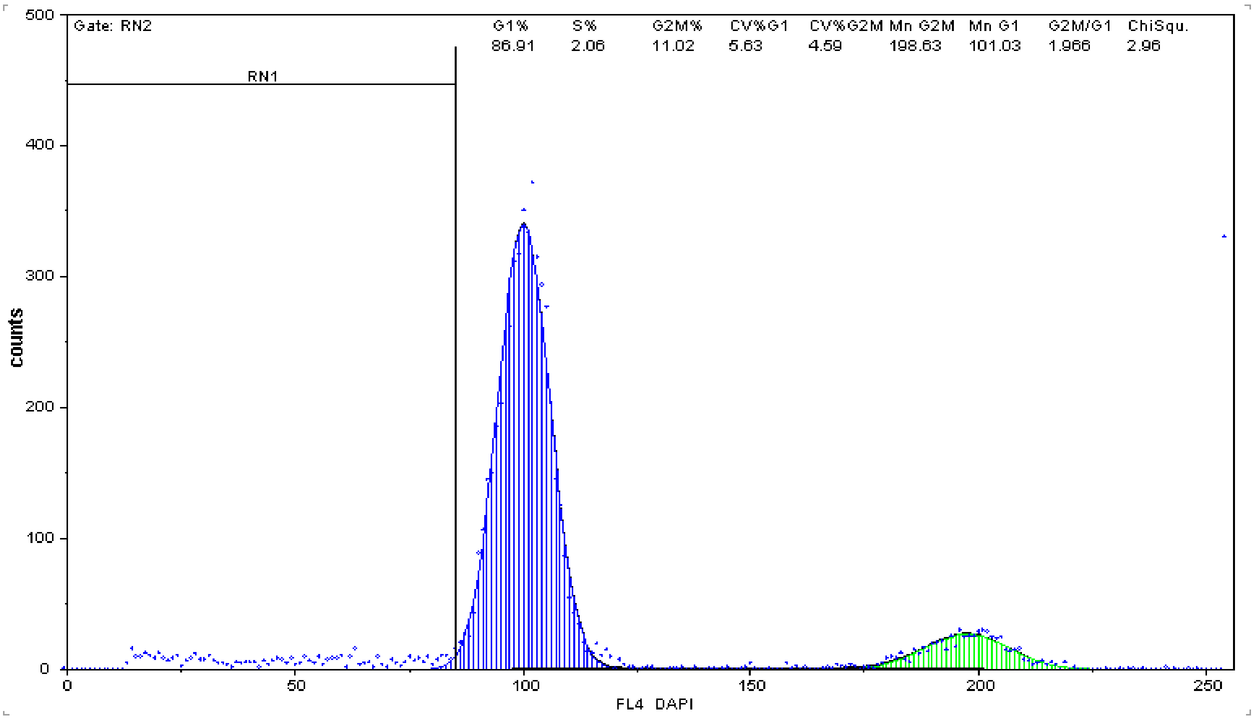


Рис. 4.10. ДНК-гістограма ядерної суспензії клітин міокарда щура без опіку шкіри через 7 діб після застосування HAES-LX-5 % . RN1 (Фрагментація ДНК, SUB-G0G1) – 8,99 %.

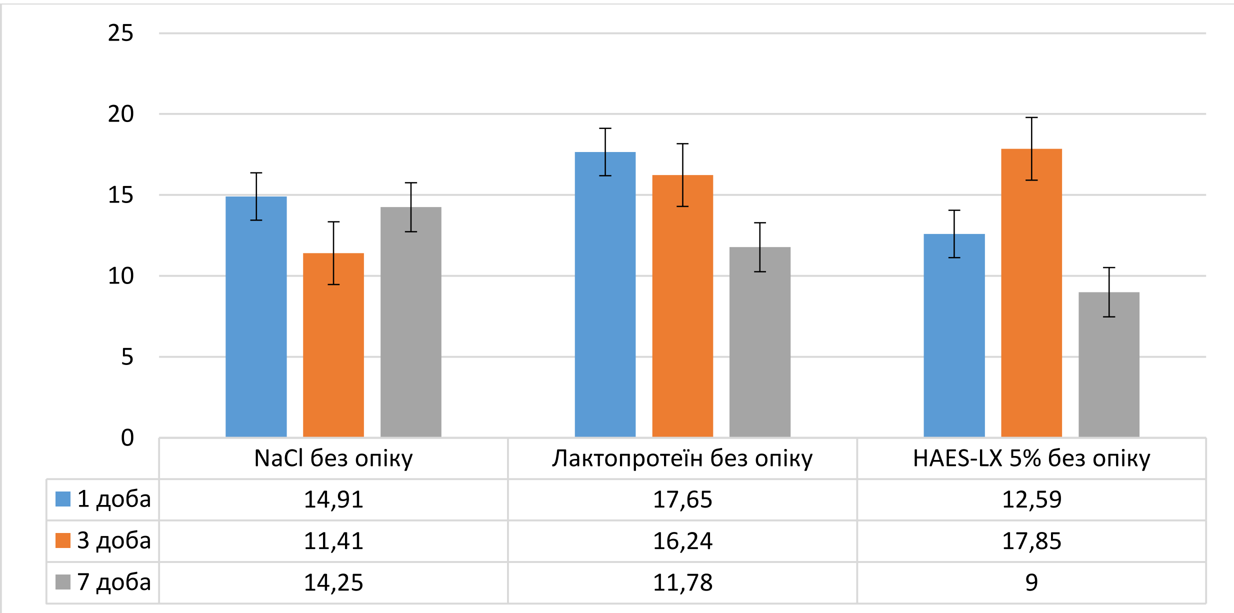


Рис. 4.11. Показники інтервалу SUB-G0G1 при застосуванні фізіологічного розчину 0,9 % NaCl, лактопротеїну з сорбітолом та HAES-LX-5 % у щурів без опікової травми на 1, 3 та 7 добу.

Встановлено, що різниця кількості ядер кардіоміоцитів, які знаходилися у фазі спокою та пресинтетичній фазі КЦ (G_0-G_1 інтервал), була більшою у тварин з опіковою травмою на 1 та 7-му добу експерименту і складала до 2%, на 3 добу різниця показника у 2 та 5 групах складала 0,5 % і була не достовірною (рис. 4.12).

Таблиця 4.1

Показники клітинного циклу кардіоміоцитів та фрагментації ДНК на фоні впливу опікової травми шкіри та корекції 0,9 % розчином NaCl (M±σ)

Доба	Групи тварин	Показники клітинного циклу					
		G0G1	S	G2 + M	IP	SUB-G0G1	BP
1	0,9 % р-н NaCl	81,38±3,60	5,56±2,57	13,07±4,25	18,63±2,52	14,91±3,03	0,42±0,05
	Опік + 0,9 % р-н NaCl	83,93±5,76	8,42±4,26#	7,65±1,51#	16,07±2,48	15,33±3,81	1,10±0,24#
3	0,9 % р-н NaCl	82,96±3,80	4,06±0,76	12,98±4,37	17,04±6,14	11,41±0,37	0,31±0,03
	Опік + 0,9 % р-н NaCl	82,26±4,49	7,96±5,06#	9,78±4,11#	17,74±4,01	25,06±9,41#	0,81±0,07#
7	0,9 % р-н NaCl	85,93±3,88	4,87±2,54	9,19±1,92	14,06±2,84	14,25±2,46	0,53±0,06
	Опік + 0,9 % р-н NaCl	87,22±1,32	6,57±2,36#	6,21±1,28#	12,78±3,69	22,04±5,95#	1,06±0,19#

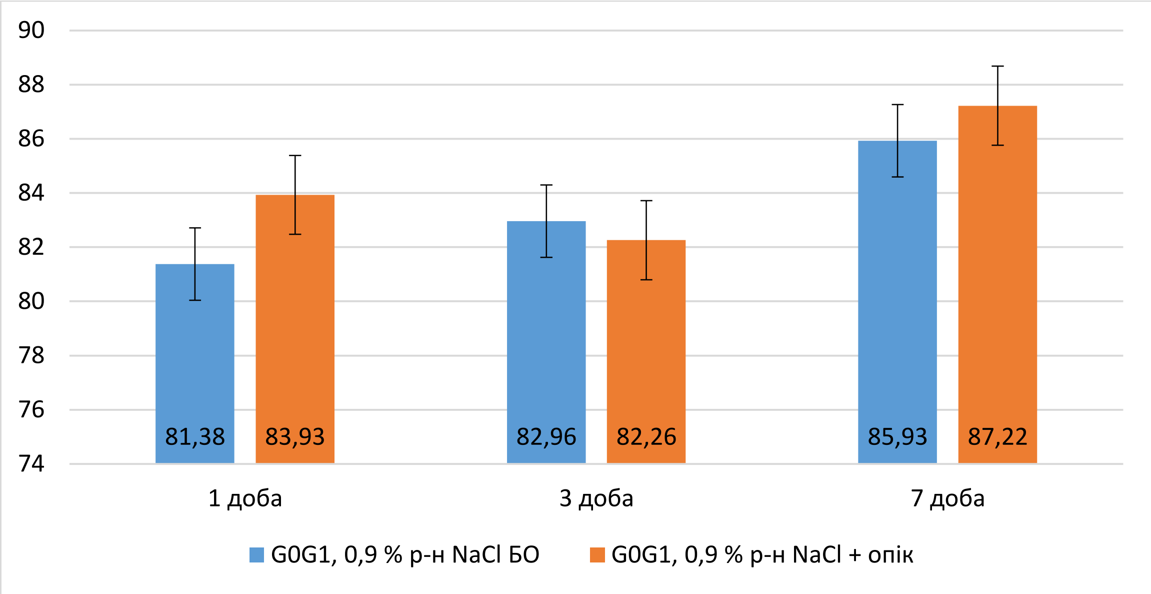


Рис. 4.12 Показники інтервалу G_0-G_1 при застосуванні фізіологічного розчину 0,9 % NaCl у щурів без опікової травми та після опіку шкіри на 1, 3 та 7 добу.

Цю тенденцію ми розцінили як мобілізацію резервів (G_0 фаза) кардіоміоцитів для забезпечення регенерації. У той же час відсоток ядер, які перебували у фазі синтезу ДНК (S-фазі), був більшим майже у 2 рази ($p<0,05$) на 3 добу у щурів з опіковою травмою порівняно з 2 групою, що свідчило про посилення синтетичних процесів у ядрах кардіоміоцитів на тлі дистрофічних змін, які були виявлені гістологічно при опіковій травмі (рис. 4.13).

Ми спостерігали достовірно менший показних відсотка ядер у премітотичній (постсинтетичній) та мітотичній фазах (інтервал G_2M) у 5 групі, причому найбільшу різницю з 2 групою (у 1,71 рази) ми виявили на першу добу експерименту. При цьому індекс проліферації (IP – сума показників фаз S та G_2M) на цей час теж був меншим на 13,7 % ($p<0,05$), на 7-у добу – на 9,1 %, що ми розцінили як зниження здатності до репаративної регенерації кардіоміоцитів у відповідь на їх ушкодження опіковою травмою при застосуванні фізіологічного розчину (рис. 4.14).

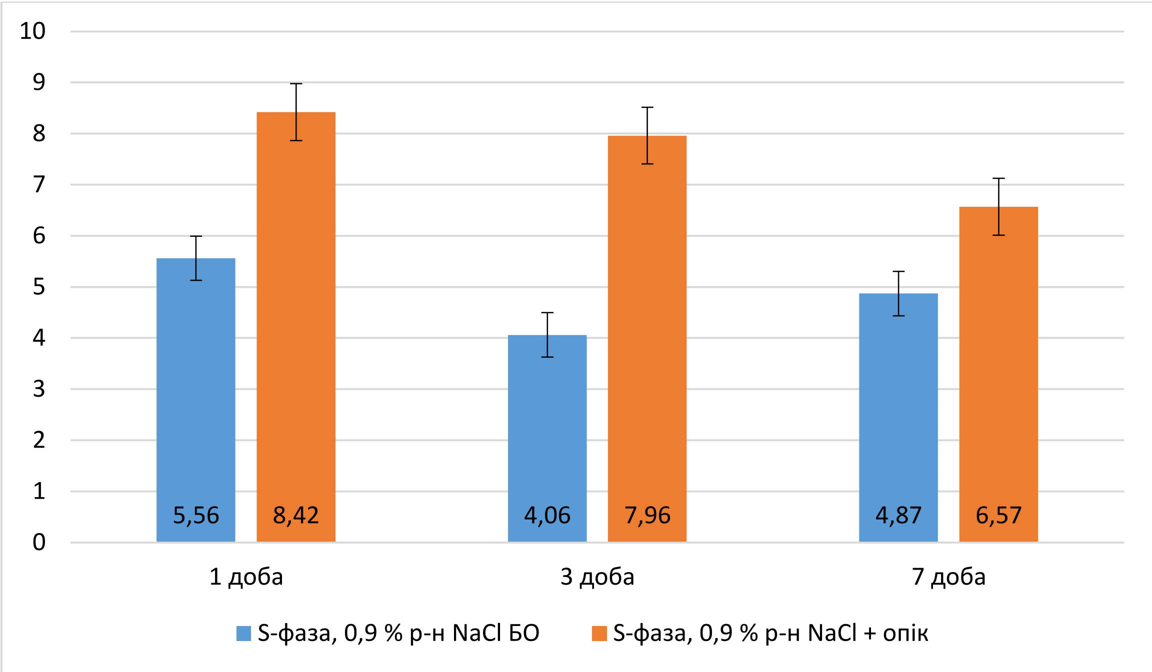
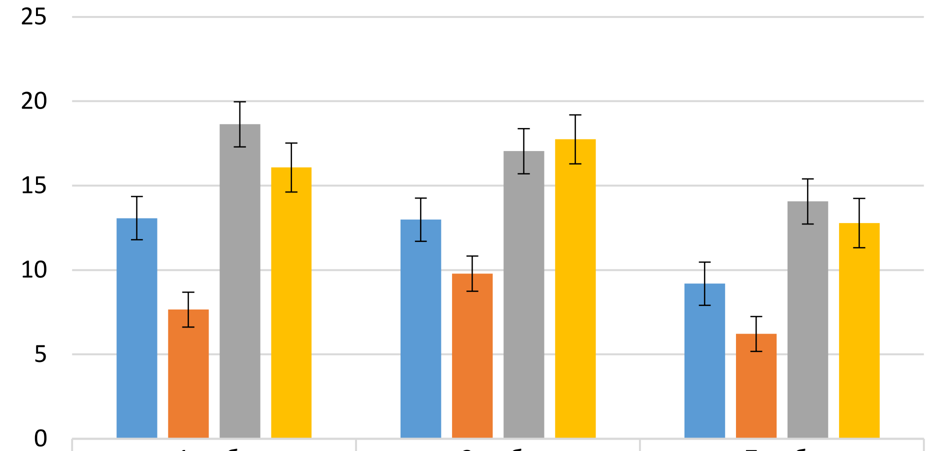


Рис. 4.13. Показники S-фази при застосуванні фізіологічного розчину 0,9 % NaCl у щурів без опікової травми та після опіку шкіри на 1, 3 та 7 добу.



	1 доба	3 доба	7 доба
G2+M, 0,9 % р-н NaCl БО	13,07	12,98	9,19
G2+M, 0,9 % р-н NaCl + опік	7,65	9,78	6,21
IP, 0,9 % р-н NaCl БО	18,63	17,04	14,06
IP, 0,9 % р-н NaCl + опік	16,07	17,74	12,78

Рис. 4.14. Показники інтервалу G_2M та індексу проліферації при застосуванні фізіологічного розчину 0,9 % NaCl у щурів без опікової травми та після опіку шкіри на 1, 3 та 7 добу.

При опіковій травмі у групі 5 ми встановили достовірно більший відсоток ядер кардіоміоцитів у S-фазі: у 2 рази на 3 добу експерименту, у 1,5 та 1,35 рази на 1 та 7 добу експерименту, відповідно, у порівнянні з тваринами 2 групи. Вищевказане вказувало на посилення синтезу ДНК, що ми розцінили як компенсаторно-пристосувальну реакцію, яка спрямована на відновлення маси ушкодженого органу. У тварин 5 групи з опіковою травмою інтервал SUB-G0G1 (показник апоптозу) на третю та сьому добу експерименту був більшим у 2,19 та 1,55 рази у порівнянні з тваринами 2 групи ($p<0,05$) (рис. 4.15). Таке значне зростання фрагментації ДНК ядер кардіоміоцитів, на нашу думку, є основним показником патогенно індукованого апоптозу, що, у подальшому, могло призвести до розвитку незворотного ушкодження клітин.

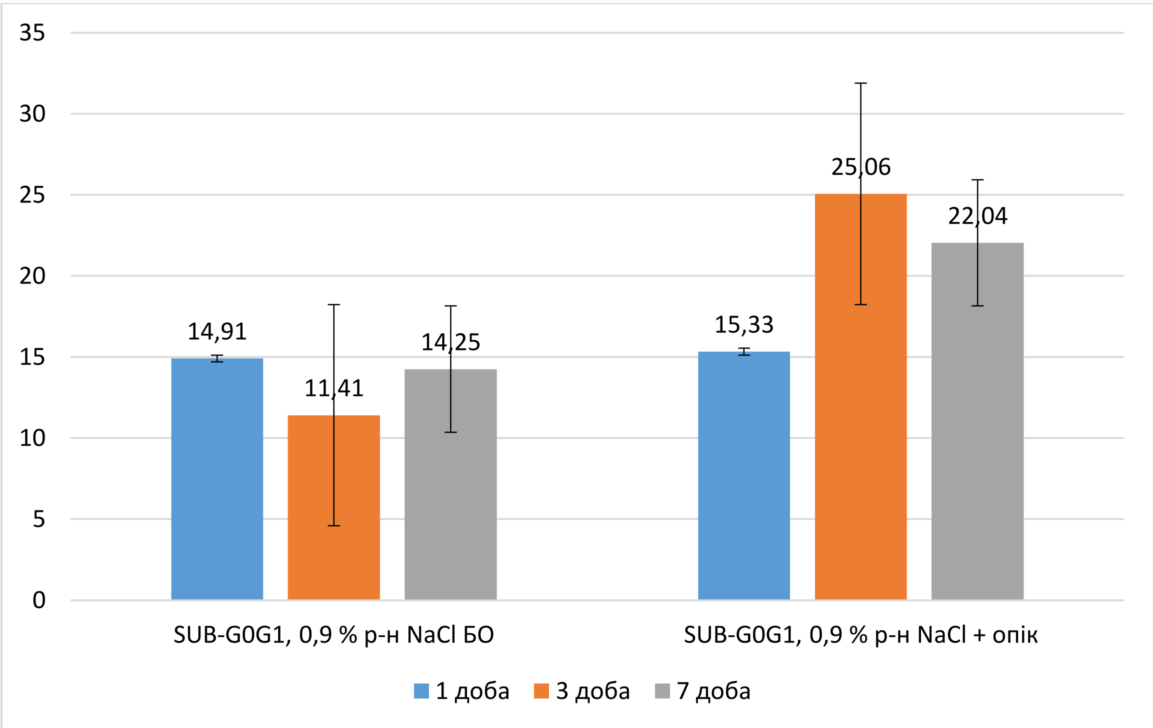


Рис. 4.15. Показники інтервалу SUB-G0G1 при застосуванні фізіологічного розчину 0,9 % NaCl у щурів без опікової травми та після опіку шкіри на 1, 3 та 7 добу.

У щурів з опіковою травмою, яким вводили фізіологічний розчин, відсоток диплоїдних клітин з набором хромосом 2с був більшим всього на 2,45% у першу добу експерименту (рис. 4.16), майже однаковим – на 3 добу (рис. 4.17) і на 1,29% більшим – на сьому добу експерименту (рис. 4.18) порівняно з групою 2.

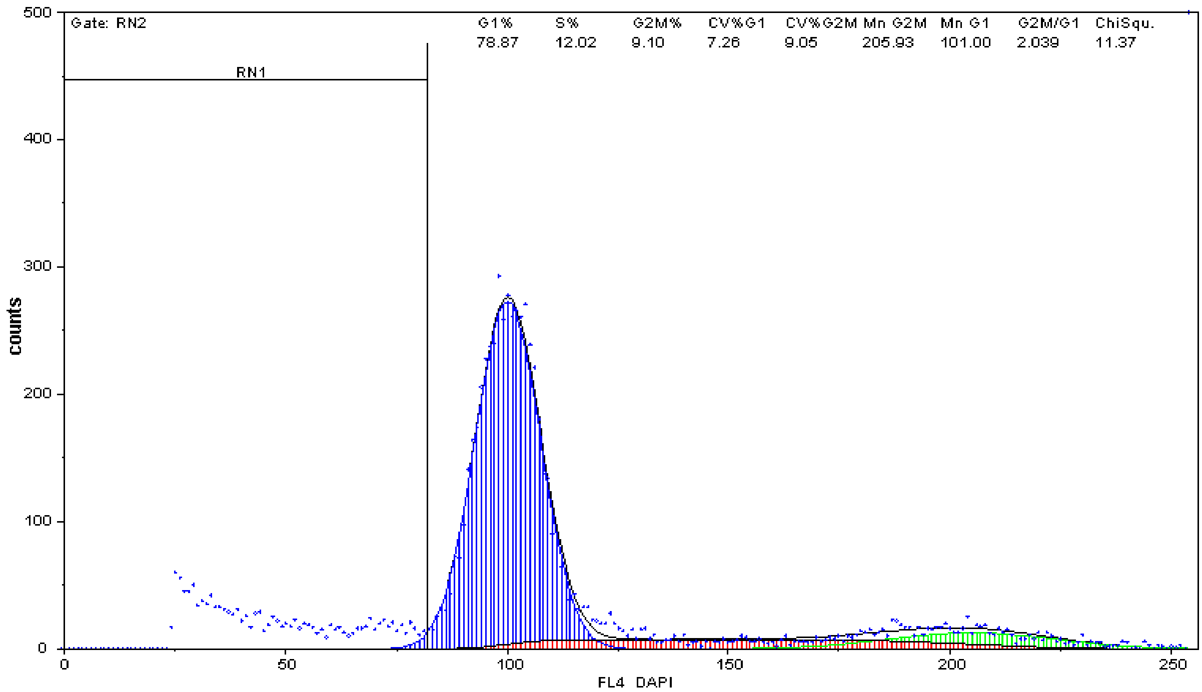


Рис. 4.16. ДНК-гістограма ядерної суспензії клітин міокарда щура через 1 добу після опіку шкіри на фоні застосування 0,9 % розчину NaCl. RN1 (Фрагментація ДНК, SUB-G0G1) – 16,41 %.

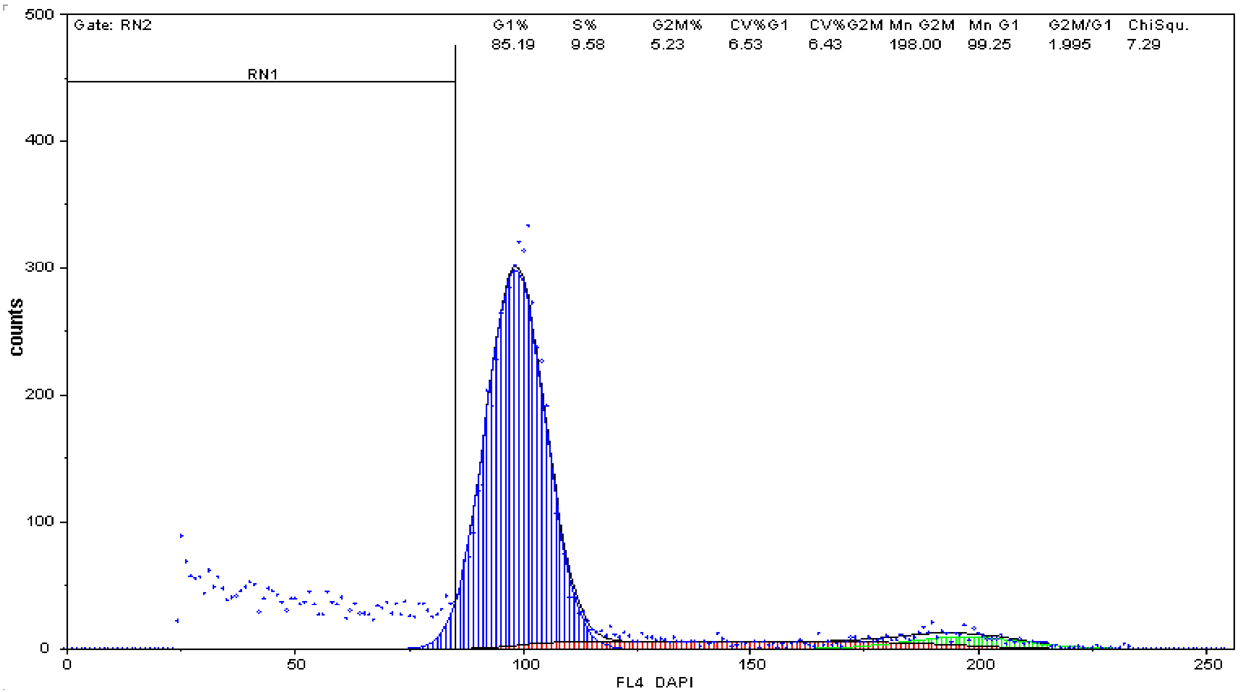


Рис. 4.17. ДНК-гістограма ядерної суспензії клітин міокарда щура через 3 доби після опіку шкіри на фоні застосування 0,9 % розчину NaCl. RN1 (Фрагментація ДНК, SUB-G0G1) – 29,37 %.

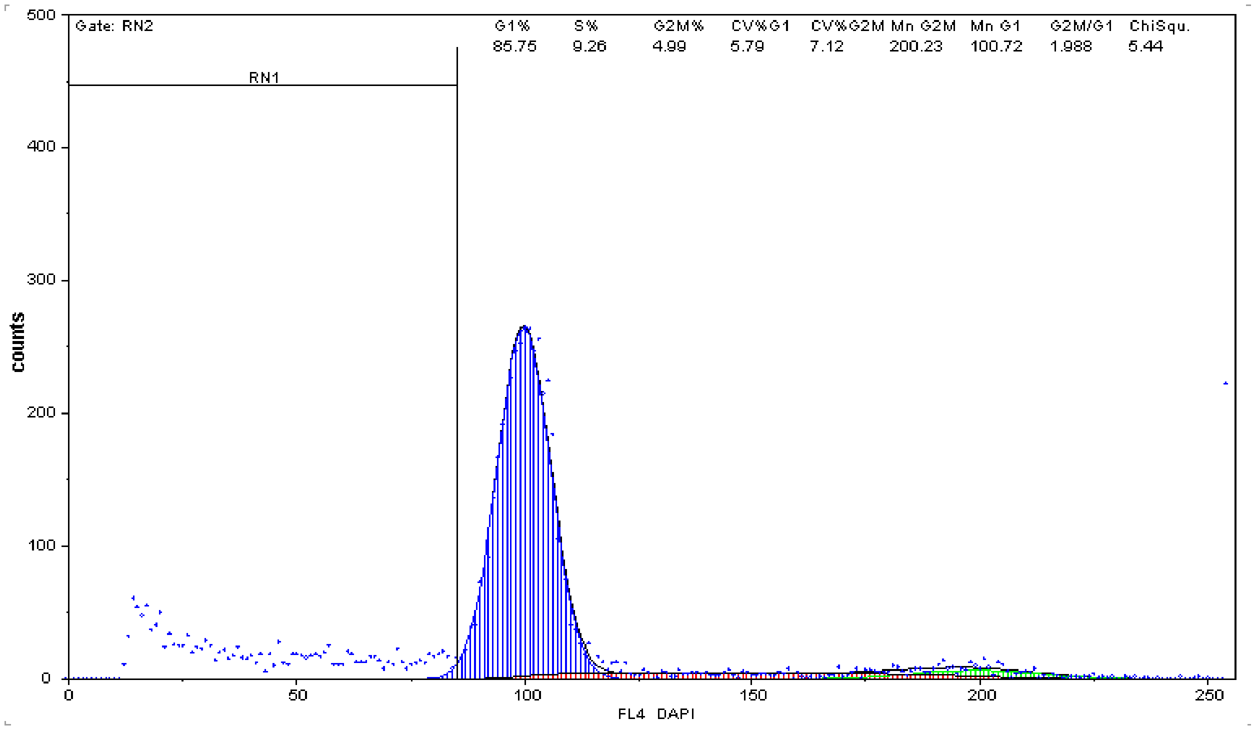


Рис. 4.18. ДНК-гістограма ядерної суспензії клітин міокарда щура через 7 діб після опіку шкіри на фоні застосування 0,9 % розчину NaCl. RN1 (Фрагментація ДНК, SUB-G0G1) – 24,44 %.

Це свідчить про незначні коливання відсотка ядер, які перебувають в інтервалі G0-G1 та переходять у наступні фази КЦ, що готують клітину до поділу для реалізації репаративної регенерації. Більші значення показника інтервалу SUB-G0G1 кардіоміоцитів на фоні термічного ураження шкіри протягом всього часу спостереження свідчить про порушення часових показників клітинного циклу (див. табл. 4.1).

Більший відсоток диплоїдних ядер у тварин з опіковою травмою та введенням фізіологічного розчину поєднувався із меншим відсотком тетраплоїдних – майже вдвічі (рис. 4.19), що відобразилося на збільшенні співвідношення 2с/4с, яке становило 10,97 проти 6,22 у тварин 2 групи. Зміна співвідношення між відсотком 2с та 4с ядер у даному випадку свідчить про посилення спроможності до регенерації ушкодженого органа.

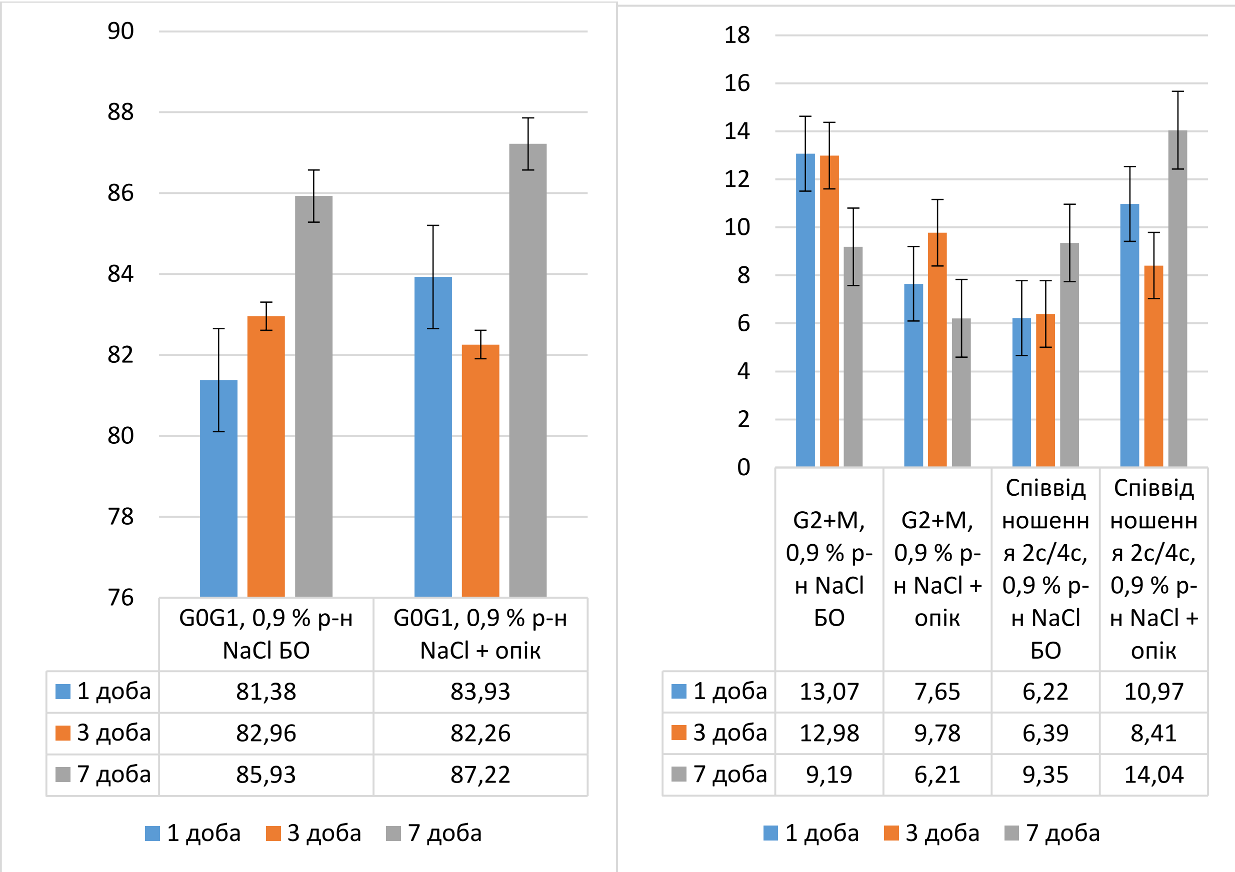


Рис. 4.19. Показники інтервалів G0G1, G_2M та співвідношення 2с/4с при застосуванні фізіологічного розчину 0,9 % NaCl у щурів без опікової травми та після опіку шкіри на 1, 3 та 7 добу.

Таким чином, все вищеозначене вказує на тривале, некореговане порушення клітинного циклу та його недостатньо ефективну нормалізацію на фоні використання 0,9 % розчину NaCl у перші 7 діб після опіку шкіри.

4.2. Вивчення вмісту ДНК в ядрах клітин кардіоміоцитів статевозрілих щурів при медикаментозній корекції впливу опікової травми шкіри.

Для оцінки потужності медикаментозного впливу колоїдних гіперосмолярних розчинів на перебіг опікової травми у ранні строки ми порівнювали показники клітинного циклу у групах 5, 6, 7 – опікова травма +

фізіологічний розчин, опікова травма + лактопротеїн з сорбітолом, опікова травма + HAES-LX-5 %, узявши за основну групу порівняння – групу 5, фази клітинного циклу якої описані вище.

МПЦ дослідження показників КЦ ядер кардіоміоцитів статевозрілих щурів при корекції морфологічних змін, які виникли при опіковій травмі, колоїдними гіперосмолярними розчинами в експерименті показало, що при використанні лактопротеїну з сорбітолом (рис. 4.20) відсоток ядер, які перебувають в інтервалі G_0/G_1, на першу добу був більшим на 5,8 % ($p<0,05$) порівняно з тваринами 5 групи.

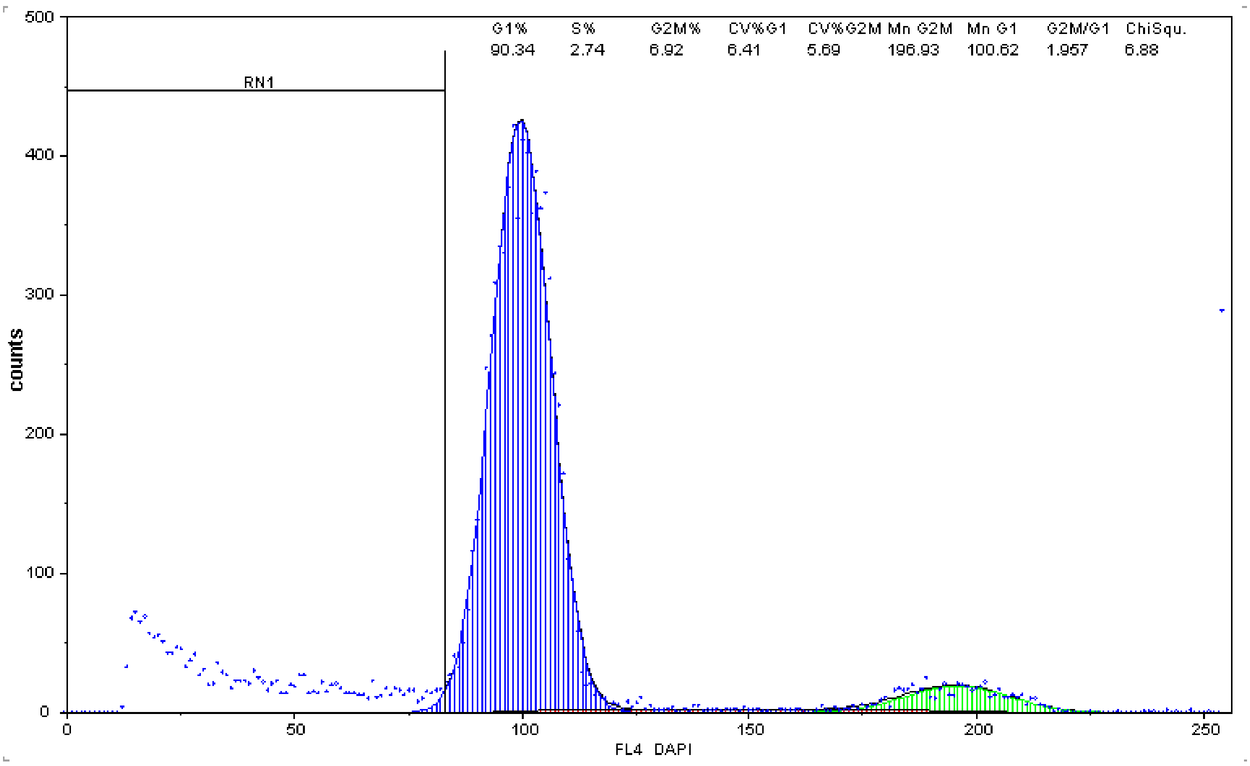


Рис. 4.20. ДНК-гістограма ядерної суспензії клітин міокарда щура через 1 добу після опіку шкіри на фоні застосування лактопротеїну з сорбітолом. RN1 (Фрагментація ДНК, SUB-G0G1) – 18,88 %.

При цьому відсоток ядер у пресинтетичній фазі у кардіоміоцитах тварин, яким вводили HAES-LX-5 % (рис. 4.21), був наближеним до такого у тварин, яким вводили фізіологічний розчин.

На третю добу цей показник у групах тварин, яким вводили фізіологічний розчин та лактопротеїн з сорбітолом (рис. 4.22) суттєво не різнився, а у групі 7 (рис. 4.23) був вищим на 2,8 %.

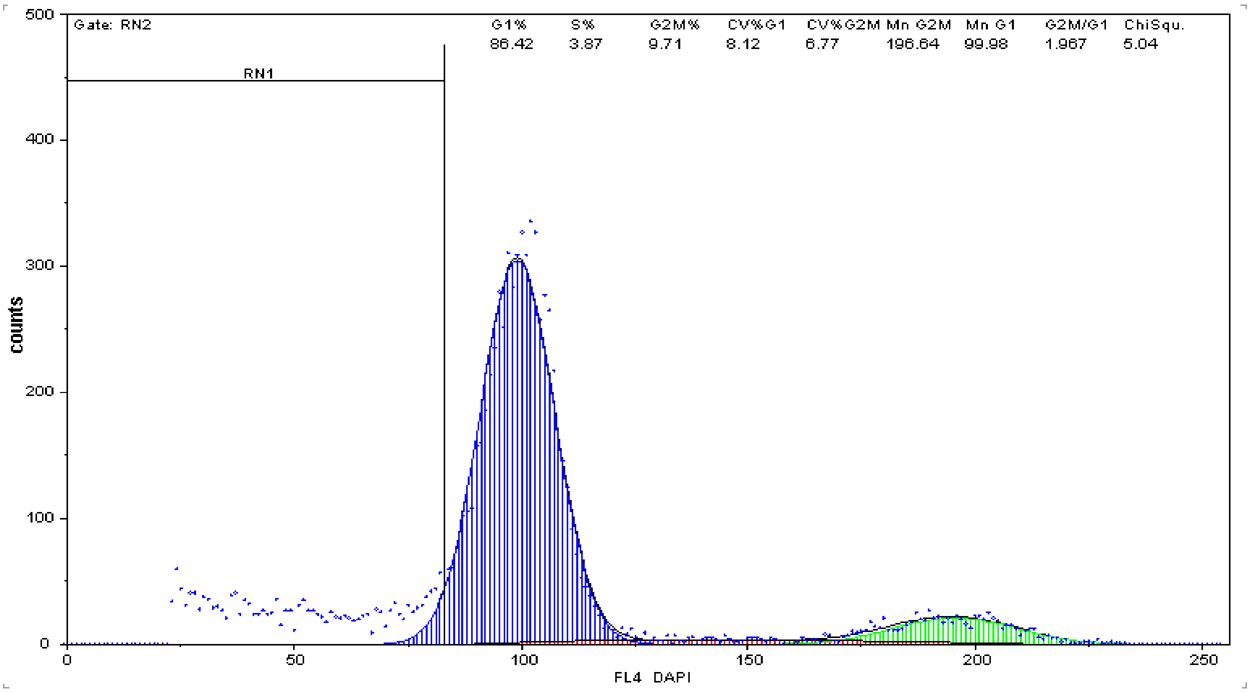


Рис. 4.21 ДНК-гістограма ядерної суспензії клітин міокарда щура через 1 добу після опіку на фоні застосування HAES-LX-5 % . RN1 (Фрагментація ДНК, SUB-G0G1) –19,82 %.

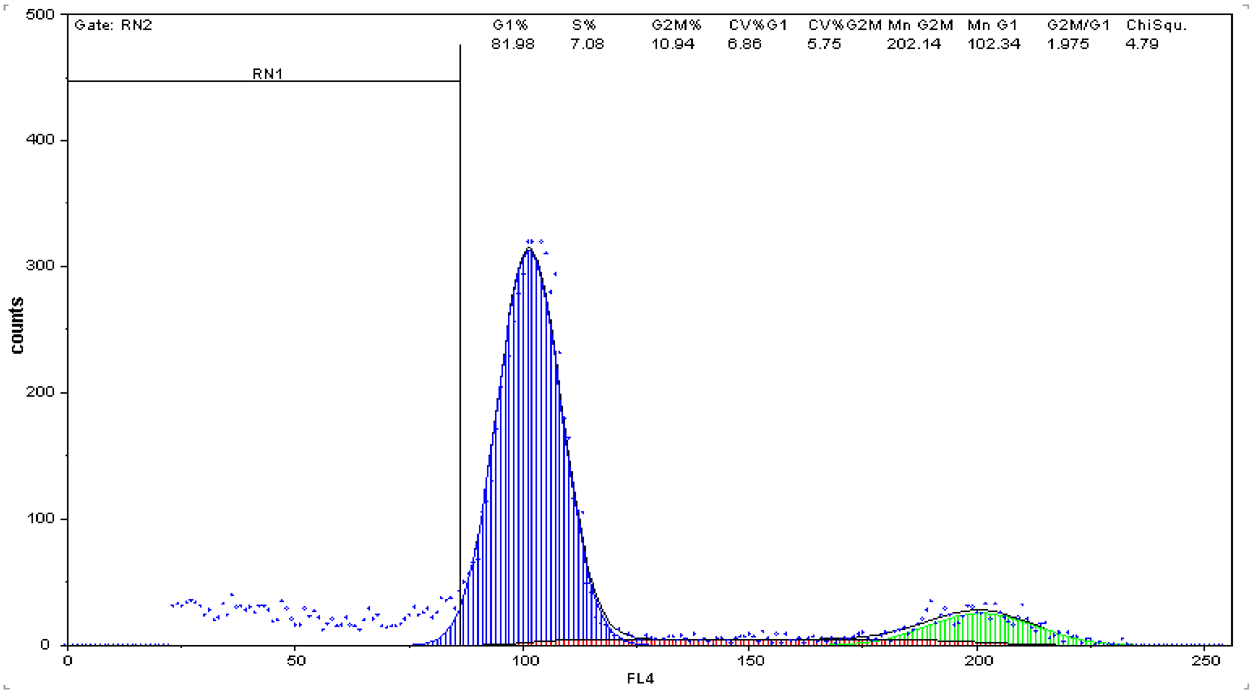


Рис. 4.22 ДНК-гістограма ядерної суспензії клітин міокарда щура через 3 доби після опіку шкіри на фоні застосування лактопротеїну з сорбітолом.RN1 (Фрагментація ДНК, SUB-G0G1) – 19,35 %.

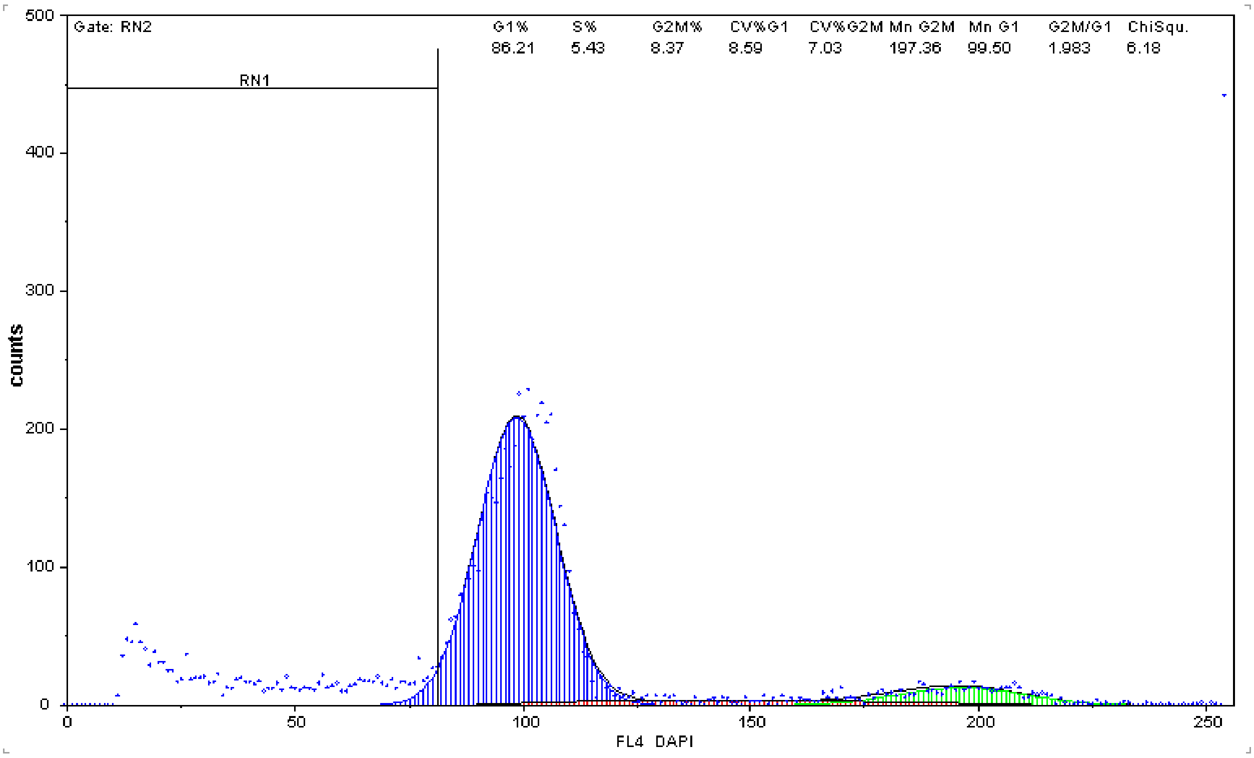


Рис. 4.23. ДНК-гістограма ядерної суспензії клітин міокарда щура через 3 доби після опіку шкіри на фоні застосування HAES-LX-5 % .
RN1 (Фрагментація ДНК, SUB-G0G1) – 20,25 %.

На сьому добу експерименту найвищий показник відсотка ядер кардіоміоцитів в інтервалі G_0-G_1 ми спостерігали у 5 групі тварин (на 3,8 % більший за 6 і 7 групу), відповідно у групах 6 та 7 ці показники вірогідно не відрізнялися (табл. 4.2).

Отже, найбільший відсоток ядер, які перебували в інтервалі G_0-G_1, на першу добу зареєстрували при застосуванні розчину лактопротеїну з сорбітолом у статевозрілих щурів з опіковою травмою, на третю – у 7 групі тварин, на сьому добу – у 5 групі тварин. Все вищевикладене вказує на посилення диференціації та функціональної спеціалізації кардіоміоцитів, які не мали незворотного ушкодження.

Дещо інші результати ми спостерігали щодо відсотка ядер кардіоміоцитів, які перебували у S-фазі: при лікуванні тварин з опіковою травмою лактопротеїном з сорбітолом цей показник був меншим на 63 % , 26,5 % та 14,55 % (у 2,7, 1,36 та 1,17 рази), ніж у тварин з опіковою травмою,

Таблиця 4.2

Показники клітинного циклу кардіоміоцитів та фрагментації ДНК на фоні впливу опікової травми шкіри та корекції 0,9 % розчином NaCl, лактопротеїном з сорбітолом та HAES-LX-5 % (M±σ)

Доба	Групи тварин	Показники клітинного циклу					
		G0G1	S	G2 + M	IP	SUBG0G1	BP
1	Опік + 0,9 % р-н NaCl	83,93±5,76	8,42±4,26	7,65±1,51	16,07±2,48	15,33±3,81	1,10±0,24
	Опік + ЛС	88,80±1,73	3,20±1,39**	8,00±0,96	11,20±1,58**	16,24±2,83	0,40±0,04**
	Опік + HAES	82,58±3,71	8,65±6,16	8,77±3,03	17,42±3,02	20,01±2,32**	0,98±0,15
3	Опік + 0,9 % р-н NaCl	82,26±4,49	7,96±5,06	9,78±4,11	17,74±4,01	25,06±9,41	0,81±0,07
	Опік + ЛС	82,39±0,99	5,90±1,47**	11,71±0,68	17,61±4,08	18,38±3,47**	0,50±0,01**
	Опік + HAES	84,56±2,19	8,03±2,32	7,41±2,36**	15,44±3,31**	25,79±6,97	1,08±0,21
7	Опік + 0,9 % р-н NaCl	87,22±1,32	6,57±2,36	6,21±1,28	12,78±3,69	22,04±5,95	1,06±0,19
	Опік + ЛС	84,28±1,26	6,40±3,06	9,31±3,61**	15,71±4,25**	19,81±5,64	0,69±0,02**
	Опік + HAES	84,03±1,59	7,49±1,21	8,49±2,72**	15,98±5,05**	19,22±3,14	0,88±0,04

яким їх стан корегували розчином HAES-LX-5 % (p<0,05), та не досягав рівня показників у групі 5 (p<0,05), що, на нашу думку, вказує на недостатній рівень репарації у кардіоміоцитах на тлі введення цього препарату. Тоді ж як при застосуванні HAES-LX-5 % відсоток ядер кардіоміоцитів у синтетичній фазі майже не відрізнявся від аналогічного у 5 групі тварин, проте був вищим у 2,3 рази ($p<0,05$), ніж у тварин без опікової травми яким вводили фізіологічний розчин, що вказує на достатньо сильний кардіопротекторний ефект цього препарату.

Відсоток клітин, які перебували у постсинтетичній та мітотичній фазах (інтервал G_2M) КЦ ядер кардіоміоцитів в умовах опікової травми та лікуванні колоїдними гіперосмолярними розчинами представлений таким чином: у групі опікова травма+HAES-LX-5 % цей показник на першу та сьому добу (рис. 4.24) був вищим від такого у тварин групи порівняння на 14,64 % та 36,72 %, але на 3 добу експерименту був нижчим на 24,23 %, тоді як у тварин групи опікова травма+лактопротеїн з сорбітолом він був більшим, ніж у тварин групи 5 у всі строки експерименту.

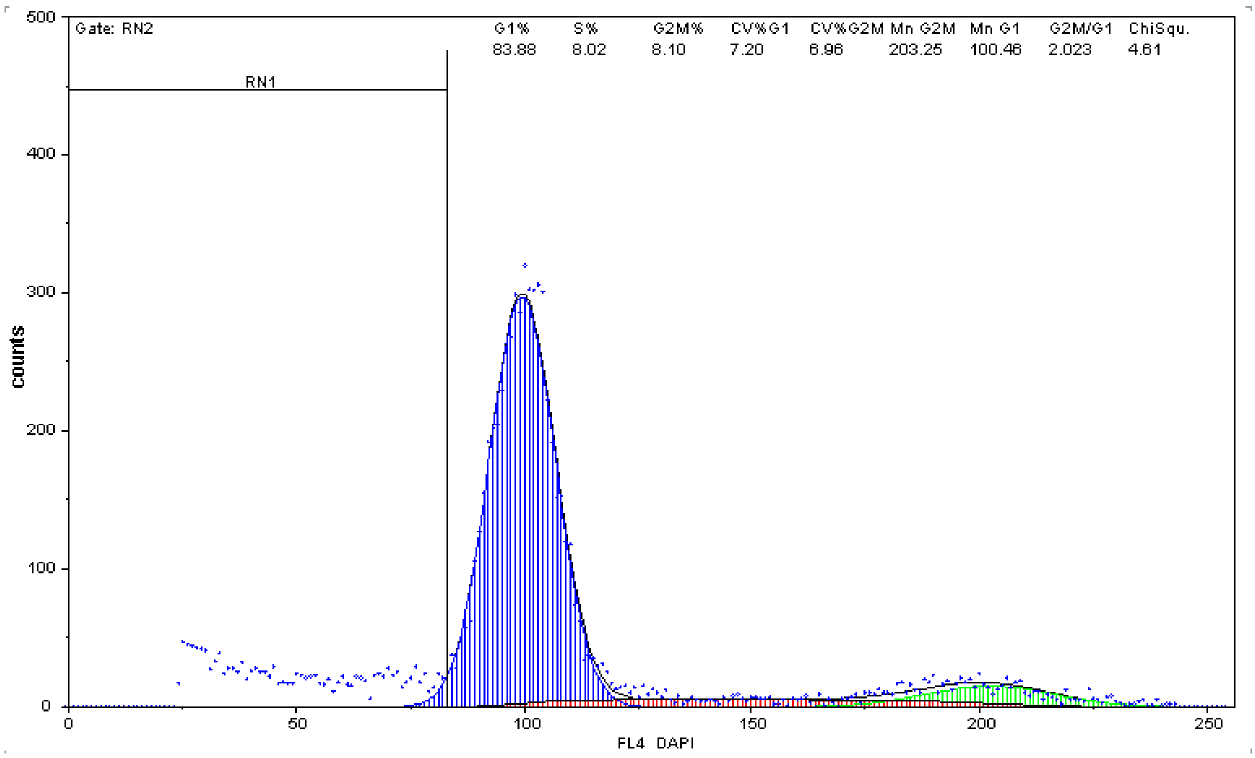


Рис. 4.24. ДНК-гістограма ядерної суспензії клітин міокарда щура через 7 діб після опіку шкіри на фоні застосування HAES-LX-5 % . RN1 (Фрагментація ДНК, SUB-G0G1) – 17,94 %.

Особливо велику різницю ми спостерігали на 7 добу (49,92 %, $p<0,05$)

(рис. 4.25). При порівнянні відсотку ядер кардіоміоцитів у фазі інтервалу G_2M між групами 6 та 7, ми виявили дещо вищий результат у групі тварин із застосуванням HAES-LX-5 % на першу добу, та достовірно вищі показники при застосуванні лактопротеїну з сорбітолом на 3 та 7 добу (на 58 % та 9,66 %, відповідно). Протекторна дія Хаес запобігає перенапруженню клітин, про що свідчить менша синтетична активність ядер кардіоміоцитів у всі строки експерименту.

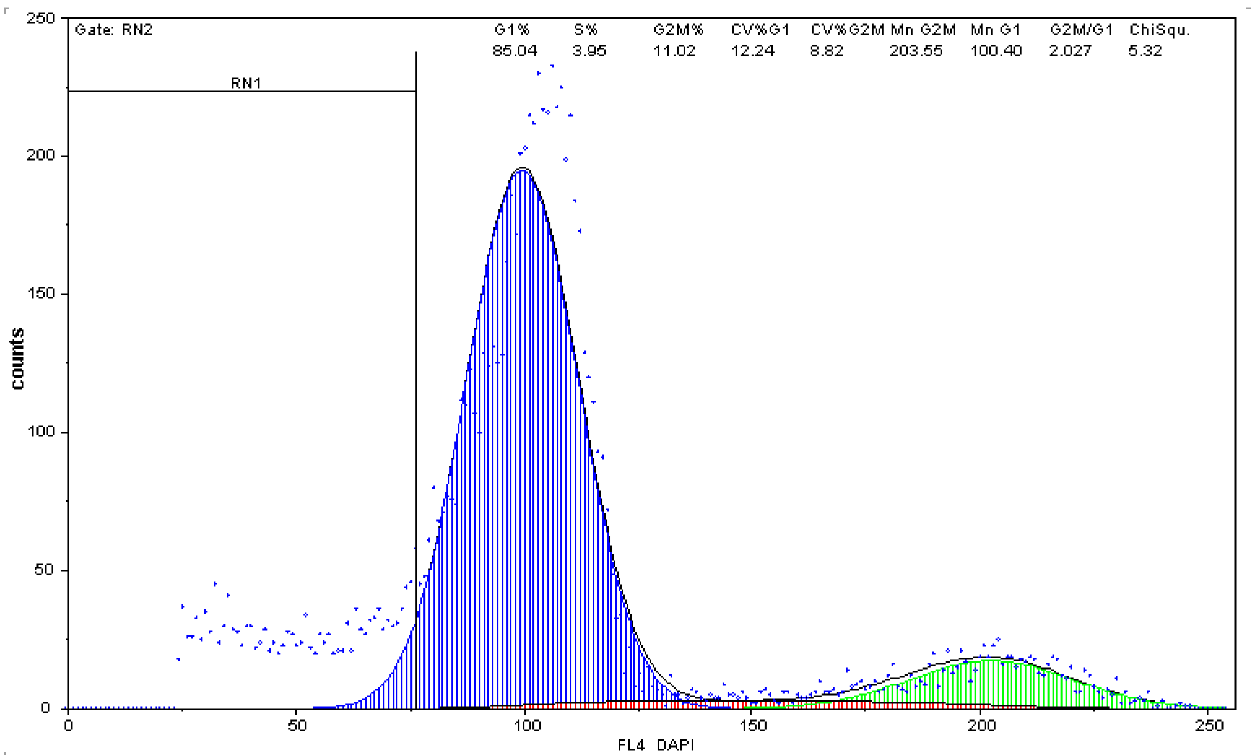


Рис. 4.25. ДНК-гістограма ядерної суспензії клітин міокарда щура через 7 діб після опіку шкіри на фоні застосування лактопротеїну з сорбітолом. RN1 (Фрагментація ДНК, SUB-G0G1) – 17,32 %.

На нашу думку, це може вказувати на незавершену репаративну регенерацію кардіоміоцитів на тлі лікувально-профілактичного введення лактопротеїну з сорбітолом.

Стосовно індексу проліферації (IP), то кращу протекторну дію при використанні HAES-LX-5 % ми визначили тільки на 1 добу експерименту. В інші строки показник індексу проліферації достовірно не відрізнявся від такого в інших групах. Ми розцінили цей феномен як загальну потужність компенсаторно-пристосувальних змін у відповідь на будь-які втручання.

Паралельно з дослідженням фаз КЦ за допомогою МПЦ визначали фрагментацію ДНК ядер кардіоміоцитів, яка є основним показником апоптозу та представлена на гістограмах інтервалом RN_1. На фрагментацію ДНК вказувало зменшення плоїдності ядер <2с. Ми звернули увагу на те, що відсоток ядер з ознаками фрагментації ДНК був постійно вищим при використанні гіперосмолярних розчинів у якості протектора уражень внутрішніх органів, ніж у тварин груп порівняння 2 та 5 і тільки на 7 добу експерименту цей показник знизився у групі тварин, яким вводили HAES-LX-5 % порівняно з групою 5 на 12,8 %, але не досягав значень у групі 2, перевищуючи їх на 34,88 % (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

Співвідношення 2с/4с на фоні впливу опікової травми шкіри та корекції 0,9 % розчином NaCl, лактопротеїном з сорбітолом та HAES-LX-5 % (M±σ)

Препарат	1 доба	3 доба	7 доба
0,9 % р-н NaCl	6,22±0,57	6,39±0,62	9,35±0,98
Опік + 0,9 % р-н NaCl	10,97±1,21*	8,41±0,80*	14,04±2,05*
Лактопротеїн з сорбітолом	13,47±1,41*	6,95±0,47	9,77±1,77**
Опік + лактопротеїн з сорбітолом	11,10±0,94*	7,03±0,93	9,05±1,64**
HAES-LX-5 %	12,08±1,95*	7,78±0,55	11,03±1,32*,**
Опік + HAES-LX-5 %	9,41±1,01*	11,41±1,74*,**	9,92±1,12**

Використання HAES-LX-5 %.у якості протектора тільки на 7 добу проявляє захисну дію на ядерний апарат клітин , зменшуючи показник апоптозу на 12,8 %, у порівнянні з результатами групи тварин 5.

Таким чином використання HAES-LX-5 % зменшує рівень фрагментації ДНК, що вказує на пригнічення патогенно індукованого апоптозу кардіоміоцитів на 7 добу експерименту і здійснює, на наш погляд, позитивний ефект, спрямований на збереження маси органа.

Нами не виявлені достовірні відмінності показників клітинного циклу кардіоміоцитів у тварин без опікового ураження на тлі введення фізіологічного розчину через 1, 3 і 7 діб після початку експерименту. 80 % клітин міокарда у тварин контрольної групи перебувала у фазі G0G1. При порівнянні кількості клітин у фазі S та інтервалі SUB-G0G1 ми припустили існування певного балансу між процесами синтезу і фрагментації ядерної ДНК у неушкодженій тканині міокарда. На тлі опіку і застосування ФР вже через 1 добу дослідження було виявлене збільшення частки клітин, що знаходяться у фазі G0G1 ($p < 0,05$), а також клітин в інтервалі SUB-G0G1 з фрагментованою ДНК ($p < 0,05$).

На тлі зменшення частки клітин у фазі G2 + M ($p < 0,01$) через 3 доби після початку експерименту і застосування ФР зберігалася менша кількість клітин у фазі G2 + M ($p < 0,01$)). Показники S-фази кардіоміоцитів групи тварин через 1 добу після опіку не відрізнялися від показників групи порівняння. Також при такому порівнянні нами було виявлене істотне зменшення індексу проліферації IP ($p < 0,01$), наростання блоку проліферації BP ($p < 0,05$).

Через 3 доби після опікового ураження шкіри і застосування ФР зберігалася менша кількість клітин у фазі G2+M одночасно з підвищеним вмістом у міокарді клітин SUB-G0G1. При цьому також зберігався більшим показник BP ($p < 0,01$) у порівнянні з аналогічним показником контрольної групи у відповідний період. Через 3 доби після опікового ураження, на відміну від показників клітинного циклу кардіоміоцитів через 1 добу після опіку, ми спостерігали зменшення популяції клітин у фазі G0G1 і більший індекс проліферації, які, однак, не мали достовірних відмінностей від показників контрольної групи ($p>0,05$). Порівняння показників клітинного циклу кардіоміоцитів групи тварин з опіковим ураженням через 1 і 3 доби показало, що на тлі меншої частки клітин фази G0G1 і більшої частки клітин фази G2+M істотно був більшим індекс проліферації (IP) ($p<0,05$). Однак, разом з тим, зберігалася значно більша частка клітин з фрагментованою ДНК (SUB-G0G1) ($p<0,05$) і показника блоку проліферації ($p<0,05$) у порівнянні з аналогічними показниками групи контролю. Досить несподіваним виявився більший показник S- фази через 7 діб після опікового ураження у порівнянні з цим же показником, визначеним у контрольній групі ($p<0,05$), і у групі тварин через 1 добу після опікового ушкодження шкіри ($p<0,05$).

Результати проведеного дослідження свідчать про досить стабільну картину показників клітинного циклу у клітинах міокарда тварин без опікової травми з переважанням, з одного боку, клітин, що знаходяться у фазі G0G1, і наявністю певного балансу між процесами синтезу ядерної ДНК і апоптозу. На тлі опікового ураження через 1 добу у кардіоміоцитах переважали процеси апоптозу, про що свідчило суттєве збільшення клітинної популяції з фрагментованою ДНК при збереженні частки клітин, що синтезують ДНК. Поряд з цим через 1 добу після опіку відбувається збільшення частки клітин, що знаходяться у фазі G0G1, і блоку проліферації, а також менший індекс проліферації за рахунок меншого числа клітин у фазі G2+M. При подальшому розвитку опікового ураження вже через 3 доби відбувалися зміни у бік нормалізації показників клітинного циклу, що проявлялося у вигляді меншої частки клітин у фазі G0G1 і більшого індексу проліферації. На тлі опікового ураження (через 3 і 7 діб) зберігається значна кількість клітин у стані апоптозу і спостерігалося більше значення блоку проліферації, що може вказувати на недостатність компенсаторних можливостей організму до відновлення. Незважаючи на існування поглядів про захисну роль апоптозу після опікового ураження, зіставлення клінічних даних інших дослідників і отриманих нами дозволяє зробити висновок, що ураження серця може відбуватися саме на тлі посилення процесів апоптозу. Про це може свідчити збільшення і показника S-фази, виявлене через 7 діб після опікового ураження, що, у свою чергу, вказує на недостатні процеси репарації кардіоміоцитів у ранній період перебігу опікової травми.

Підводячи підсумки проведеного дослідження та аналізуючи отримані результати можемо зробити висновок про вірогідність наявності порушень клітинного циклу кардіоміоцитів у віддалений період (14, 21 і 30 добу) після термічного пошкодження шкіри у щурів.

Результати досліджень, які представлені у даному розділі дисертації опубліковані в наступних наукових роботах:

Indicators of the cardiomyocytes` cells cycle under infusion of blood substitutes and in the correction of experimental burn injury by 0,9% NaCl solution / R. V. Radoga // Reports of morphology. – 2018. – № 24 (1). – P. 62-68. [241].

Зміни показників клітинного циклу кардіоміоцитів при експериментальній опіковій хворобі в умовах застосування кровозамінників / Р. В. Радьога // Молодий вчений. – 2017. – № 11 (51). – С. 100-104. [81].

Структурні зміни міокарда щурів у ранньому періоді експериментальної опікової хвороби / Л. В. Фоміна, В. М. Андрійчук, Р. В. Радьога // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2017. – № 29. – С. 45-49. [94].

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Протягом останніх п’яти років у зв’язку з високою психологічною та соціальною напруженістю зріс травматизм населення України. Неабияку частину (≥ 10% серед дорослих, та ≥ 20% серед постраждалих дитячого віку) складають опікові травми.

Опікова травма - це не тільки ушкодження шкірних покривів, але й травматизація всіх органів і систем організму внаслідок стресової реакції судинної системи та впливу токсичних продуктів, які надходять із ділянки опікового пошкодження.

У першу чергу такі ушкодження впливають на кардіоміоцити та судини мікроциркуляторного русла серця. Подальші зміни інших органів і систем можуть бути опосередкованими - виникати унаслідок ушкодження роботи серця.

Медична наука щороку надає нові лікарські препарати для корекції станів, що виникають при опіковій травмі. До них відносять як препарати місцевої, локальної дії (штучна шкіра, аргосульфан, пов’язка «Апполо»), так і для інфузійної терапії (лактосоль, реосорбілакт, манітол). Доказовим базисом для оцінки впливу таких препаратів є морфологічні зміни органів до та після застосування коректорів станів, які виникають при опіковій травмі. Таким чином, метою свого дослідження ми обрали актуальне питання - морфологічні зміни серця та його судин у ранні терміни після опіку шкіри та їх корекцію колоїдно-гіперосмолярними розчинами.

Для реалізації поставленої мети нами були вирішені наступні завдання: були встановлені особливості будови серця щурів контрольної групи на макро- та мікрометричному рівнях, яким проводили інфузію 0,9 % розчину NaCl, лактопротеїну з сорбітолом і HAES-LX-5 %, на 1, 3 та 7 добу експерименту, макрометричні зміни серця щурів через 1-7 діб після опіку шкіри II-III ступеня, площею 21-23 % поверхні тіла та застосуванні лактопротеїну з сорбітолом і HAES-LX-5 %, виявили на світлооптичному рівні якісні та кількісні особливості пошкоджень серця щурів у ранні строки після опіку шкіри та застосуванні колоїдно-гіперосмолярних розчинів, визначили якісні та кількісні прояви компенсаторно-пристосувальних змін у серці щурів через 1-7 діб після опіку шкіри та застосуванні 0,9 % розчину NaCl, лактопротеїну з сорбітолом і HAES-LX-5 %, дослідили вплив застосування 0,9 % розчину NaCl, лактопротеїну з сорбітолом і HAES-LX-5 % на показники ендогенної інтоксикації та клітинний цикл і фрагментацію ДНК у кардіоміоцитах щурів у ранні строки після опіку шкіри та застосуванні колоїдно-гіперосмолярних розчинів.

Експериментальне дослідження було виконане керуючись рекомендаціями “Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей” (Страсбург, 1985) та при дотриманні правил гуманного відношення до експериментальних тварин згідно протоколу № 1 від 14.01.2010 року затвердженого комітетом з біоетики Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, на 180 білих щурах-самцях масою 160-180 г, отриманих із віварію Державної установи “Інститут фармакології та токсикології НАМН України”. Дослідження змін на макро- та мікрометричному рівні було проведене на 1, 3 та 7 добу. Відповідно завданням дослідження щури були розподілені на контрольну (інтактну) та шість піддослідних груп, в яких було виділено по 3 підгрупи згідно строкам виведення щурів з експерименту: 1) група інтактні тварини (катетеризовані та з поголеним тулубом), підгрупи 1.1, 1.2, 1.3, відповідно - 1, 3, 7 доба виведення з експерименту; 2) тварини без опіку та введенням фізіологічного розчину, підгрупи 2.1, 2.2, 2.3; 3) тварини без опіку та введенням лактопротеїну з сорбітолом, підгрупи 3.1, 3.2, 3.3; 4) тварини без опіку та введенням розчину HAES-LX-5 %, підгрупи 4.1, 4.2, 4.3; 5) тварини з опіковою травмою та введенням фізіологічного розчину, підгрупи 5.1, 5.2, 5.3; 6) тварини з опіковою травмою та введенням лактопротеїну з сорбітолом, підгрупи 6.1, 6.2, 6.3; 7) тварини з опіковою травмою та введенням розчину HAES-LX-5 % підгрупи 7.1, 7.2, 7.3.

На макрометричному рівні досліджували: масу щурів, масу серця, об'єм серця та розміри серця (довжина, ширина та передньо-задній розмір).

При гістологічному дослідженні використали методи фіксації, проводки, забарвлення гематоксилін-еозином та за Ван-Гізон, та проводили якісний та кількісний аналіз морфологічних змін стінки серця: у кардіоміоцитах досліджували зміни діаметру кардіоміоцитів, площі їх поперечного перетину, площі перетину ядер, ширини зони перимізію та ендомізію, зміни індексу Керногана для артеріол та венул [23].

Ми обстежили контрольну групу тварин, які знаходилися в умовах віварію, отримували стандартну дієту, питво і яким катетеризували стегнову вену для коректного порівняння морфологічних змін при стресовому впливі на судини у піддослідних тварин згідно до робіт [26; 101]. Виводили їх із досліду шляхом декапітації під пропафоловим наркозом у строки, які були передбачені наступними дослідами для уникнення некоректності порівняння у зв'язку із віковими змінами міокарда.

У групі тварин без опікової травми і введення препаратів загальна маса щурів, у середньому, дорівнювала: (165,2±4,2) г на першу добу, на третю добу (176,4±4,2) г, на сьому добу (191,5±3,9) г, маса серця складала, у середньому: (0,662±0,061) г, (0,68±0,062) г, (0,711±0,067) г, відповідно.

Міокард у всі встановлені терміни мав типову для щурів гістологічну будову. Скорочувальні елементи міокарда були представлені повноцінними м'язовими волокнами (кардіоміоцитами), які рівномірно були забарвлені гематоксиліном та еозином. Діаметр кардіоміоцитів у середньому склав: (12,1±0,5) мкм (13,0±0,6) мкм, (13,3±0,6) мкм, на відповідні строки дослідження, площа їх поперечного перетину – (121,5±5,7) мкм^2, (133,3±6,0) мкм^2 та (134,2±6,1) мкм^2, відповідно. Площа поперечного перетину ядер, у середньому, дорівнювала: (29,8±1,3) мкм^2, (27,9±1,2) мкм^2, (28,2±1,2) мкм^2 протягом експерименту. Ширина зони перимізію-(28,1±1,4) мкм, (28,8±1,4) мкм, (28,6±1,4) мкм, ендомізію–(4,6±0,2) мкм, (4,9±0,2) мкм та (4,8±0,2) мкм, відповідно. Отримані дані збігаються із такими, що були виявлені іншими науковцями [4; 12; 22].

Для адекватного порівняння результатів морфологічного дослідження міокарда при опіковій травмі та лікуванні, для уникнення впливу похибок, пов’язаних із дією розчинів, які вводили у якості лікувальних заходів, обстежені 3 групи щурів порівняння, яким вводили фізіологічний розчин, лактопротеїн з сорбітолом та препарат HAES-LX-5 % без нанесення опікової травми [29; 51].

Введення експериментальним тваринам без опікової травми фізіологічного розчину не призвело до будь-яких патологічних змін у міокарді на тканинному (світло-оптичному) рівні. Щури не втрачали вагу, загальна маса щурів, у середньому, дорівнювала: (164,8±3,6) г на першу добу, на третю добу (172,0±4,3) г, на сьому добу (181,6±4,9) г, маса серця складала, у середньому: (0,641±0,050) г на першу добу, (0,657±0,046) г на третю добу, (0,688±0,034) г на сьому добу.

Міокард був представлений цілісними кардіоміоцитами, рівномірно забарвленими гематоксиліном та еозином. Діаметр їх у середньому складав: (14,1±0,4) мкм, (11,9±0,5) мкм, (15,3±0,7) мкм, площа їх поперечного перерізу – (161,5±8,1) мкм^2, (113,3±5,2) мкм^2 та (174,2±8,3) мкм^2, відповідно строкам експерименту. Площа поперечного перетину ядер, в середньому, дорівнювала: (29,8±1,0) мкм^2 на першу добу, (27,7±1,3) мкм^2 на третю та (28,7±1,1)мкм^2 на сьому добу. Наші дані збігаються із загальновідомими даними [4; 22].

Ширина зони перимізію складала, у середньому: на першу добу експерименту (29,5±1,2) мкм, на третю — (33,8±1,5) мкм, на сьому — (25,3±1,0) мкм, ендомізію – (4,9±0,2) мкм, (5,1±0,2) мкм та (4,6±0,2) мкм, відповідно. Клітинні елементи запалення у стромі були відсутні. Ми відмічали помірне відносно рівномірне кровонаповнення інтраміокардіальних судин гемомікроциркуляторного русла.

У тварин на першу добу експерименту індекс Керногана для артеріол складав (0,21±0,01), на третю — (0,24±0,011), на сьому — (0,20±0,009), для венул — (0,25±0,012), (0,20±0,008) та (0,19±0,008), відповідно. Таким чином введення фізіологічного розчину в основному не викликало змін судин ГМЦР, на що вказували також роботи інших дослідників [12].

У міокарді експериментальних тварин без опікової травми, після введення їм колоїдних гіперосмолярних розчинів - лактопротеїну з сорбітолом та HAES-LX-5 %, на гістологічному рівні нами не виявлено структурних порушень, змін кровопостачання, або інших змін, які б свідчили про негативний вплив цих препаратів на міокард лівого шлуночка. Так товщина кардіоміоцитів, площа поперечного перетину ядер, ширина перимізію та ендомізію, а також індекс Керногана для атреріол та венул не були статистично значуще більшими за відповідні показники у групі тварин, яким проводили внутрішньовенне введення фізіологічного розчину NaCl 0,9 %, ($p>0,05$).

В обох групах ми виявили, що щури не втрачали вагу, загальна маса щурів, у середньому, дорівнювала: (164,5±3,8) г при застосуванні лактопротеїну з сорбітолом та (163,3±4,2) г після введення HAES-LX-5 % на першу добу, на третю добу (174,3±4,2) г та (170,3±5,8) г, відповідно, на сьому добу (186,8±4,2) г та (179,8±4,4) г. Маса серця складала, у середньому: (0,608±0,054) г, (0,640±0,050) г і (0,648±0,048) г на 1, 3 та 7 доби при застосуванні лактопротеїну з сорбітолом, та (0,581±0,048) г, (0,598±0,052) г, (0,578±0,050) г, у відповідні терміни, при введенні HAES-LX-5 %.

У цілому, можливо констатувати, що введення інтактним тваринам фізіологічного розчину, лактопротеїну з сорбітолом та препарату HAES-LX-5 % не мало негативного впливу на міокард лівого шлуночка, та не призвело, у визначені терміни, до його морфологічних змін на тканинному рівні. Гістологічна будова міокарда, морфометричні показники у зазначених групах тварин достовірно не різнилися між собою, що узгоджується із даними, які отримали у віддалені строки при аналогічному дослідженні інших органів [32; 97].

У подальшому ми створили групу порівняння, де моделювали опікову травму та не проводили будь-якої медикаментозної корекції. Смертність у цій групі складала 80 % на сьому добу експерименту, у зв’язку з чим практично не можливим було набрати кількісно коректну групу порівняння з «чистим опіком» шкіри без лікування. У якості основної групи порівняння дії гіперосмолярних розчинів ми використали групу щурів з опіковою травмою шкіри і введенням 0,9 % розчину NaCl. Отримані зміни міокарда ми розцінювали як зміни при так званій «чистій» опіковій травмі без лікування, оскільки попередні досліди, як і роботи [26; 27] показали повну відсутність впливу 0,9 % розчину NaCl на параметри серця.

В цій групі тварин загальна маса щурів, у середньому, дорівнювала: на першу добу (151,0±4,1) г, на третю добу (153,6±3,8) г, на сьому добу (154,6±3,0) г, маса серця, у середньому: на першу добу (0,560±0,043) г, на третю добу (0,621±0,054) г, на сьому добу (0,558±0,051) г.

При інфузії фізіологічного 0,9 % розчину NaCl ми спостерігали перерозподіл кровонаповнення судин гемомікроциркуляторного русла з ознаками венозного повнокрів'я та сладж-феномену. У міокарді були відмічені дрібно-вогнищеві та поширені (на 3-ю та 7-му добу) діапедезні крововиливи у перимізій, а також помірне розширення зони пери- і ендомізію ((39,8±2,0) мкм та (13,5±0,6) мкм, відповідно, у першу добу, (42,1±2,1) мкм та (16,4±0,8) мкм, відповідно, на третю добу, (44,5±2,2) мкм та (18,3±0,9) мкм, відповідно, на сьому добу, що ми оцінили, як наявність інтерстиціального набряку міокарда. Також ми спостерігали обмежений субендокардіальний набряк строми лівого шлуночка серця. Подібні дані отримали [35; 61] при дослідженні впливу опікової травми на інші органи та системи.

Діаметр кардіоміоцитів, у середньому, склав на першу добу (13,7±0,4) мкм, на третю – (16,8±0,3) мкм, на сьому (15,7±0,5) мкм, середня площа їх поперечного зрізу – (122,1±4,2) мкм^2, (220,6±8,6) мкм^2, (189,7±7,6) мкм^2, відповідно. Площа поперечного зрізу ядер, у середньому, склала: на першу добу (30,0±1,3) мкм^2, на третю – (33,1±1,6) мкм^2, на сьому – (39,8±1,8) мкм^2. При цьому, на 3-ю та 7-му добу ми відзначали фрагментацію поодиноких м'язових волокон, зони міофібрилярної дегенерації і ділянки з розволокненням і хвилеподібною звивистістю, як поодиноких, так і окремих груп м'язових волокон.

Дані гістологічного дослідження вказують на наявність значних дистрофічних (а, особливо на 7-му добу, також некротичних) змін спеціалізованих функціональних клітин міокарда лівого шлуночка, порушення його живлення внаслідок ушкодження судин гемомікроциркуляторного русла у експериментальних тварин при опіковій травмі при застосуванні фізіологічного 0,9 % розчину NaCl. На такі ж дані вказували [23; 25] при дослідженні впливу інших зовнішніх негативних факторів на організм.

У шостій групі тварин застосовували вливання лактопротеїну з сорбітолом.

Маса серця складала, у середньому: на першу добу (0,630±0,054) г, на третю добу (0,656±0,060) г, на сьому добу (0,686±0,058) г, загальна маса щурів, у середньому, дорівнювала: на першу добу (159,5±3,5) г, на третю добу (163,1±4,1) г, на сьому добу (157,5±3,2) г.

Товщина кардіоміоцитів, у середньому, склала: на першу добу (14,1±0,6) мкм, на третю – (16,2±0,8) мкм, на сьому (16,0±0,8) мкм, середня площа їх поперечного перерізу – (160,8±8,0) мкм^2, (210,9±10,1) мкм^2, (202,3±10,1) мкм^2, відповідно. Площа поперечного перерізу ядер, у середньому, складала: на першу добу (37,0±1,3) мкм^2, на другу – (40,0±1,6) мкм^2, на сьому – (44,2±1,1) мкм^2. Пікнотично змінені ядра, глибчастий розпад міофібрил практично ми не зустрічали. На сьому добу експерименту у 0,9 % збережених кардіоміоцитів виявлено пристінкове (переважно) і/або центральне розташування конденсованого ядерного хроматину у вигляді оптично щільних грудочок.

З боку міокарда зберігалися, як і у попередній групі експериментальних тварин, ознаки набухання у частині кардіоміоцитів з посиленням еозинофілії їх саркоплазми. Набряк фіброзної тканини строми міокарда зберігався, але був менш виражений, ніж у попередній групі, в якій щурам вводили фізіологічний розчин. Ширина зони перимізію та ендомізію складала, у середньому: (37,7±1,6) мкм та (9,6±0,4) мкм, відповідно, у першу добу, (38,2±1,8) мкм та (14,3±0,6) мкм, відповідно, на третю добу, (36,6±1,5) мкм та (13,3±0,5) мкм, відповідно, на сьому добу. Отримані дані ми розцінили як прояв набряку сполучної тканини міокарда.

На 3-ю добу у венулах і капілярах ми спостерігали ознаки гіперемії, а також стазу, при одночасному відносному спазмі та малокрів'ї артеріол.

Індекс Керногана для артеріол складав: на першу добу експерименту (0,22±0,004), на третю — (0,28±0,003), на сьому — (0,24±0,003), для венул — (0,19±0,0022), (0,16±0,002) та (0,21±0,0025), відповідно. Ендотелій судин та ендокард шлуночка в усі строки мав сплощений вигляд, тільки подекуди в артеріолах на 3-ю добу ми спостерігали стовпчасте розташування ендотелію, що вказувало на спазм артеріол згідно думки [23].

Результати гістологічного дослідження міокарда щурів з опіковою травмою після проведення терапії лактопротеїном з сорбітолом свідчать про наявність ознак ушкодження кардіоміоцитів, порушення мікроциркуляції міокарда лівого шлуночка, як і у випадку застосування фізіологічного 0,9 % розчину NaCl. Проте, на відміну від попередньої групи, ушкодження кардіоміоцитів були обмежені лише їх контрактурними змінами та дистрофією. Некрозу клітин ми не спостерігали. Виразність гістологічних змін міокарда та мікросудин були меншими протягом експерименту і вони зберігалися до його завершення.

Результати досліджень щодо виявлення та оцінки особливостей морфологічних змін у міокарді щурів, яким протягом 7 діб після опікової травми проводили інфузію розчину HAES-LX-5 %, у ранні терміни після опіку шкіри визначають наступне.

Загальна маса щурів, у середньому, дорівнювала: на першу добу (156,8±2,1) г, на третю добу (160,5±3,5) г, на сьому добу (163,8±4,1) г. Маса серця була дещо меншою ніж у попередній групі і складала, у середньому: на першу добу (0,585±0,054) г, на третю добу (0,645±0,059) г, на сьому добу (0,605±0,052) г, що ми розцінили як прояв протизапальної ефекту (зменшення набряку) при використанні HAES-LX-5 %, що узгоджується з даними [19].

На тлі застосування розчину HAES-LX-5 % у перші три доби мали місце структурні зміни міокарда на світлооптичному рівні, як кардіоміоцитів так і стромальних елементів. Діаметр кардіоміоцитів, у середньому, дорівнював: на першу добу (14,2±0,5) мкм, на третю — (17,2±0,6) мкм, площа поперечного їх перетину складала (158,7±6,3) мкм^2 та (230,7±9,7) мкм^2, відповідно, але фрагментації кардіоміоцитів на всій площі зрізів ми не спостерігали, проте подекуди зустрічали поодинокі хвилеподібні волокна. У всіх полях зору поперечна посмугованість кардіоміоцитів чітко візуалізувалася.

Площа поперечного перерізу ядер склала: на першу добу (35,3±1,7) мкм^2, на третю — (38,4±1,8) мкм^2. Конденсація хроматину по периферії оболонки ядра на третю добу була виявлена менш, ніж у 0,03 % ядер.

З боку судин гемомікроциркуляторного русла на 1-шу та 3-ю добу експерименту ми реєстрували помірну венулярно-капілярну гіперемію, переважно у субендокардіальній зоні. Індекс Керногана для артеріол складав: на першу добу експерименту (0,19±0,0076), на третю — (0,17±0,0069), для венул — (0,18±0,0034) та (0,17±0,003), відповідно. Крововиливів та сладж-феномену нами не було відмічено.

За даними мікроскопічного дослідження міокарда щурів з опіковою травмою, яким застосовували HAES-LX-5 %, у перші три доби експерименту мали місце слабко виражені ознаки ушкодження кардіоміоцитів у вигляді їх дистрофії та набухання поодиноких волокон, набряку та розсіяної лімфо-гістіоцитарної інфільтрації строми з переважанням макрофагів, незначне порушення кровообігу у вигляді венулярно-капілярного повнокрів'я. Проте, вже на сьому добу ми спостерігали практично повну нормалізацію структурних елементів міокарда лівого шлуночка та його кровопостачання.

У ході аналізу мікроскопічних змін у міокарді на світлооптичному рівні ми виявили, що у всіх тварин після нанесення опікової травми відбувалося пошкодження кардіоміоцитів. Але переважали порушення кровопостачання міокарда лівого шлуночка на рівні судин гемомікроциркуляторного русла, насамперед, — венулярно-капілярне повнокрів'я. У той же час, виявлені патологічні зміни мали різний ступінь виразності і поширеності у залежності від застосованого для корекції стану фармакологічного засобу. Найбільш виражені морфологічні зміни ми спостерігали у міокарді тварин з опіковою травмою після введення 0,9 % розчину NaCl, що підтверджувалося морфометричними даними.

Застосування комбінованих гіперосмолярних розчинів зменшило ступінь і поширеність структурних змін у міокарді та судинах його мікроциркуляторного русла, викликаних експериментальною опіковою травмою.

При використанні HAES-LX-5 % у перші три доби експерименту ми також виявляли поодинокі патологічно змінені кардіоміоцити, розсіяні гістіоцитарні елементи у стромі, однак розлади кровообігу і явища набряку (як стромального, так і внутрішньоклітинного) були значно меншими. Вже на 7-му добу (на завершення експерименту) у тварин, які отримували HAES-LX-5 %, зміни у міокарді мали мінімальний та мозаїчний характер, гістологічна будова міокарда лівого шлуночка була близькою до такої у групах тварин без термічного ушкодження. Ознаки запалення і виражених розладів кровообігу також були практично відсутні.

Отже, результати аналізу морфометричних показників міокарда показали виражений протекторний ефект застосування колоїдних гіперосмолярних розчинів протягом 7 діб після опікової травми шкіри. При чому при звикористанні розчину HAES-LX-5 % він був подібним до результату використання розчину лактопротеїну з сорбітолом, але більш вираженим на сьому добу експерименту. У ті ж терміни експерименту, при інфузії фізіологічного 0,9 % розчину NaCl тваринам після опікової травми шкіри, ми відмічали не тільки менш виражений захисний ефект, але й у деяких випадках маже повну його відсутність.

За нашими багатьох дослідників [21; 24; 33], як і за даними, які були отримані нами у ході експерименту, опікова травма шкіри супроводжується розвитком ендогенної інтоксикації. Так, у тварин з опіковою травмою шкіри та застосуванням фізіологічного розчину 0,9 % NaCl ми відмічали більший рівень молекул середньої маси у сироватці крові відповідно на 84,6, 180 та 126 % ($p<0,05$) станом на 1, 3 та 7 добу експерименту, порівняно з тваринами контрольної групи. Інфузія колоїдно-гіперосмолярних розчинів до певної міри стримує розвиток системної ендотоксемії. За вказаним ефектом розчини HAES-LX-5 % та лактопротеїну з сорбітолом були практично співставними, а їх ефект набував максимального значення на 7 добу експерименту. Аналіз отриманих даних свідчить, що використання розчинів лактопротеїну з сорбітолом та HAES-LX-5 % не впливає на рівень вмісту молекул середньої маси у сироватці крові щурів при внутрішньовенному введенні у групах тварин порівняння (1-4) та практично в однаковій мірі попереджує розвиток ендогенної інтоксикації на тлі опікової травми шкіри.

У наших дослідженнях ми також встановили, що рівень ЛІІ є статистично значуще нижчим у щурів без опікової травми, ніж у щурів з опіком впродовж усього періоду спостережень ($p<0,05$-$0,001$) та статистично значуще вищим ($p<0,05$-$0,001$) у щурів з опіком шкіри, яким вводили 0,9 % розчин NaCl, у порівнянні з тваринами, яким проводили інфузію розчинів лактопротеїну з сорбітолом або HAES-LX-5 %.

За даними багатьох сучасних авторів [41; 86; 95] про зміни впливу різних екстремальних факторів та їх нівелювання можна судити по змінах фаз клітинного циклу. Аналіз отриманих у ході виконання експерименту даних щодо показників клітинного циклу кардіоміоцитів показав стабільність показників міокарда у щурів з інфузією досліджуваних розчинів та без опікової травми. Переважна кількість клітин перебували у фазах G0G1 та G2+M, а між показниками фрагментації ядерної ДНК та S-фази зберігався певний баланс.

У той же час на фоні опіку шкіри спостерігали посилення процесів апоптозу, що проявлялося більшим показником інтервалу SUB-G0G1 на третю та сьому добу експерименту у 2,19 та 1,55 рази у порівнянні з тваринами без опіку і яким вводили фізіологічний розчин 0,9 % NaCl ($p<0,05$). Таке значне зростання фрагментації ДНК ядер кардіоміоцитів, на нашу думку ,як і на думку [28] є основним показником патогенно індукованого апоптозу, що, у подальшому, може призвести до розвитку незворотного ушкодження клітин, що узгоджується з результатами інших досліджень [230, 312]. На нашу думку такі ранні прояви дисбалансу клітинного циклу структурних елементів серця при опіковій травмі свідчать про першочергове ураження саме міокарда.

Також, при інфузії фізіологічного розчину 0,9 % NaCl, спостерігали більший відсоток диплоїдних ядер у тварин з опіковою травмою та менший відсоток тетраплоїдних – майже вдвічі, що відобразилося на збільшенні співвідношення 2с/4с, яке становило 10,97 проти 6,22 у тварин 2 групи. Зміна співвідношення між відсотком 2с та 4с ядер у даному випадку свідчила про посилення спроможності до регенерації ушкодженого органа.

Таким чином, все вищеозначене вказує на тривале, некореговане порушення клітинного циклу та його недостатньо ефективну нормалізацію на фоні використання 0,9 % розчину NaCl у перші 7 діб після опіку шкіри.

Дослідження показників клітинного циклу ядер кардіоміоцитів щурів при корекції морфологічних змін, які виникли при опіковій травмі, колоїдними гіперосмолярними розчинами в експерименті показало, що при використанні лактопротеїну з сорбітолом відсоток ядер, які перебувають в інтервалі G_0/G_1, на першу добу був більшим на 5,8 % ($p<0,05$) порівняно з тваринами 5 групи. При цьому відсоток ядер у пресинтетичній фазі у кардіоміоцитах тварин, яким вводили HAES-LX-5 %, був наближеним до такого у тварин, яким вводили фізіологічний розчин.

На третю добу цей показник у групах тварин, яким вводили фізіологічний розчин та лактопротеїн з сорбітолом суттєво не різнився, а у групі 7 був вищим на 2,8 %. Можна припустити, що деяке відновлення показників клітинного циклу кардіоміоцитів через 3 доби після опіку виникає ще до прояву гістологічних ознак регенерації, які, за даними літератури, виявляються пізніше [6].

На сьому добу експерименту найвищий показник відсотка ядер кардіоміоцитів в інтервалі G_0-G_1 ми спостерігали у 5 групі тварин (на 3,8 % більший за 6 і 7 групу), відповідно у групах 6 та 7 ці показники вірогідно не відрізнялися.

Відсоток клітин, які перебували у постсинтетичній та мітотичній фазах (інтервал G_2M) КЦ ядер кардіоміоцитів в умовах опікової травми та лікуванні колоїдними гіперосмолярними розчинами представлений таким чином: у групі опікова травма+HAES-LX-5 % цей показник на першу та сьому добу був вищим від такого у тварин групи порівняння на 14,64 % та 36,72 %, але на 3 добу експерименту був нижчим на 24,23 %, тоді як у тварин групи опікова травма+лактопротеїн з сорбітолом він був більшим, ніж у тварин групи 5 у всі строки експерименту. Ми вважаємо, що це може вказувати на незавершену репаративну регенерацію кардіоміоцитів на тлі лікувально-профілактичного введення лактопротеїну з сорбітолом.

Паралельно з дослідженням фаз КЦ за допомогою МПЦ ми визначали фрагментацію ДНК ядер кардіоміоцитів, яка є основним показником апоптозу та представлена на гістограмах інтервалом RN_1. На фрагментацію ДНК вказувало зменшення плоїдності ядер <2с. Ми звернули увагу на те, що відсоток ядер з ознаками фрагментації ДНК був постійно вищим при використанні гіперосмолярних розчинів у якості протектора уражень внутрішніх органів, ніж у тварин груп порівняння 2 та 5 і тільки на 7 добу експерименту цей показник знизився у групі тварин, яким вводили HAES-LX-5 % порівняно з групою 5 на 12,8 %, але не досягав значень у групі 2, перевищуючи їх на 34,88 %.

Використання HAES-LX-5 %.у якості протектора тільки на 7 добу проявляє захисну дію на ядерний апарат клітин, зменшуючи показник апоптозу у порівнянні з результатами групи тварин 5. Про це може свідчити збільшення і показника S-фази, виявлене через 7 діб після опікового ураження, що, у свою чергу, вказує на недостатні процеси репарації кардіоміоцитів у ранній період перебігу опікової травми.

Таким чином, курсова терапія щурів з опіковою травмою шкіри розчинами лактопротеїну з сорбітолом та HAES-LX-5 % зменшує рівень фрагментації ДНК, що вказує на пригнічення патогенно індукованого апоптозу кардіоміоцитів і здійснює, на наш погляд, позитивний ефект, спрямований на збереження маси органа, та суттєво запобігає загибелі тварин упродовж усього спостереження.

Підводячи підсумки проведеного дослідження та аналізуючи отримані результати можемо зробити висновок про вірогідність наявності порушень клітинного циклу кардіоміоцитів у віддалений період (14, 21 і 30 добу) після термічного пошкодження шкіри у щурів. Також ми вважаємо, що HAES-LX-5 % має відстрочений (кумулятивний) ефект, оскільки роботами [25; 30; 99] було доведено його позитивний протекторний вплив на інші органи у пізні строки дослідження.

Таким чином, опікова травма площею 21-23 % поверхні тіла викликає розвиток морфологічних змін міокарда на різних рівнях структурної організації, що обумовлене процесами ураження та відповідними компенсаторно-пристосувальними реакціями. Морфологічно доведено, що використання інфузійних колоїдно-гіперосмолярних розчинів лактопротеїну з сорбітолом і HAES-LX-5 % позитивно впливає на репаративну здатність міокарда. При чому розчин HAES-LX-5 % здійснив потужнішу протекторну дію і є перспективним для корекції морфологічних змін міокарда на тлі опікової травми.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведене нове вирішення науково-практичної задачі, яка полягає у встановлені морфологічних змін міокарда на різних рівнях структурної організації після термічного ушкодження шкіри II-III ступеня площею 21-23 % поверхні тіла щурів при застосуванні 0,9 % розчину NaCl, ЛП або HAES-LX-5 % через 1, 3 та 7 діб експерименту. Визначені рівень вмісту молекул середньої маси та лейкоцитарний індекс інтоксикації у сироватці крові, особливості клітинного циклу і фрагментації ДНК кардіоміоцитів щурів у ранні терміни після опікової травми шкіри та за умов застосування інфузійних колоїдно-гіперосмолярних розчинів лактопротеїну з сорбітолом і HAES-LX-5 %.

1. Введення інтактним тваринам фізіологічного розчину, ЛС та препарату HAES-LX-5 % не мало негативного впливу на морфологію міокарда лівого шлуночка, та не призвело, у визначені терміни, до значних морфологічних змін на тканинному рівні. Гістологічна будова міокарда лівого шлуночка, морфометричні показники у зазначених групах тварин достовірно не різнилися між собою.

2. Найбільш виражені зміни більшості макрометричних показників серця та вплив наслідків опіку на зміни цих показників були виявлені через 3 та 7 діб при застосуванні, у якості протектора, фізіологічного розчину та розчину ЛС. При інфузії 0,9 % р-н NaCl на 7 добу достовірно меншими ($p<0,05$), у порівнянні з показниками контрольної групи, були маса серця та об’єм серця, на 3 та 7 добу – маса щурів. При інфузії розчину ЛС достовірно меншою ($p<0,05$) виявилась маса щурів на 7 добу, та достовірно більшим ($p<0,05$) об’єм серця на 3 добу експерименту.

3. При застосуванні ЛС у міокарді виявлені ознаки набряку перимізію та ендомізію (до (36,6±1,5) мкм та (28,5±0,95) мкм відповідно), розлади кровообігу: стаз і еритропедез, перерозподіл крові з артеріолярної до

венулярної ланки гемомікроциркуляторного русла, які були виражені на 3-ю та 7-у добу, мали місце осередки продуктивного запалення і достовірно значних ($p<0,05$) дистрофічних змін кардіоміоцитів (діаметр кардіоміоцитів склав (16,0±0,75) мкм, площа поперечного перетину кардіоміоцитів дорівнювала (202,3±10,1) мкм^2).

4. При використанні HAES-LX- 5% у перші три доби експерименту на світлооптичному рівні ми виявляли поодинокі хвилеподібні волокна, поодинокі кардіоміоцити з набуханням, гомогенізацією та еозинофілією цитоплазми у субендокардіальній зоні, розсіяні гістіоцитарні елементи у стромі, однак розлади кровообігу і явища набряку (як стромального, так і внутрішньоклітинного) були значно меншими. Вже на 7-му добу у тварин, які отримували HAES-LX- 5 %, зміни у міокарді (набухання поодиноких кардіоміоцитів з еозинофілією цитоплазми) мали мозаїчний характер, гістологічна будова серцевого м'яза була близькою до такої у групах тварин без термічного ушкодження.

5. Застосування розчинів ЛС та HAES-LX-5 % у порівнянні з фізіологічним розчином через 7 діб після опікової травми статистично значуще підвищує кількість клітин у фазі G2+M та S, що, відповідно, підсилює індекс проліферації. Показники інтервалу SUB-G0G1 при застосуванні комбінованих розчинів також були співставними та нижчими, ніж аналогічні показники при застосуванні 0,9 % розчину NaCl на 10 та 13 %, відповідно, що вказує на зниження рівня апоптичної активності при застосуванні даних препаратів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Азолов В. В. Эпидемиология ожогов и состояние помощи пострадавшим в России / В. В. Азолов, М. М. Попова, В. А. Жегалов [и др.] // Прилож. к Нижегородскому медицинскому журналу «Комбустиология». – 2004. – С. 27– 29.
2. Алексашин М. Ю. Оценка качества жизни пациентов, перенесших термическую травму / М. Ю. Алексашин // Скорая медицинская помощь. – 2006. – № 3. – С. 221–222.
3. Алексеев А. А. Сравнительное изучение применения плазбумина-20 при термической травме / А. А. Алексеев, Т. А. Ушакова, И. Ю. Ларионов // Рос. науч.–практ. журн. – 2006. – Т. 7, № 3 – С. 38–40.
4. Андріїшин О. П. Значення інтоксикації організму в розвитку ультраструктурних змін в органах нервової системи і серці при експериментальній термічній травмі / О. П. Андріїшин, Т. І. Чернишенко, С. А. Антонюк, К. С. Волков, Н. В. Пасєчко // Вісник наукових досліджень. - 2000. - № 2. - С. 74-76.
5. Асанов З.О. Гемодинамический ответ на непрерывно нарастающую гипоксию: возрастные особенности / З.О. Асанов // Вісник невідкладної і відновної медицини. – 2006. – № 2. – С. 191–194.
6. Атаман О.В. Патофізіологія / О.В. Атаман. – Вінниця: Нова Книга, 2016. – Т.1. – С. 428–442.
7. Березов Т.Т. Биологическая химия / Т.Т. Березов, Б.Ф. Коровкин. – Москва: Медицина, 2007. – С. 595–596.
8. Бочаров Р. В. Оптимизация диагностики ожогового шока и коррекции нарушений гемостаза у детей с термической травмой / Р. В. Бочаров, А. Л. Солнышко, В. В. Удут // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – М., 2011. – Т. 56, № 1. – С. 95–100.
9. Буланов А.Ю. Объемзамещающие растворы в протоколах интенсивной терапии / А.Ю. Буланов, В.М. Городецкий, И.И. Серебрийский // Вестник интенсивной терапии. – 2005. – №5. – С. 104–106.
10. Васильева А.Г. Патогенетическое обоснование путей улучшения результатов хирургического лечения ожоговых поражений у лиц пубертатного возраста // А.Г. Васильева, Е.В. Зиновьев, Д.В. Костяков //

Современные проблемы науки и образования. – 2015. – №5. – С. 102–106.

11. Вилков С.А. Первый опыт использования перфторуглеродов в сочетании с эритроцитаферезом при ожоговом шоке / Кудрицкий С.Ю., Борисевич А.Л. [и др.] – Материалы Междунар. конгр. "Комбустиология на рубеже веков". – М.: 2000. – С. 93–94.
12. Вітер В. С. Субмікроскопічний стан гемокапілярів серця при експериментальній термічній травмі за умов застосування ліофілізованої ксеношкіри / В. С. Вітер, К. С. Волков, З. М. Небесна // Світ медицини та біології. - 2013. - № 4(42). - С. 77-79.
13. Влияние внутривенного лазерного облучения крови на динамику раневого процесса у обожжённых / Дербенёв В. А., Гребенник С. Ф., Якубов Э. Ш. [и др.] // Лазерная медицина. – 2008. – Т. 12, вып. 4. – С. 13–17.
14. Влияние переливания компонентов крови на выраженность синдрома системного воспалительного ответа и показатели интоксикации при тяжелой термической травме / А. Ю. Божедомов, В. В. Моррисон, Н. В. Островский, Н. М. Шулаева // III Сьезд комбустиологов России, 15–18 ноября 2010 г.: тезисы докл. – М., 2010. – С. 63–64.
15. Влияние перфторана на динамику эндогенной интоксикации у пострадавших с тяжелой термической травмой / Филиппова О. В., Шлык И. В., Полозова Е. В. и др. // Анестезиология и реаниматология. – 2007. – №3. – С. 55–57.
16. Волков К. С. Перебіг пристосувально-компенсаторних та регенераторних процесів у деяких органах травної системи при термічній травмі в умовах використання ліофілізованих ксенодермотрансплантатів / К. С. Волков, Л. Д. Лучанко, М. В. Самборський // Вісн. наук. досліджень. – 2006. – № 3. – С. 78–79.
17. Волков К. С. Стан регенераційних процесів в супраоптичних ядрах гіпоталамуса при важких термічних опіках / К. С. Волков // Тези доповідей 1 Національного конгресу анатомів, гістологів, ембріологів та топографоанатомів України “Актуальні питання морфології”. – Івано-Франківськ, 1994. – С. 34. 29.
18. Волков К. С. Структурная и гистохимическая характеристика лизосомального аппарата нейронов при экспериментальных ожогах / К. С. Волков, О. Ю. Буджерин, О. Е. Кузив // Тезисы докладов

республиканской науч. конф. “Вопросы морфологии центральной нервной системы”. – К., 1984. – С. 27–28. 30.

19. Волков К. С. Ультраструктура основних компонентів органів систем організму : навч. посібник-атлас. / К. С. Волков. – Тернопіль: Укрмедкнига, 1999. – С. 102.
20. Вьюшина А.В. Перекисное окисление белков в почках у пренатально стрессированных крыс / А. В. Вьюшина, И. А. Герасимова, М. А. Флеров // БЭБиМ. – 2004. – Т. 138, № 7. – С. 41–44.
21. Герасимова Л. И. Острая ожоговая токсемия / Л. И. Герасимова // Патофизиология крови. Экстремальные состояния (сборник работ). Под ред. А. И. Воробьёва, Н. А. Горбунова. – М.: Бивитек, 2004. – С. 92–102.
22. Гетманюк І. Б. Ультраструктурні зміни в передсердях та вушках серця при експериментальній термічній травмі / І. Б Гетманюк, К. С. Волков // Світ медицини та біології. - 2010. - № 3. - С. 57-60.
23. Горальський Л. П. Основи гістологічної техніки і морфофункціональні методи досліджень у нормі та при патології / Л. П. Горальський, В. Т. Хомич, О. І. Кононський – Житомир: Полісся, 2011. – С. 288.
24. Гусак В. К. Оценка тяжести эндогенной интоксикации и выбор метода детоксикационной терапии у обожженных по данным лейкоцитограммы и биохимического мониторинга / В. К. Гусак // Клин. лаб. диагностика. – 2000. – № 10. – С. 36.
25. Дзевульская И. В. Влияние гиперосмолярных растворов на микроциркуляцию в коре надпочечников при термическом ожоге у крыс / И. В. Дзевульська, А. В. Маликов, В. Н. Титаренко // Вісник проблем біології і медицини. – 2014. – Вип. 3, Т. 2 (111). – С. 289–293.
26. Дзевульська І. В. Вплив внутрішньовенної інфузії лактопротеїну-С та HAES-LX-5% при експериментальній опіковій хворобі на летальність у щурів / І. В. Дзевульська, Е. В. Черкасов, О. І. Ковальчук // Збірник матеріалів науковопрактичної конференції «Морфологія на сучасному етапі розвитку науки». – Тернопіль: ТДМУ, 2012. – С. 96–97.
27. Дзевульська І. В. Вплив інфузійної терапії на клінічний стан організму та структурні зміни внутрішніх органів при експериментальній опіковій хворобі у щурів / І. В. Дзевульська, Е. В. Черкасов, О. І. Ковальчук [та ін.]. // Матеріали VII Міжнародного конгресу з інтегративної антропології. 17-18 жовтня 2013 р., м. Вінниця. – 2013. – С. 85–86.
28. Дзевульська І. В. Динаміка клітинної смерті в гіпофізі, надниркових

залозах і тимусі при експериментальній опіковій хворобі у щурів та за умов її лікування шляхом внутрішньовенної інфузії лактопротеїну-С та HAES-LX-5% / І. В. Дзевульська, Е. В. Черкасов, О. І. Ковальчук // Матеріали IV (66) Міжнародного науково-практичного конгресу студентів і молодих вчених «Актуальні питання сучасної медицини». – Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2012. – Спецвип. № 3. – С. 208–209.

29. Дзевульська І. В. Динаміка морфологічних змін в надниркових залозах щурів протягом місяця після опіку шкіри II-III ступеня площею 21-23% поверхні тіла, яким перших сім діб вводили 0,9 % розчин NaCl / І. В. Дзевульська // «Актуальні питання медичної науки та практики: Зб. наук.пр. ДЗ «ЗМАПО МОЗ України» – Запоріжжя, 2015. – Вип. 82, Т. 2, Кн. 2. – С. 272–282.
30. Дзевульська І. В. Місячна динаміка гістологічних змін в надниркових залозах щурів після опіку шкіри, яким протягом перших семи діб вводили розчин лактопротеїну з сорбітолом // І. В. Дзевульська // Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2015. – № 3 (89). – С. 11–14.
31. Дзевульська І. В. Порівняльна характеристика впливу інфузії лактопронеїну з сорбітолом та HAES-LX- 5% на структурні зміни гіпофіза, надниркових залоз і тимуса при експериментальній опіковій хворобі у щурів / І. В. Дзевульська, Е. В. Черкасов, О. І. Ковальчук // «Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки і практики». Матеріали 72 Всеукр. науковопрактичної конф. молодих вчених з міжнародною участю, присвяч. Дню науки «Медицина та фармація XXI століття – крок у майбутнє» (19 – 20 квітня 2012, м. Запоріжжя) – 2012. – № 9. – С. 21.
32. Дзевульська І. В. Структурні зміни в надниркових залозах протягом місяця у щурів після опіку шкіри, яким перших сім діб вводили розчин HAESLX-5% / І. В. Дзевульська // Науковий вісник Ужгородського національного університету, Серія «Медицина». – 2015. – Вип. 2 (52). – С. 12–29.
33. 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. [и др.] //

Український морфологічний альманах. – 2012. – Том 10, № 4. – С. 29-34.

34. 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 / І. В. Гунас, Е. В. Черкасов, І. В. Дзевульська, О. І. Ковальчук // Український науково-медичний український журнал. – 2012. – № 4. – С. 10–14.
35. Ефективність застосування препарату лактопротеїн з сорбітолом для профілактики порушень гомеостазу хворих з глибокими та поширеними опіками / Козинець Г. П., Осадча О. І., Боярська Г. М. [та ін.] // Матеріали І міжнародного конгресу: Сучасні досягнення інфузійної терапії. – Черкаси, 2008. – С. 80.
36. Зміни мікрометричних показників серця і легень у статевозрілих щурів-самців після глибоких опіків шкіри / О. І. Макарова, А. О. Очеретнюк, Т. В. Поліщук, Р. В. Радьога // Матеріали наукового конгресу «IV міжнародні Пироговські читання», присвяченого 200-річчю з дня народження М.І. Пирогова. V з'їзд анатомів, гістологів, ембріологів і топографоанатомів України, 2-5 червня 2010 р., м. Вінниця. – Вінниця, 2010. – С. 88.
37. Интенсивная терапия ожоговой болезни / Е. Н. Клигуненко [и др.] // М.: МЕДпресс-информ, 2005. – С. 61–75.
38. Клінічна ефективність препарату Лактопротеїн з сорбітолом у хворих з глибокими та поширеними опіками / Козинець Г. П. [и др.] // Клінічна хірургія. – 2008. – № 9. – С. 31–33.
39. Ковальчук О. І. Вплив ендогенної інтоксикації на структурні зміни органів нейроімуноендокринної системи за умов лікування опікової хвороби комбінованими гіперосмолярними розчинами / О. І. Ковальчук, Е. В. Черкасов, І. В. Дзевульська [та ін.] // Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2014. – № 1 (79). – С. 42–47.
40. Ковальчук О. І. Патогенез опікової хвороби: сучасні аспекти / Науковий вісник НМУ імені О.О. Богомольця. – 2013. – № 2 (41). – С. 64–69.
41. Ковальчук О. І. Показники клітинного циклу в аденогіпофізі у ранні терміни після опікової травми шкіри у щурів за умов окремої інфузії у перші 7 діб 0,9% розчину NaCl, лактопротеїну з сорбітолом або HAES-LX 5% / О. І. Ковальчук // East European Scientific Journal. – 2016. – Vol. 1, № 2 (6). – P. 5866.

42. Козинец Г.П. Хирургическая детоксикация в комплексном лечении ожоговой болезни / Г.П. Козинец, С.В. Слесаренко, Б.С. Шейман // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2002. – Т. 3, № 3. – С. 531–539.
43. Козинець Г. П. Ефективність застосування препарату лактопротеїн з сорбітолом для профілактики порушень гомеостазу хворих з глибокими та поширеними опіками / Г. П. Козинець, О. І. Осадча, Г. М. Боярська [та ін.] // Матеріали I міжнародного конгресу: Сучасні досягнення інфузійної терапії. – Черкаси, 2008. – С. 80.
44. Козинець Г. П. Опікова хвороба / Г. П. Козинець, О. Н. Коваленко, С. В. Слесаренко // Мистецтво лікування. – 2006. – №12. – С. 9–15.
45. Комбустиология: учебник / Фисталь Э. Я., Козинец Г. П., Самойленко Г. Е. [и др.] – Донецк, 2005. – С. 315.
46. Кондрацький Б. О. Обгрунтування розробки нового білково-сольового препарату "Лактопротеїну з сорбітолом" / Б. О. Кондрацький, М. В. Миндюк, М. Й. Винарчик // Український журнал гематології та трансфузіології. – 2004. – Т. 4 № 2. – С. 43–47.
47. Кондрацький Б. О. Трансфузійний препарат «лактопротеїн з сорбітолом» – фармако-токсикологічна характеристика / Б. О. Кондрацький, М. В. Миндюк, М. Й. Винарчик [та ін.] // Український журнал гематології та трансфузіології. – 2004. – № 4 (4). – С. 36–39.
48. Корякина К. В. Молекулы средней массы как интегральный показатель метаболических нарушений : обзор литературы / Р. В. Корякина, С. В. Белова // Клин. лаб. диагностика. – 2004. – № 3. – С. 3–8.
49. Литовченко А.М. Деякі особливості інфузійної терапії опікового шоку / А.М. Литовченко, Т.Г. Григор'єва, Г.А. Олійник, А.А. Цогоєв // Сучасні досягнення інфузійної терапії: I Міжнародний конгрес, 2–3 жовтня 2008 р.: тези доп. – Черкаси, 2008. – С. 218 – 222.
50. Лупальцов В. И. Ожоговый шок: патофизиология, клиника, лечение / В. И. Лупальцов, Т. Г. Григорьева // Лікування та діагностика. – 2004. – № 2.– С. 33–39.
51. Макарова О. І. Особливості ультраструктурних змін в респіраторному відділі легень щурів у віддалений період після термічної травми за умов її корекції колоїдно-гіперосмолярним інфузійним розчином HAES-LX-5 % / О. І. Макарова, Ю. Б. Чайковський // Світ медицини та біології. – 2014. – № 4 (46). – С. 115–120.

52. Мангуренко О. И. Инфузионно-эксфузионная терапия ожогового шока / О. И. Мангуренко // Актуальні питання медичної науки та практики : зб. наук. праць ЗМАПО. – 2004. – № 65. – С. 199–201.
53. Методи дослідження ендогенної інтоксикації організму / Андрейчин М. А., Бех М. Д., Дем'яненко В. В. [та ін.] // Методичні рекомендації: МОЗ України. – Київ, 1998. – С. 31.
54. Миронов П. И. Оценка взаимосвязи синдромов органной дисфункции с течением и исходами тяжелой термической травмы / П. И. Миронов, А. В. Лыков, В. В. Смольников // II съезд комбустиологов России, 2-5 июня 2008 г.: сб. науч. тр. М. – 2008. – С. 88–89.
55. Михальчик Е. В. Профилактическое и лечебное действие комплексного препарата при ожоговой травме у крыс / Е. В. Михальчик, А. В. Иванова, М. З. Ануров // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2004. – Т. 138, № 9. – С. 299–301.
56. Молчанов И. В. Растворы гилроксиэтилированного крахмала – современные и эффективные плазмозамещающие средства инфузионной терапии: монографический обзор / И. В. Молчанов, О. А. Гольдина, Ю. В. Горбачевский. – М., 2003. – С. 120.
57. Мусселиус С. Г. Синдром эндогенной интоксикации при неотложных состояниях / С. Г. Мусселиус. – М.: Издательство Бином, 2008. – 200 с.
58. Нагайчук В. І. Сучасні підходи до надання допомоги хворим з опіками / В. І. Нагайчук // Мистецтво лікування. – 2010. – № 5. – С. 24–27.
59. Наслідки впливу опіку шкіри на показники клітинного циклу клітин тимусу та їх корекція лактопротеїном з сорбітолом або HAES–LX-5 % / Гунас І. В., Кондрацький Б. О., Черкасов Е. В. [та ін.] // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2012. – № 11. – С. 135–141.
60. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Кожем'якін Ю. М., Хромов О. С., Філоненко М. А. та ін. – К.: Авіцена. 2002. – С. 156.
61. Небесна З. М. Морфологічний стан серця, печінки та легень після експериментальної термічної травми в умовах застосування подрібненого субстрата кріоліофілізованої ксеношкіри / З. М. Небесна, Г. А. Єрошенко, Л. Д. Тупол // Світ медицини та біології. - 2015. - № 3. - С. 99-103.
62. Нетюхайло Л. Г. Патогенез опікової хвороби (в 2 частинах) / Л. Г. Нетюхайло, С. В. Харченко, А. Г. Костенко // Світ медицини та біології.

– 2011. – № 1. – С. 127–135.

63. Новий плазмозамінник поліфункціональної дії лактосорбал в лікуванні термічних уражень / Орлик В. В., Новак В. Л., Семененко А. І. [та ін.] // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2009. – № 12. – С. 50–55.
64. Обґрунтування розробки білково-сольового препарату “Лактопротеїн з сорбітолом” / Кондрацький Б. О., Миндюк М. В., Винарчик М.Й. [та ін.] // Укр. журн. гематології та трансфузіології. – 2004. – № 2(4). – С. 43–47.
65. Ожоговая болезнь / Слесаренко С. В., Козинец Г. П., Клигуненко Е. Н. [и др.] / Днепроперовск, 2002. – С. 62.
66. Ожоговая интоксикация. Патогенез, клиника, принципы лечения. / Козинец Г. П., Слесаренко С. В., Радзиховский А. П [и др.]. – М. : МЕДпрессинформ, 2005. – С. 183.
67. Ожоговый шок / Шано В. П., Гринь В. К., Фисталь Э. Я. [и др.] – Донецк : Юго-Восток, 2006. – С. 176.
68. Ожоговый шок: оптимизация интенсивной терапии / Гусак В. К., Шано В. П., Заяц Ю. В. [и др.] // Український медичний часопис. – 2002. – № 5 (31). – С. 84–88.
69. Ожоговый шок: особенности диагностики / Шано В. П., Фисталь Э. Я., Заяц Ю. В. [и др.] // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2002. – Т. 3, № 1. – С. 41–43.
70. Опікова травма та її наслідки / Козинець Г. П., Слесаренко С. В., Сорокіна О. Ю. [та ін.] – Дніпропетровськ: Преса України, 2008. – 224 с.
71. Орлик В. В. Нові вітчизняні кровозамінники комплексної дії, створені на основі натрію лактату, сорбітолу, альбуміну, глюкози та електролітів / В. В. Орлик // Ліки України. – 2000. – № 3. – С. 4–7.
72. Орлов А. Н. Ожоговая инфекция / А. Н. Орлов. – Л.: Медицина, 1973. – 198 с.
73. Орлова О. В. Алгоритм инфузионно-трансфузионной терапии и нутриционной поддержки пострадавших с тяжелой термической травмой / О. В. Орлова, Г. А. Ливанов, К. М. Крылов // Общая реаниматология. – 2005. – Т. 1, № 2. – С. 34–36.
74. Оценка тяжести эндогенной интоксикации и выбор метода детоксикациоппой терапии у обожженных по данным лейкоцитограммы и биохимического мониторинга / Гусак В. К., Фисталь Э. Ц., Сперанский И. И. [и др.] // Клин. лаб. диагностика. – 2000. – № 10. – С. 3.
75. Павлова Т. В. Тепловая травма: патоморфологические и клинические

аспекты / Т. В. Павлова, С. А. Сумин, К. Г. Шаповалов. – М., «МИА», 2013. – С. 224.

76. Парамонов Б. А. Ожоги / Б. А. Парамонов, Я. О. Порембский, В. Г. Яблонский. – СПб, 2000. – 488 с.

77. Полутова Н.В. Патогенетическое обоснование новых принципов диагностики и медикаментозной коррекции метаболических расстройств при ожоговой болезни / Н.В. Полутова, Н.П. Чеснокова, Н.В. Островский // Фундаментальные исследования. – 2011. – №7. – С. 114–116.

78. Порівняльна характеристика клітинного циклу та фрагментації ДНК клітин печінки на фоні опікової хвороби у щурів в залежності від фармакотерапії колоїдно-гіперосмолярними розчинами / А. І. Семененко, І. Л. Черешнюк, Д. А. Лисенко, І. В. Гунас // Вісник морфології. – Вінниця. – 2011. – Т. 17, № 3. – С. 656–660.

79. Рагимова А. А. Трансфузиологическая гемокоррекция: учебное пособие для врачей / под ред. А. А.Рагимова. – М.: Практическая медицина. – 2008. – С. 597.

80. Радьога Р. В. Динаміка морфологічних змін міокарда щурів в умовах експериментальної опікової хвороби / Р. В. Радьога // Науково-практична конференція «Прикладні аспекти морфології» присвячена пам’яті професорів-морфологів Терентьєва Г.В., Роменського О.Ю., Когана Б.Й., Шапаренка П.П., Жученка С.П., 21-22 вересня 2017 р., м. Вінниця. – Вінниця, 2017. – С. 133-135.

81. Радьога Р. В. Зміни показників клітинного циклу кардіоміоцитів при експериментальній опіковій хворобі в умовах застосування кровозамінників / Р. В. Радьога // Молодий вчений. – 2017. – № 11 (51). – С. 100-104.

82. Роль и эффективность препаратов альбумина в интенсивной терапии: состояние вопроса в 2006 году / Б.Р. Гельфанд, Д.Н. Проценко, О.А. Мамонтова [и др.] // Вестник интенсивной терапии. – 2006. – №1. – С. 42–53.

83. Рыжов С. В. Молекулярные механизмы апоптических процесов / С. В. Рыжов, В. В. Новиков // Российский биотерапевтический журнал. – 2002. – Т. 1, № 3. – С. 27–33.

84. Самарев А. В. Коррекция синдрома малого сердечного выброса у тяжелообожженных в периоде ожогового шока // Дисс. канд. мед. наук

:— 14.00.37 / Самарев Александр Владимирович, Воен.-мед. академия имени С. М. Кирова – С.-Пб., 2009. – С. 138.

85. Семененко А. І. Інфузійно-трансфузійна терапія в комбустіології / В. В. Орлик, А. І. Семененко // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2008. – № 12 (2). – С. 459–463.

86. Семененко А. І. Порівняльна характеристика клітинного циклу та фрагментації ДНК клітин печінки на фоні опікоівої хвороби у щурів в залежності від фармакотерапії колоїдно-гіперосмолярними розчинами / А. І. Семененко, І. Л. Черешнюк, Д. А. Лисенко [и др.] // Вісник морфології. – 2011. – Т. 17, № 3. – С. 656–660.

87. Слесаренко С. В. Ожоговая травма: Рекомендации для практических врачей / С. В. Слесаренко, Г. П. Козинец, Е. Н. Клигуненко. – Днепропетровск, 2002. – С. 60.

88. Спиридонова Т. Г. Полиорганная дисфункция и недостаточность у обожженных : автореф. дис. д-ра мед. наук : 14.00.27, 14.00.17 / Спиридонова Тамара Георгиевна, М., 2007. – С. 41.

89. Ушакова Т.А. Азотистий баланс как критерий тяжести термической травмы / Т.А.Ушакова, М.Г. Крутиков, В.С. Демидова, А.А. Алексеев // Анналы хирургии. – 2008. – № 2. – С.28–31.

90. Фисталь Е. Я. Профілактика синдрому поліорганної недостатності при тяжких опіках у дітей / Е. Я. Фисталь, Г. Є. Самойленко, В. М. Носенко // Український журнал екстремальної медицини ім. Г. О. Можаєва. – 2004. – № 1. – С. 51–54.

91. Фисталь Э.Я. Комбустиология / Э.Я. Фисталь, Г.П. Козинець, Г.Е. Самойленко. – Донецк, 2005. – С. 315.

92. Фоміна Л. В. Морфологічні зміни в серці щурів після локальної гіпертермії шкіри / Л. В. Фоміна, Р. В. Радьога // Вісник проблем біології і медицини. –2011. – № 2 (2). – С. 277-279.

93. Фоміна Л. В. Морфологічні зміни у міокарді щурів в умовах інфузійної корекції експериментальної опікової хвороби / Л. В. Фоміна, Р. В. Радьога // Український журнал медицини, біології та спорту. – 2017. – № 5 (7). – С. 69-73.

94. Фоміна Л. В. Структурні зміни міокарда щурів у ранньому періоді експериментальної опікової хвороби / Л. В. Фоміна, В. М. Андрійчук, Р. В. Радьога // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2017. – № 29. – С. 45-49.

95. Черкасов В. Г. Морфологические аспекты цитопротекции в органах нейроиммуноэндокринной системы при инфузионной терапии ожоговой болезни / В. Г. Черкасов, А. И. Ковальчук, И. В. Дзевульская [и др.] // Вісник проблем біології і медицини. – 2015. – Вип. 4, Т. 2 (125). – С. 310–316.
96. Черкасов В. Г. Структурные механизмы цитопротекции во внутренних органах при инфузионной терапии ожоговой болезни / В. Г. Черкасов, А. И. Ковальчук, И. В. Дзевульская [та ін.] // Biomedical and biosocial antropology. – 2014. – № 23. – С. 6–12.
97. Черкасов В. Г. Структурные особенности адаптации и компенсации нарушенных функций внутренних органов при инфузионной терапии ожоговой болезни / В. Г. Черкасов, А. И. Ковальчук, И. В. Дзевульская [та ін.] // Світ медицини та біології. – 2014. – № 4 (46). – С. 165–170.
98. Черкасов В. Г. Роль эндогенной интоксикации в морфогенезе изменений во внутренних органах при инфузионной терапии ожоговой болезни / В. Г. Черкасов, И. В. Гунас, А. И. Ковальчук, И. В. Дзевульская // Biomedical and biosocial antropology. – 2015. – № 24. – С. 30–36.
99. Черкасов Е. В. Клітинна смерть та клітинний цикл в тимусі при експериментальній опіковій хворобі у щурів за умов її лікування шляхом інфузії комбінованих гіперосмолярних розчинів / Е. В. Черкасов // Український науковомедичний молодіжний журнал. – 2015. – № 2. – С. 68–75.
100. Шано В. П. Альтернативи переливанню донорської крові при опіковій хворобі / В. П. Шано, В. М. Носенко // Вісник проблем біології і медицини. – 2009. – № 1. – С. 5–10.
101. Экспериментальные модели в патологии: учебник / В. А.Черешнев, Ю. И.Шилов, М. В.Черешнева [и др.].– Пермь: Пермский гос. ун–т, 2011. – С. 267.
102. “Scoop and run” or stabilize burn shock with normal saline or small–volume hypertonic saline? / M.M. Krausz, M. Bar–Ziv, R. Rabinovici [et al.] // J. Trauma Injury Infect Crit. Care. – 2002. – V.33. – P. 6–10.
103. A mechanism of hypoxemia during burn shock // M.S. Oh, J. Uribarri, Del M.L. Monte [et al.] // Am. J. Nephrol. – 2005. – №5. – P. 366–371.
104. Acetate metabolism in normal human subjects / R.H. Richards, H.J. Vreman, P. Zager [et al.] // Am. J. Kidney Dis. – 2002. – V.2. – P. 47–57.
105. Adams HR, Baxter CR, Parker JL: Contractile function of the heart muscle

from burned guinea pigs. Circ Shock, 9: 63-73, 1982.

106. Aikwa N, Martyn JA, Burke JF: Pulmonary artery catheterization and thermodilution cardiac output determination in the management of critically burned patients. Am J Surg, 135: 811-7, 1978.
107. Alam M.S. Multiple Organ Dysfunction Syndrome In Major Burns Patients / M.S. Alam, S.H. Begum // Medicine Today. – 2010. – V. 22, № 22. – P. 75–79.
108. Alanen K, Nevalainen TJ, Lipasti J: Ischemic contracture and myocardial perfusion in isolated rat heart. Virchows Arch A Pathol Anat Histol, 385: 143-9, 1980.
109. Arshed S, Pinsky MR. Applied Physiology of Fluid Resuscitation in Critical Illness. Crit Care Clin. 2018 Apr;34(2):267-277. PubMed PMID: 29482906.
110. Asch MJ, Feldman RJ, Walker HL, et al.: Systemic and pulmonary hemodynamic changes accompanying thermal injury. Ann Surg, 178: 218–21, 1973.
111. Ashley Nicole Guillory, Robert Patrick Clayton, Anesh Prasai et al. The impact of severe burn injury on cardiac mitochondrial function. FASEB J April 2017 31:1080.22.
112. Baxter CR: Fluid volume and electrolyte changes of the early post burn period. Clin Plast Surg, 1: 693-704, 1974.
113. Baxter CR: Management of fluid volume and electrolyte changes in the early postburn period. Geriatrics, 30: 57-62, 1975.
114. Becker RA, Vaughn GM, Goodwin CW, et al.: Plasma norepinephrine, epinephrine and thyroid hormone interactions in severly burned patients. Arch Surg, 115: 439-43, 1980.
115. Benjamin NC, Andersen CR, Herndon DN, Suman OE. The Effect of Lower Body Burns on Physical Function. Burns : journal of the International Society for Burn Injuries. 2015;41(8):1653–1659. doi:10.1016/j.burns.2015.05.020.
116. Bittner EA, Shank E, Woodson L, Martyn JA. Acute and perioperative care of the burn-injured patient. Anesthesiology. 2015 Feb;122(2):448-64. PubMed PMID: 25485468; NIHMSID: NIHMS643790; PubMed Central PMCID: PMC4844008.
117. Blalock A: Experimental shock. VIII. The importance of the local loss of fluid in the production of the low blood pressure after burns. Arch Surg, 22: 610-7, 1931.
118. Bond RF, Roberts DE, Manning DE: Effects of anesthetics on myocardial

contractility and total body O2 consumption during hemorrhage. Arch Intern Pharmacodyn. 204: 228-41, 1973.

119. Braquet M, Carsin H, Guilbaud J et al: Plasma atrial natriuretic peptide in severe thermal injury. Lancet, 328: 456, 1986.
120. Briggs J.P. Disorders of salt balance. In: Fluids and electrolytes / Briggs J.P., Schnermann J. – Philadelphia: W.B. Saunders, 1990. – P. 521–534.
121. Brusselaers N, Monstrey S, Vogelaers D, Hoste E, Blot S. Severe burn injury in europe: a systematic review of the incidence, etiology, morbidity, and mortality. Critical Care. 2010;14(5):R188. doi:10.1186/cc9300.
122. Buchalter S.E. Regulation of lactate metabolismin vivo / S.E. Buchalter, M.R. Grain, R. Kreisberg // Diabetes Metab. Rev. – 2009. – №5. – P. 379–391.
123. Bunn F. Colloid solutions for fluid resuscitation / F. Bunn, P. Alderson, V. Hawkins // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2012. – № 7 – Art. No.:CD001319.
124. Byrne L, Obonyo NG, Diab SD, Dunster KR, Passmore MR, et al. Unintended Consequences; Fluid Resuscitation Worsens Shock in an Ovine Model of Endotoxemia. Am J Respir Crit Care Med. 2018 Jun 8; PubMed PMID: 29882682.
125. Cancio LC, Salinas J, Kramer GC. Protocolized Resuscitation of Burn Patients. Crit Care Clin. 2016 Oct;32(4):599-610. PubMed PMID: 27600131.
126. Cartotto R, Greenhalgh D. Colloids in Acute Burn Resuscitation. Crit Care Clin. 2016 Oct;32(4):507-23. PubMed PMID: 27600123.
127. Chai JK, Zheng QY, Li LG, Ye SJ, Wen ZG, et al. [Analysis on treatment of eight extremely severe burn patients in August 2nd Kunshan factory aluminum dust explosion accident]. Zhonghua Shao Shang Za Zhi. 2018 Jun 20;34(6):332-338. PubMed PMID: 29961288.
128. Chambers D. E. Xanthine oxydase as a source of free radical damage in ishemia / D. E. Chambers, D. A. Parks, G. A. Patterson // J. Moï. Cell. Cardiol. – 2005. – Vol. 27. – P.1124–1129.
129. Chen, T.J., Shen, B.H., Yeh, F.L., Lin, J.T., Ma, H., Huang, C.H., Fang, R.H. Delayed dilated cardiomyopathy for major burn injuries. Burns. 2003;29:343–348.
130. Chi L, Yang Z, Huan Y: Effects of abnormal distribution of calcium on impairment of myocardial mechanics in the early stage of thermal injury. [Chinese]. Zhonghua Zheng Xing Shao Shang Wai Ke Za Zhi – Chinese Journal of Plastic Surgery & Burns, 14:33-6, 1998.

131. Chiao HY, Chou CY, Tzeng YS, Wang CH, Chen SG, et al. Goal-Directed Fluid Resuscitation Protocol Based on Arterial Waveform Analysis of Major Burn Patients in a Mass Burn Casualty. Ann Plast Surg. 2018 Feb;80(2S Suppl 1): S21-S25. PubMed PMID: 29389698.
132. Cioffi WG, DeMeules JE, Gamelli RL: The effects of burn injury and fluid resuscitation on cardiac function in vitro. J Trauma, 26: 638-42, 1986.
133. Clotting factor levels and the risk of diffuse microvascular bleeding in the massively transfused patient / D. Ciavarella, R.L. Reed, R.B. Counts [et al.] // Br. J. Haematol. – 2007. – V.67. – P. 365–368.
134. Crum R, Bobrow B, Shackford S, Hansbrough J, et al.: The neurohumoral response to burn injury in patients resuscitated with hypertonic saline. J Trauma, 28: 1181-7, 1980.
135. Crum R, Dominic W, Hansbrough J, et al.: Cardiovascular and neurohumoral responses following burn injury. Arch Surg, 125: 1065-9, 1990.
136. Davies JL: The endocrine response. In: Physiological responses to burning injury. Orlando, Academic Press Inc, 530-67, 1982.
137. De Maria, R., Parodi, O., Baroldi, G., Sambuceti, G., Testa, R., Oltrona, L., Grassi, M., Parolini, M., Barberis, M., Sara, R., De Vita, C., Pellegrini, A. Morphological bases for thallium–201 uptake in cardiac imaging and correlates with myocardial blood flow distribution. Eur Heart J. 1996;17:951–961.
138. Deets DK, Glaviano VV: Plasma and cardiac lactic dehydrogenase activity in the burn shock. Proc Soc Exp Biol Med, 142: 412-6, 1973.
139. Delayed lactate clearance in burned patients / J.L. Falk, E.C. Rachow, J. Leavy [et al.] // Acute Care. – 1985. – V. 11. – P. 212–215.
140. Demling RH: Fluid replacement in burned tissues. Surg Clin North America, 67: 15-30, 1987.
141. Dobson EL, Warner GF: Early circulatory disturbance following experimental thermal trauma. Livermore: Univ of Calif. Lawrence Radiation Laboratory. Rept. UCRL-2987, 1955.
142. Doleck, Adamkova M, Sotornikova T, et al.: Endocrine response after burn. Scand J Plast Recons Surg, 13: 9-16, 1979.
143. Early goal–directed therapy in the treatment of severe burn shock / E. Rivers, B. Nguyen, S. Havstad, J. Ressler [et al.] / N. Engl. J. Med. – 2001. – V. 345. – P. 1368–1377.
144. Eick BG, Denke NJ. Resuscitative Strategies in the Trauma Patient: The Past,

the Present, and the Future. J Trauma Nurs. 2018 Jul/Aug;25(4):254-263. PubMed PMID: 29985861.

145. Elgjo GI, Mathew BP, Poli de Figueriedo LF, et al.: Resuscitation with hypertonic saline dextran improves cardiac function in vivo ans ex vivo after burn injury in sheep. Shock, 9: 375-83, 1998.
146. Eljaiek R, Heylbroeck C, Dubois MJ. Albumin administration for fluid resuscitation in burn patients: A systematic review and meta-analysis. Burns. 2017 Feb;43(1):17-24. PubMed PMID: 27613476.
147. Ferguson JL, Merrill GF, Miller HI, et al.: Regional blood flow redistribution during early burn shock in the Guinea Pig. Circ Shock, 4: 317-26, 1978.
148. Fozzard HA: Myocardial injury in burn shock. Ann Surg, 154: 113-9, 1961.
149. Ganrot K, Jacobson S, Rothman U: Transcapillary passage of plasma proteins in experimental burns. Acta Physiol Scanda, 91:497-501, 1974.
150. Garcia NM, Horton JW: Burn injury alters coronary endothelial function. J Surg Res, 60: 74-8, 1996.
151. Gerasimova L.I. The effect of physical energetic therapy in complex treatment of patients during early stages of burn / L.I. Gerasimova, V.V. Artemova, E.S. Kondricova, A.N. Putintsev // 7–th International Congress European Burns Association, 2007. – P. 191.
152. Gimore JP: Cardiovascular changes of the burned dog following the infusion of intravenous solutions. Am J Physiol, 190: 513-6, 1957.
153. Goldfarb RD: Cardiac mechanical performance in circulatory shock: A critical review of methods and results. Circ Shock, 9: 633-53, 1982.
154. Gómez BI, He C, Chao T, Dubick MA, Burmeister DM. Effect of Intravenous Fluid Volumes on the Adrenal Glucocorticoid Response after Burn Injury in Swine. J Burn Care Res. 2018 May 11; PubMed PMID: 29757442.
155. Guilabert P, Usúa G, Martín N, Abarca L, Barret JP, et al. Fluid resuscitation management in patients with burns: update. Br J Anaesth. 2016 Sep;117(3):284-96. PubMed PMID: 27543523.
156. Guillory AN, Clayton RP, Herndon DN, Finnerty CC. Cardiovascular Dysfunction Following Burn Injury: What We Have Learned from Rat and Mouse Models. Int J Mol Sci. 2016 Jan 2;17(1) PubMed PMID: 26729111; PubMed Central PMCID: PMC4730298.
157. Hakimov E.A. Burn shock and multiple organ failure syndromes / E.A. Hakimov, B.M. Shakirov, B.H. Karabaev, K.R. Tagaev // Science Journal of Clinical Medicine. – 2013. – V.2, №3. – P. 87–91.

158. Handbook of Transfusion Medicine. 5th edition / Ed. By D. Norfolk. – Norvich: TSO, 2013. – 170 p.
159. Handrigan M.T. Hydroxyethylstarch inhibits neutrophil adhesion and transendothelial migration / M.T. Handrigan, A.R. Bunns, E.M. Donnachie, R.A. Bowden // Shock. – 2005. – V.24. – P. 434–439.
160. Harris T, Coats TJ, Elwan MH. Fluid therapy in the emergency department: an expert practice review. Emerg Med J. 2018 May 28; PubMed PMID: 29807929.
161. Harrison TS, Seaton JF, Feller I: Relationship of increased oxygen consumption to catecholamine excretion in thermal burns. Ann Surg, 165: 169–72, 1967.
162. Harrois A, Hamada SR, Duranteau J. Fluid resuscitation and vasopressors in severe trauma patients. Curr Opin Crit Care. 2014 Dec;20(6):632-7. PubMed PMID: 25340381.
163. Hashimoto, Y., Yamabe, H., Yokoyama, M. Myocardial defect detected by 123I–BMIPP scintigraphy and left ventricular dysfunction in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. Ann Nucl Med. 1996;10:225–230.
164. Hemodynamic Response of Modified Fluid Gelatin Compared with Lactated Ringer’s Solution for Volume Expansion in Emergency Resuscitation of Hypovolemic Shock Patients: Preliminary Report of a Prospective, Randomized Trial World / J.J. Wu, M.S. Huang, G.J.Tang et al. // J. Surg. – 2001. – V. 25. – P.598–602.
165. Henrich S.F. Sepsis and multiple organ dysfunction in burn / S.F Henrich, T.H. Rech, I.C // Critical Care. – 2013. – V.17, Suppl 4. – P. 57.
166. Herndon DN, Barrow RE, Rutan TC, et al: Effect of propranolol administration on hemodynamic and metabolic responses of burned pediatric patients. Ann Surg, 208: 484–92, 1988.
167. Hernekamp JF, Neubrech F, Cordts T, Schmidt VJ, Kneser U, et al. Influences of Macrohemodynamic Conditions on Systemic Microhemodynamic Changes in Burns. Ann Plast Surg. 2016 Nov;77(5):523-528. PubMed PMID: 28792428.
168. Hess ML: Concise review: Subcellular function in the acutely failing myocardium. Circ Shock, 6:119-136, 1976.
169. Hilton JG, McPherson MB, Marullo DS: Effects of blockade of vasopressin V-1 receptors on post-burn myocardial depression. Burns, 13: 454-7, 1987.
170. Hilton JG, McPherson MB, Marullo DS: The relationship between postburn

increases in peripheral resistance and vasopressin. Burns, 12: 410-4, 1986.

171. Hitlon HG, Wells CH: Effects of Beta adrenergic blocking agents upon thermal induced cardiovascular changes, Arch Int Pharmacodyn Ther, 238: 296-304, 1979.
172. Hoesel LM, Niederbichler AD, Schaefer J, et al.: C5a-blockade improves burn-induced cardiac dysfunction. J Immunol, 178: 7902-10, 2007.
173. Horst S, Kawati R, Rasmusson J, Pikwer A, Castegren M, et al. Impact of resuscitation fluid bag size availability on volume of fluid administration in the intensive care unit. Acta Anaesthesiol Scand. 2018 May 30; PubMed PMID: 29851027.
174. Horton JW, Garcia NM, White DJ, et al: Postburn cardiac contractile and biochemical markers of postburn cardiac injury. J Am Coll Surg, 181: 289–98, 1995
175. Horton JW, White DJ, Maass D, et al: Calcium antagonists improve cardiac mechanical performance after thermal trauma. J Surg Res, 87: 39-50, 1999.
176. Horton JW, White DJ: Diminished cardiac contractile response to burn injury in aged guinea pigs. J Trauma, 34: 429-36, 1993.
177. Hosokawa S. Title efficacy of phosphodiesterase 5 inhibitor on distant burninduced muscle autophagy, microcirculation, and survival rate / S. Hosokawa, H. Koseki, M. Nagashima [et al.] // Am J Physiol Endocrinol Metab. – 2013. – Vol. May 1, 304(9). – P. 922– 933.
178. Hu S, Dai YL, Gao MJ, Wang XN, Wang HB, et al. Pyruvate as a novel carrier of hydroxyethyl starch 130/04 may protect kidney in rats subjected to severe burns. J Surg Res. 2018 May; 225:166-174. PubMed PMID: 29605028.
179. Huang M, Chen JF, Chen LY, Pan LQ, Li XJ, et al. A comparison of two different fluid resuscitation management protocols for pediatric burn patients: A retrospective study. Burns. 2018 Feb;44(1):82-89. PubMed PMID: 29229195.
180. Huang W, Xue D, Chen J, Zhou J, Wu D, et al. [Effects on vascular permeability with different fluid resuscitation regimens during burn stage in swines]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2015 Mar 31;95(12):943-6. PubMed PMID: 26081060.
181. Huang Y. [Further understanding on myocardial damage in the early stage post severe burn and its clinical significance]. Zhonghua Shao Shang Za Zhi. 2016 May;32(5):257-9. PubMed PMID: 27188482.

182. Huang YS, Yang ZC, Li A: Changes of cardiac function and its etiology following severe burns. Acta Third Mil Univ, 12: 269-74, 1990.
183. Huang YS, Yang ZC, Yan BG, et al.: Pathogenesis of early cardiac myocyte damage after severe burns. J Trauma, 46: 428-32, 1999.
184. Hundeshagen G, Wurzer P, Forbes AA, Voigt CD, Collins VN, et al. The occurrence of single and multiple organ dysfunction in pediatric electrical versus other thermal burns. J Trauma Acute Care Surg. 2017 May;82(5):946-951. PubMed PMID: 28431417; NIHMSID: NIHMS836486; PubMed Central PMCID: PMC5407303.
185. Hyland EJ, Lawrence T, Harvey JG, Holland AJ. Management and outcomes of children with severe burns in New South Wales: 1995-2013. ANZ J Surg. 2016 Jun;86(6):499-503. PubMed PMID: 26678373.
186. Hyperglycemia exacerbates muscle protein catabolism in burn–injured patients / D.C. Gore, D.L. Chinkes, D.W. Hart [et al.] // Crit. Care Med. – 2002. – V.30, № 11. – P. 2438–2442.
187. Hypertonic saline treatment of uncontrolled burn shock at different periods from bleeding / M.M. Krausz, E.H. Landau, Klin B. [et al.] // Arch. Surg. – 2002. – V. 127. – P. 93–96.
188. Hypothermic coagulopathy in burn: effect of varying levels of hypothermia on enzyme speed, platelet function, and fibrinolytic activity / D.D. Watts, A. Trask, K. Soeken [et al.] // J. Trauma Injury Infect. Crit. Care. – 2008. – V.44. – P. 846–854.
189. Isotonic saline resuscitation in uncontrolled burn under various anesthetic conditions / D.M. Soucy, J.F. Sindlinger, S.P. Greene [et al.] // Ann. Surg. – 2006. – V. 222. – P. 87–93.
190. J.W. Horton Left ventricular contractile dysfunction as a complication of thermal injury Shock, 22 (2004), pp. 495–507
191. Janssens U. [Fluid resuscitation in adults: Balanced crystalloids vs saline]. Med Klin Intensivmed Notfmed. 2018 Apr 9; PubMed PMID: 29632967.
192. Jeschke MG, Chinkes DL, Finnerty CC, et al: Pathophysiologic response to severe burn injury. Ann Surg, 248: 387–401, 2008.
193. Jeschke MG, Patsouris D, Stanojcic M, et al. Pathophysiologic Response to Burns in the Elderly. EBioMedicine. 2015;2(10):1536–1548. doi:10.1016/j.ebiom.2015.07.040.
194. Jianwu S, Wenxiang H, Xiaoli S, Jianjun Z, Nan X, et al. [Effects of resuscitation with different kinds of colloids on oxygen metabolism in swine

during shock stage of burn injury]. Zhonghua Shao Shang Za Zhi. 2015 Jun;31(3):211-5. PubMed PMID: 26564569.

195. Johnson V. Lactate metabolism during marginal renal perfusion / V. Johnson, E. Bielanski, B. Eiseman // Arch. Surg. – 2009. – V.99. – P. 75–79.
196. Kasten KR, Makley AT, Kagan RJ. Update on the critical care management of severe burns. J Intensive Care Med. 2011 Jul-Aug;26(4):223-36. PubMed PMID: 21764766.
197. Kaufman TM, Horton JW: Burn induced alterations in the cardiac β-adrenergic receptors. Am J Physiol, 262: 1585-91, 1992.
198. Knowles S.E. Production and utilization of acetate in burns //S.E. Knowles, I.G. Jarrett, O.H. Filsell, F.J. Ballard // Biochem. J. – 2004. – V.142. – P. 401–411.
199. Korkmaz HI, Krijnen PAJ, Ulrich MMW, de Jong E, van Zuijlen PPM, et al. The role of complement in the acute phase response after burns. Burns. 2017 Nov;43(7):1390-1399. PubMed PMID: 28410933.
200. Korkmaz HI, Ulrich MMW, van Wieringen WN, Vlig M, Emmens RW, et al. The Local and Systemic Inflammatory Response in a Pig Burn Wound Model With a Pivotal Role for Complement. J Burn Care Res. 2017 Sep/Oct;38(5): e796-e806. PubMed PMID: 28447971.
201. Koshy US, Burton KP, Le TH, et al.: Altered ionic calcium and cell motion in ventricular myocytes after cutaneous thermal injury. J Surg Res, 68: 133-8, 1997.
202. Koupil J. Special features of burn injuries in elderly patients II / J. Koupil, P. Brychta, H. Rihova, S. Kincova // Acta Chir. Plast. – 2008. – V.43. – №2. – P. 57–60.
203. Kreisberg R.A. Pathogenesis and management of lactic acidosis / R.A. Kreisberg // Ann. Rev. Med. – 2004. – V.35. – P. 181–193.
204. Kumar AB, Andrews W, Shi Y, Shotwell MS, Dennis S, et al. Fluid resuscitation mediates the association between inhalational burn injury and acute kidney injury in the major burn population. J Crit Care. 2017 Apr; 38:62-67. PubMed PMID: 27863270.
205. Kuze S. Expiration of radioactive carbon dioxide by rats after administration of isotopic lactate and acetate / S. Kuze, Y. Ito, T. Miyahara // Acta Medica Biologica. – 2006. – V.34. – P. 93–102.
206. Laguens, R., Alvarez, P., Vigliano, C., Cabeza Meckert, P., Favaloro, L., Diez, M., Favaloro, R. Coronary microcirculation remodeling in patients with

idiopathic dilated cardiomyopathy. Cardiology. 2011;119:191–196.

207. László I, Demeter G, Öveges N, Érces D, Kaszaki J, et al. Volume-replacement ratio for crystalloids and colloids during bleeding and resuscitation: an animal experiment. Intensive Care Med Exp. 2017 Dec 20;5(1):52. PubMed PMID: 29264668; PubMed Central PMCID: PMC5738334.
208. Lee KC, Joory K, Moiemen NS. History of burns: The past, present and the future. Burns Trauma. 2014;2(4):169-80. PubMed PMID: 27574647; PubMed Central PMCID: PMC4978094.
209. Lee M. O. Determination of the surface area of the white rat with its application to the expression of metabolic results / M. O. Lee // Am. J. Physiol. – 1989. – Vol. 24. – P. 1223.
210. Li H, Zhou J, Peng Y, et al. The progress of Chinese burn medicine from the Third Military Medical University–in memory of its pioneer, Professor Li Ao. Burns & Trauma. 2017;5:16. doi:10.1186/s41038–017–0082–z.
211. Lightfoot E Jr, Horton JW, Maass DL, et al.: Major burn trauma in rats promotes cardiac and gastrointestinal apoptosis. Shock. 1999 Jan;11(1):29–34.
212. Lin J, Falwell S, Greenhalgh D, Palmieri T, Sen S. High-Dose Ascorbic Acid for Burn Shock Resuscitation May Not Improve Outcomes. J Burn Care Res. 2017 Dec 4; PubMed PMID: 29931212.
213. Lin YH, Lin HH, Shi LP, Yeong EK. [The Treatment of Major Burn Injuries]. Hu Li Za Zhi. 2016 Feb;63(1):12-6. PubMed PMID: 26813057.
214. Linares HA: A report of 115 consecutive autopsies in burned children: 1966–80. Burns Incl Therm Inj, 8: 263–70, 1982.
215. Liu NT, Cancio LC, Serio-Melvin ML, Salinas J. Trend Analysis of Current Modalities for Monitoring Fluid Therapy in Patients With Large Burns: Echoing the Call for Better Resuscitation Indices. J Burn Care Res. 2018 Apr 7; PubMed PMID: 29635631.
216. Malbrain ML, Marik PE, Witters I, Cordemans C, Kirkpatrick AW, et al. Fluid overload, de-resuscitation, and outcomes in critically ill or injured patients: a systematic review with suggestions for clinical practice. Anaesthesiol Intensive Ther. 2014 Nov-Dec;46(5):361-80. PubMed PMID: 25432556.
217. Martin D.S. Apoptotic changes in the aged hepar are triggered by interleukin–1P–induced activation of p 38 and reversed by treatment with

eicosapantaenoic acid / D. S. D.Martin, P. E. Lonegran, B. Boland // J. Biol. Chem. – 2002. – V. 277, № 37. – P. 34239–34246.

218. Michie DD, Goldsmith RS, Mason AD, et al: Hemodynamics of the immediate postburn period. Part 1: Henodynamic alterations produced by thermal burns. J Trauma, 3: 111-9, 1963.
219. Mital R. Rathod, Hansa Goswami, Dharmendra Jankar. A study of histopathological changes in burn deaths at civil hospital Ahmedabad–Gujarat. Int J Res Med. 2014; 3(1);42–45.
220. Mixed venous oxygen tension and hyperlactatemia: Survival in severe renal disease / P. Kasnitz, G.L. Druger, F Yorra., D.H. Simmons // JAMA. – 2006. – V. 236. – P. 570–574.
221. Mlcak RP, Suman OE, Murphy K, Herndon DN. Effects of growth hormone on anthropometric measurements and cardiac function in children with thermal injury. Burns. 2005 Feb;31(1):60–6.
222. Morin R.J. Lipid metabolism in non–uremic and uremic dogs during and after burns // R.J. Morin, L.S. Guo, S.J. Rorke, W.D. Davidson // J. Dial. – 2008. – V.2. – P. 113–129.
223. Mueller M, Sartorelli K, DeMeules JE, et al.: Effects of fluid resuscitation on cardiac dysfunction following thermal injury. J Surg Res, 44: 745-53, 1988.
224. Mukherjee, G.D., Basu, P.G., Roy, S., Seal, M. Cardiomegaly following extensive burns. Ann Plast Surg. 1987;19:378–380.
225. Multiple Organ Failure as a Cause of Death in Patients with Severe Burns / O. Kallinen, K. Maisniemi, T. Böhling [et al.] // Journal of Burn Care &Research. – 2012. – V.33, № 2. – P. 206–211.
226. Murphy JT, Giroir B, Horton JW: Thermal injury alters myocardial sarcoplasmic reticulum calcium channel function. J Surg Res, 82: 244-52, 1999.
227. Muscle protein catabolism after sever burn: effects of IGF–l/IGFBP–3 treatment / D.N. Herndon, P.I. Ramzy, M.A. Debroy [et al.] // Ami Surg. – 2009. – V.229. – P. 713–720.
228. Myburgh J. Patient-Centered Outcomes and Resuscitation Fluids. N Engl J Med. 2018 Mar 1;378(9):862-863. PubMed PMID: 29485927.
229. Nagpal A, Clingenpeel MM, Thakkar RK, Fabia R, Lutmer J. Positive cumulative fluid balance at 72h is associated with adverse outcomes following acute pediatric thermal injury. Burns. 2018 Aug;44(5):1308-1316. PubMed PMID: 29929899.

230. Nalos M, Kholodniak E, Smith L, Orde S, Ting I, et al. The comparative effects of 3% saline and 05M sodium lactate on cardiac function:a randomised, crossover study in volunteers. Crit Care Resusc. 2018 Jun;20(2):124-130. PubMed PMID: 29852851.
231. Naumeri F, Ahmad AI, Ahmad HM, Ahmad U, Sarwar MZ. An evaluation of management of transferred paediatric burn patients. J Pak Med Assoc. 2018 May;68(5):787-789. PubMed PMID: 29885184.
232. Naylor J.M. The alkalinizing effects of metabolizable bases in the healthy calf / J.M. Naylor, G.W. Forsyth // Can. J. Vet. Res. – 2006. – V.50. – P. 509–516.
233. Negative fluid balance predicts survival in patients with burn shock. Retrospective pilot study / F. A. Sous, M. Khamiees, A. Degiorolamo [et al.] // Chest. – 2000. – V. 17. – P. 1749 – 1754.
234. O'Halloran E, Shah A, Dembo L, Hool L, Viola H, et al. The impact of non-severe burn injury on cardiac function and long-term cardiovascular pathology. Sci Rep. 2016 Oct 3; 6:34650. PubMed PMID: 27694999; PubMed Central PMCID: PMC5046146.
235. Occurrence of Multiorgan Dysfunction in Pediatric Burn Patients: Incidence and Clinical Outcome / R. Kraft, D.N. Herndon, C.C. Finnerty [et al.] // Annals of Surgery. – 2014. – V.259, № 2. – P. 381–387.
236. Okamoto A, Kaye M, Coleman TB, et al. Hemodynamics and metabolic alterations of the heart in burn shock. Circ. Schock, 1: 243, 1974.
237. Osterbur K. Multiple Organ Dysfunction Syndrome in Humans and Animals / K. Osterbur, F.A. Mann, K. Kuroki, A. DeClue // Journal of Veterinary Internal Medicine. – 2014. – V.28, № 4. – P. 1141–1151.
238. Prognostic value of blood lactate, base deficit, and oxygen–derived variables in an LD 50 model of burns trauma / C.B. Moomey, S.M. Melton, M.A. Croce // Crit. Care. Med. – 2008. – V. 26. – P. 154–161.
239. Prone positioning improves oxygenation in adult burn patients with severe acute respiratory distress syndrome / D.F. Hale, J.W.Cannon,A.I. Batchinsky[et al.] // Journal of Trauma and Acute Care Surgery. – 2012. – V.72, № 6. – P. 1634–1639.
240. Pruitt BA, Mason AD, Moncreif JA: Hemodynamic changes in the early postburn patient: the influence of fluid administration and of a vasodilator. J Trauma, 11: 36-46, 1971.
241. Radoga R. V. Indicators of the cardiomyocytes` cells cycle under infusion of blood substitutes and in the correction of experimental burn injury by 0,9%

NaCl solution / R. V. Radoga // Reports of morphology. – 2018. – № 24 (1). – P. 62-68.

242. Raffa J, Trunkey DD: Myocardial depression in acute thermal injury. J Trauma 18: 90-3, 1978.
243. Rae L, Fidler P, Gibran N. The Physiologic Basis of Burn Shock and the Need for Aggressive Fluid Resuscitation. Crit Care Clin. 2016 Oct;32(4):491-505. PubMed PMID: 27600122.
244. Regas F. C. Elucidating the vascular response to burns with a new rat model / F. C. Regas, H. P. Ehrlich // J. Trauma. – 1992. – Vol. 32, № 5. – P. 557–563.
245. Rex S. Burn injuries / S.Rex // Current Opinion in Critical Care. – 2012. – V.18, № 6. – P. 671–676.
246. Rivas E, McEntire SJ, Herndon DN, Suman OE. Resting β-Adrenergic Blockade Does Not Alter Exercise Thermoregulation in Children With Burn Injury: A Randomized Control Trial. J Burn Care Res. 2018 Apr 20;39(3):402-412. PubMed PMID: 28661984; NIHMSID: NIHMS881995; PubMed Central PMCID: PMC5745316.
247. Rong Xiao, Miao Teng, Qiong Zhang, Xiao–hua Shi, Yue–sheng Huang. Myocardial Autophagy after Severe Burn in Rats. PLoS One. 2012; 7(6): e39488. Published online 2012 Jun 29. doi: 10.1371/journal.pone.0039488.
248. Schierhout G. Fluid resuscitation with colloid or cristalloid solution in critically ill patients: A systematic review of randomized trials / G. Schierhout, I. Roberts // BMJ. – 2008. – V. 316. – P. 961–964.
249. Scott B. Oxidative stress, oxidants and antioxidants / B. Scott, O. Auroma // Exp. Physiol. – 1999. – V.8, № 6. – P. 291–295.
250. Seccombe A, Sapey E. What is the evidence base for fluid resuscitation in acute medicine? Clin Med (Lond). 2018 Jun;18(3):225-230. PubMed PMID: 29858432.
251. Selde W. Damage Control: Resuscitation. JEMS. 2017 Apr;42(4):34-9. PubMed PMID: 29220129.
252. Settle JA: Principles and Practice of Burns management. Churchill Livingstone, New York, 1996.
253. Sheeran PW, Maass DL, White DJ, et al.: Aspiration pneumonia-induced sepsis increases cardiac dysfunction after burn trauma. J Surg Res, 76: 192–9, 1988.
254. Shock.: Greaves I., Porter K.M., Ryan J.M., eds. Trauma care manual. London: Arnold, 2000. – P. 71–86.

255. Shoemaker WC, Valdeck BC, Bassin R, et al.: Burn pathophysiology in man. Sequential hemodynamic alterations. J Surg Res, 14: 64-73, 1973.
256. Strobel AM, Fey R. Emergency Care of Pediatric Burns. Emerg Med Clin North Am. 2018 May;36(2):441-458. PubMed PMID: 29622333.
257. Suzuki K, Odagiri T, Takasu N, et al: Changes in left ventricular preload and contractility following severe bunrs in the dog. Heart & Vessels, 2: 147-53, 1986.
258. Suzuki K: Effects of burns on cardiac performance in the dog. Nihon Geka Gakkai Zasshi, 85: 654-62, 1984.
259. Temple TE, Burns AH, Nance FC, et al.: Effect of burn shock on myocardial function in guinea pigs. Circulatory Shock, 14: 81-92, 1984.
260. The effects of alkalosis upon ketone body production and carbohydrate metabolism in man / S.R. Lipsky, B.J. Alper, M.E. Rubini [et al.] // J. Clin. Invest. – 1954. – V.33. – P. 1269–1276.
261. The effects of isotonic saline volume resuscitation in uncontrolled burn shock / J.F. Sindlinger, D.M. Soucy, S.P. Greene [et al.] // Surg. Gynecol. Obstetr. – 2003. – V. 177. – P. 545–550.
262. The metabolic basis of the increase in energy expenditure in severely burned patients / Y. M. Yu, R. G. Tompkins, C. M. Ryan [et al.] // JPEN. – 2009. – V. – 23. – P. 160–168.
263. Tolles J. Emergency department management of patients with thermal burns. Emerg Med Pract. 2018 Feb;20(2):1-24. PubMed PMID: 29369586.
264. Tolles J, Gupta N, Nusbaum J. Emergency department management of patients with thermal burns [digest]. Emerg Med Pract. 2018 Feb 1;20(2 Suppl Points & Pearls):1-2. PubMed PMID: 29388754.
265. Toussaint J, Singer AJ. The evaluation and management of thermal injuries: 2014 update. Clin Exp Emerg Med. 2014 Sep;1(1):8-18. PubMed PMID: 27752547; PubMed Central PMCID: PMC5052819.
266. Toward definition, clinical and laboratory criteria and a Scoring system to Disseminated intravascular coagulation. On behalf of the Scientific Subcommitee on DIC of the International Society on Trombosis and Haemostasis (TSTH) / F.B. Taylor, Ch–H. Toh, W.K. Hoots [et al.] // Tromb Haemost. – 2001. – V.86. – P. 1327 –1330.
267. Traib J. Coagulation disorders caused by hydroxyethylstarch / J. Traib, A. Haass, G. Prindur //Thromb. Haemost. – 1997. – V.78. – P. 974–983.
268. Turner R, Carvajal HF, Traber DL: Effects of ganglionic blockade upon the

renal and cardiovascular dysfunction induced by thermal injury. Circulatory Shock, 4: 103-13, 1977.

269. Tyson AF, Boschini LP, Kiser MM, et al. Survival after burn in a sub–Saharan burn unit: Challenges and opportunities. Burns : journal of the International Society for Burn Injuries. 2013;39(8):10.1016/j.burns.2013.04.013. doi:10.1016/j.burns.2013.04.013.
270. Update on current therapeutic approaches in burns / K.Z. Shirani, G.M. Vaughan, A.D. Mason [et al.] // Shock. – 2006. – V.5. – P. 4–16.
271. Vasilets LA, Vornovitskii EG, Kodrov BI: Changes in contractile activity of the rabbit myocardium as a result of burn shock of varied duration. Bull Exp Biol Med, 87: 409-12, 1979.
272. Veech R.L. Immediate versus delayed fluid resuscitation in patients with trauma / R.L. Veech // N. Engl J. Med. – 2005. – V.332. – P. 681–682.
273. Vernesson E, Ahlgren I, Aronsen KF, et al.: The effects of lysine-vasopressin on hemodynamics during the early post-burn period in pigs. Acta Chir Scand, 148: 491-7, 1982.
274. Vigani A, Culler CA. Systemic and Local Management of Burn Wounds. Vet Clin North Am Small Anim Pract. 2017 Nov;47(6):1149-1163. PubMed PMID: 28802983.
275. Vitek V. Blood lactate in the prognosis of various forms of shock / V. Vitek, R.A. Cowley // Ann. Surg. – 2001. – V.173. – P. 308–313.
276. Vivó C, Galeiras R, del Caz MD. Initial evaluation and management of the critical burn patient. Med Intensiva. 2016 Jan-Feb;40(1):49-59. PubMed PMID: 26724246.
277. Volume replacement in critically ill patients with acute renal failure / M. J. R. Ragaller, H. Theilen, T. Koch // J. Am. Soc. Nephrol. – 2001. – V. 12, Suppl. 17. – P. 33–39.
278. Wakabayashi G, Ueda M, Aikawa N, et al.: Atrial natriuretic polypeptide after burn injury: blood levels and physiological roles in rats. Burns, 16: 169-75, 1979.
279. Wang, L., Yan, C., Zhao, S., Fang, W. Comparison of (99m)Tc–MIBI SPECT/18F–FDG PET imaging and cardiac magnetic resonance imaging in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy: assessment of cardiac function and myocardial injury. Clin Nucl Med. 2012;37:1163–1169.
280. Webb A.R. The appropriate role of colloids in managing fluid imbalance: a critical review of recent meta–analytic findings / A.R.Webb // Crit. Care. –

2000. – 4 (Suppl 2). – P. S22–S32.

281. Weil M.H. Comparison of blood lactate concentrations in central venous, pulmonary artery, and arterial blood / M.H. Weil, S. Michaels, E.C. Rackow // Crit. Care Med. – 2007. – V.15, №5. – P. 489–490.
282. Williams FN, Herndon DN, Suman OE, et al.: Changes in cardiac physiology after severe burn injury. J Burn Care Res, 32: 269-74, 2011.
283. Wolfe RR, Elhai D, Spitzer JJ, et al.: Effect of burn injury on glucose turnover in guinea pigs. Surg Gynecol Odstet, 144: 359-64, 1977.
284. Wolfe RR, Miller HI: Burn shock in untreated and saline resuscitated guinea pigs. Development of a model. J Surg Res, 21: 269-76, 1976.
285. Wolfe RR, Miller HI: Cardiovascular and metabolic responses during burn shock in the guinea pig. AM J Physiol, 231: 892-7, 1976.
286. Wolfe RR: Review: Acute versus chronic response to burn injury. Circ Shock, 8: 105-15, 1981.
287. Xiao R, Huang YS, Lin GA, Yuan SA, Hu DS. [Effects of cardiac support on delayed resuscitation in extensively burned patients with shock]. Zhonghua Shao Shang Za Zhi. 2018 Jan 20;34(1):8-13. PubMed PMID: 29374921.
288. Yang J, Yang Z, Chen F: Myocardial contractile and calcium transport function after severe burn injury. [Chinese]. Zhonghua Zheng Xing Shao Shang Wai Ke Za Zhi – Chinese Journal of Plastic Surgery & Burns, 14: 211-3, 1998.
289. Yang Z. Chinese Burn Surgery. Peking, China: People’s Medical Publishing House; 2008. 481 p.
290. Yeong EK, O'Boyle CP, Huang HF, Tai HC, Hsu YC, et al. Response of a local hospital to a burn disaster: Contributory factors leading to zero mortality outcomes. Burns. 2018 Aug;44(5):1083-1090. PubMed PMID: 29753454.
291. Youn Y. K. The role of mediators in the response to thermal injury / Y. K. Youn, C. LaLonde, R. Demling // World J. Surg. – 1992. – Vol. 16. – P. 30–36.
292. Yuruk K. Hydroxyethylstarch solutions and their effect on the microcirculation and tissue oxygenation / K. Yuruk, E. Almac, C. Ince // Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine. – 2007. – V.9, №3. – P. 164 – 172.
293. Zabala, L.M., Parray, T. Cardiac arrest because of unrecognized delayed dilated cardiomyopathy in a child with severe burn injury. Paediatr Anaesth. 2006;16:358–359.

294. Zeng QL, Wang QM, Li N, Luo QZ. [Advances in the research of application of urine output monitoring in prevention and treatment of burn shock]. Zhonghua Shao Shang Za Zhi. 2018 Jan 20;34(1):29-31. PubMed PMID: 29374924.
295. Zhang C, Zhang J, Zhang D, Xie W, Jiang Z, et al. [Retrospective study on the myocardial damage of 252 patients with severe burn]. Zhonghua Shao Shang Za Zhi. 2016 May;32(5):260-5. PubMed PMID: 27188483.
296. Zhang Q, Tang YQ. [Lay emphasis on circulatory state research after fluid resuscitation in early burns]. Zhonghua Shao Shang Za Zhi. 2018 Apr 20;34(4):193-196. PubMed PMID: 29690735.
297. Zhao YN, Li ZY, Kan K, Su HT. [Mechanism of cell autophagy for regulating skeletal muscle wasting of rats after severe burns]. Zhonghua Shao Shang Za Zhi. 2018 Feb 20;34(2):102-106. PubMed PMID: 29973028.
298. Zieleskiewicz L, Leone M. [Fluid resuscitation and evidence-based medicine: "The truth is rarely pure and never simple" (Oscar Wilde)]. Rev Med Interne. 2018 May 18; PubMed PMID: 29784464.

ДОДАТКИ

Додаток А

НАУКОВІ ПРАЦІ, В ЯКИХ ОПУБЛІКОВАНІ ОСНОВНІ НАУКОВІ РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Фоміна Л. В. Морфологічні зміни в серці щурів після локальної гіпертермії шкіри / Л. В. Фоміна, Р. В. Радьога // Вісник проблем біології і медицини. –2011. – № 2 (2). – С. 277-279.
2. Фоміна Л. В. Морфологічні зміни у міокарді щурів в умовах інфузійної корекції експериментальної опікової хвороби / Л. В. Фоміна, Р. В. Радьога // Український журнал медицини, біології та спорту. – 2017. – № 5 (7). – С. 69-73.
3. Фоміна Л. В. Структурні зміни міокарда щурів у ранньому періоді експериментальної опікової хвороби / Л. В. Фоміна, В. М. Андрійчук, Р. В. Радьога // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2017. – № 29. – С. 45-49.
4. Radoga R. V. Indicators of the cardiomyocytes` cells cycle under infusion of blood substitutes and in the correction of experimental burn injury by 0,9% NaCl solution / R. V. Radoga // Reports of morphology. – 2018. – № 24 (1). – P. 62-68.
5. Динаміка змін рівня ендогенної інтоксикації в організмі щурів протягом місяця після опіку шкіри ІІ-ІІІ 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.

6. Радьога Р. В. Зміни показників клітинного циклу кардіоміоцитів при експериментальній опіковій хворобі в умовах застосування кровозамінників / Р. В. Радьога // Молодий вчений. – 2017. – № 11 (51). – С. 100-104.

НАУКОВІ ПРАЦІ, ЯКІ ЗАСВІДЧУЮТЬ АПРОБАЦІЮ МАТЕРІАЛІВ ДИСЕРТАЦІЇ

7. Зміни мікрометричних показників серця і легень у статевозрілих щурів-самців після глибоких опіків шкіри / О. І. Макарова, А. О. Очеретнюк, Т. В. Поліщук, Р. В. Радьога // Матеріали наукового конгресу «IV міжнародні Пироговські читання», присвяченого 200-річчю з дня народження М.І. Пирогова. V з'їзд анатомів, гістологів, ембріологів і топографоанатомів України, 2-5 червня 2010 р., м. Вінниця. – Вінниця, 2010. – С. 88.
8. Радьога Р. В. Динаміка морфологічних змін міокарда щурів в умовах експериментальної опікової хвороби / Р. В. Радьога // Науково-практична конференція «Прикладні аспекти морфології» присвячена пам'яті професорів-морфологів Терентьєва Г.В., Роменського О.Ю., Когана Б.Й., Шапаренка П.П., Жученка С.П., 21-22 вересня 2017 р., м. Вінниця. – Вінниця, 2017. – С. 133-135.

Апробація результатів дисертації:

- Науковий конгрес «IV міжнародні Пироговські читання», присвячений 200-річчю з дня народження М.І. Пирогова. V з'їзд анатомів, гістологів, ембріологів і топографоанатомів України (м. Вінниця, 2-5 червня 2010 р.) усна доповідь і публікація;
- Науково-практична конференція «Прикладні аспекти морфології» присвячена пам'яті професорів-морфологів Терентьєва Г.В., Роменського О.Ю., Когана Б.Й., Шапаренка П.П., Жученка С.П. (м. Вінниця, 21-22 вересня 2017 р.) усна доповідь і публікація.

Додаток Б1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Проректор з наукової роботи
Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова
д.мед.н., проф. ____________ Власенко О. В.
«____»______________2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: «Морфологічні зміни серця у ранні терміни після опікової травми шкіри та за умов застосування колоїдно-гіперосмолярних розчинів».

2. Установа-розробник, автор: Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, кафедра анатомії людини, ас. Радьога Р.В., д.мед.н., проф. Фоміна Л.В., 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова 56

3. Джерела інформації:

3.1. Радьога Р.В. Морфологічні зміни в серці щурів після локальної гіпертермії шкіри / Л.В. Фоміна, Р.В. Радьога // Вісник проблем біології і медицини. –2011. – № 2 (2). – С. 277-279.

3.2. Радьога Р.В. Зміни показників клітинного циклу кардіоміоцитів при експериментальній опіковій хворобі в умовах застосування кровозамінників / Р.В. Радьога // Молодий вчений. – 2017. – № 11 (51). – С. 100-104.

3.3. Радьога Р.В. Морфологічні зміни у міокарді щурів в умовах інфузійної корекції експериментальної опікової хвороби / Л.В. Фоміна, Р.В. Радьога // Український журнал медицини, біології та спорту. –2017. – № 5 (7). – С. 69-73.

4. Базова установа, яка проводить впровадження: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, кафедра анатомії людини.

5. Термін впровадження: січень-квітень 2018 р.

6. Форма впровадження: в навчальний процес – у матеріали лекцій і практичних занять.

Розглянуто та впроваджено у навчальний процес кафедри,
протокол № 13 від 22 березня 2018 р

Завідувач кафедри анатомії людини
Вінницького національного медичного університету
ім. М.І. Пирогова
д.мед.н., доцент В.О. Тихолаз

Додаток Б2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Проректор з наукової роботи
Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова
д.мед.н., проф. ____________ Власенко О. В.
«____»______________2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: «Морфологічні зміни серця у ранні терміни після опікової травми шкіри та за умов застосування колоїдно-гіперосмолярних розчинів».

2. Установа-розробник, автор: Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, кафедра анатомії людини, ас. Радьога Р.В., д.мед.н., проф. Фоміна Л.В., 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова 56

3. Джерела інформації:

3.1. Радьога Р.В. Морфологічні зміни в серці щурів після локальної гіпертермії шкіри / Л.В. Фоміна, Р.В. Радьога // Вісник проблем біології і медицини. –2011. – № 2 (2). – С. 277-279.

3.2. Радьога Р.В. Зміни показників клітинного циклу кардіоміоцитів при експериментальній опіковій хворобі в умовах застосування кровозамінників / Р.В. Радьога // Молодий вчений. – 2017. – № 11 (51). – С. 100-104.

3.3. Радьога Р.В. Морфологічні зміни у міокарді щурів в умовах інфузійної корекції експериментальної опікової хвороби / Л.В. Фоміна, Р.В. Радьога // Український журнал медицини, біології та спорту. –2017. – № 5 (7). – С. 69-73.

4. Базова установа, яка проводить впровадження: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, кафедра оперативної хірургії і клінічної анатомії.

5. Термін впровадження: січень-квітень 2018 р.

6. Форма впровадження: в навчальний процес – у матеріали лекцій і практичних занять.

Розглянуто та впроваджено у навчальний процес кафедри,
протокол № __3__ від __05.03__ 2018 р
Завідувач кафедри оперативної хірургії і клінічної анатомії
Вінницького національного медичного університету
ім. М.І. Пирогова
д.мед.н., професор В.І. Півторак

Додаток Б3

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Проректор з наукової роботи
Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова
д.мед.н., проф. ___________ Власенко О. В.
«____»______________2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: «Морфологічні зміни серця у ранні терміни після опікової травми шкіри та за умов застосування колоїдно-гіперосмолярних розчинів».

2. Установа-розробник, автор: Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, кафедра анатомії людини, ас. Радьога Р.В., д.мед.н., проф. Фоміна Л.В., 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова 56

3. Джерела інформації:

3.1. Радьога Р.В. Морфологічні зміни в серці щурів після локальної гіпертермії шкіри / Л.В. Фоміна, Р.В. Радьога // Вісник проблем біології і медицини. –2011. – № 2 (2). – С. 277-279.

3.2. Радьога Р.В. Зміни показників клітинного циклу кардіоміоцитів при експериментальній опіковій хворобі в умовах застосування кровозамінників / Р.В. Радьога // Молодий вчений. – 2017. – № 11 (51). – С. 100-104.

3.3. Радьога Р.В. Морфологічні зміни у міокарді щурів в умовах інфузійної корекції експериментальної опікової хвороби / Л.В. Фоміна, Р.В. Радьога // Український журнал медицини, біології та спорту. –2017. – № 5 (7). – С. 69-73.

4. Базова установа, яка проводить впровадження: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, кафедра гістології.

5. Термін впровадження: січень-квітень 2018 р.

6. Форма впровадження: в навчальний процес – у матеріали лекцій і практичних занять.

Розглянуто та впроваджено у навчальний процес кафедри,
протокол № 10 від 19. 04 2018 р
Завідувач кафедри гістології
Вінницького національного медичного університету
ім. М.І. Пирогова
д.мед.н., професор О.Є. Маєвський

Додаток Б4

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Проректор з науково-педагогічної роботи Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет»
доцент _____________ Геруш І.В.
«___» _______________ 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: «Морфологічні зміни серця у ранні терміни після опікової травми шкіри та за умов застосування колоїдно-гіперосмолярних розчинів».

2. Установа-розробник, автор: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, кафедра анатомії людини, ас. Радьога Р.В., д.мед.н., проф. Фоміна Л.В., 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова 56.

3. Джерела інформації:

3.1. Радьога Р.В. Морфологічні зміни в серці щурів після локальної гіпертермії шкіри / Л.В. Фоміна, Р.В. Радьога // Вісник проблем біології і медицини. – 2011. – № 2 (2). – С. 277-279.

3.2. Радьога Р.В. Зміни показників клітинного циклу кардіоміоцитів при експериментальній опіковій хворобі в умовах застосування кровозамінників / Р.В. Радьога // Молодий вчений. – 2017. – № 11 (51). – С. 100-104.

3.3. Радьога Р.В. Морфологічні зміни у міокарді щурів в умовах інфузійної корекції експериментальної опікової хвороби / Л.В. Фоміна, Р.В. Радьога // Український журнал медицини, біології та спорту. – 2017. – № 5 (7). – С. 69-73.

4. Базова установа, яка проводить впровадження: Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», кафедра анатомії людини ім. М.Г. Туркевича.

5. Термін впровадження: січень-квітень 2018 р.

6. Форма впровадження: в навчальний процес – у матеріали лекцій і практичних занять.

Затверджено на засіданні кафедри, (протокол № 55 від 29 березня 2018 р.)

Завідувач кафедри анатомії людини
імені М.Г. Туркевича Вищого державного
навчального закладу України «Буковинський
державний медичний університет»
доктор медичних наук, професор **В.В. Кривецький**

Додаток Б5

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Проректор з наукової роботи
ДВНЗ "Ужгородський національний університет".

д. фіз.–мат. наук, професор ________________ Студеняк І.П.

«_______»__________________ 2018 р.

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД «УЖГОРОДСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ» код 02070832

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: «Морфологічні зміни серця у ранні терміни після опікової травми шкіри та за умов застосування колоїдно-гіперосмолярних розчинів».
2. Установа-розробник, автор: Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, кафедра анатомії людини, ас. Радьога Р.В., д.мед.н., проф. Фоміна Л.В., 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова 56
3. Джерела інформації:
3.1. Радьога Р.В. Морфологічні зміни в серці щурів після локальної гіпертермії шкіри / Л.В. Фоміна, Р.В. Радьога // Вісник проблем біології і медицини. -2011. - № 2 (2). - С. 277-279.
3.2. Радьога Р.В. Зміни показників клітинного циклу кардіоміоцитів при експериментальній опіковій хворобі в умовах застосування кровозамінників / Р.В. Радьога/ / Молодий вчений. - 2017. - № 11 (5 1).- С . 100-104.
3.3. Радьога Р.В. Морфологічні зміни у міокарді щурів в умовах інфузійної корекції експериментальної опікової хвороби / Л.В. Фоміна, Р.В. Радьога // Український журнал медицини, біології та спорту. -2017. - № 5 (7). - С. 69- 73.
4. Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра анатомії людини та гістології, медичний факультет, ДВНЗ «Ужгородський національний університет».
5. Термін впровадження: січень-квітень 2018 р.
6. Форма впровадження: в навчальний процес - у матеріали лекцій і практичних занять.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри анатомії людини та гістології, протокол № 10 від 18 квітня 2018 р.

Відповідальний за впровадження:
завідувач кафедри анатомії людини
та гістології к. мед. наук, доцент Кочмарь М. Ю.

Додаток Б6

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Проректор з наукової роботи
ДЗ «Луганський державний
медичний університет»
д. мед. н., проф.. __________ Комаревцева І. О.
«____» ______________ 2018р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: «Морфологічні зміни серця у ранні терміни після опікової травми шкіри та за умов застосування колоїдно-гіперосмолярних розчинів» .

2. Установа-розробник, автор: Вінницький національний медичний університет ім.. М. І. Пирогова, кафедра анатомії людини , ас. Радьога Р. В., д. мед. н., проф. Фоміна Л. В., 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова 56

3.Джерела інформації:

3.1. Радьога Р.В. Морфологічні зміни в серці щурів після локальної гіпертермії шкіри / Л.В. Фоміна, Р. В. Радьога // Вісник проблем біології і медицини. - 2011. - №2 (2). - С.277-279.

3.2. Радьога Р.В. Зміни показників клітинного циклу кардіоміоцитів при експериментальній опіковій хворобі в умовах застосування кровозамінників / Р. В. Радьога // Молодий вчений. - 2017. - № 11 (51). - С. 100-104.

3.3. Радьога Р. В. Морфологічні зміни у міокарді щурів в умовах інфузійної корекції експериментальної опікової хвороби / Л. В. Фоміна, Р. В.Радьога // Український журнал медицини, біології та спорту. - 2017. - № 5 (7). - С.69 - 73.

4. Базова установа, яка проводить впровадження: Луганський державний медичний університет, кафедра анатомії людини.

5. Термін впровадження: січень - квітень 2018р.

6. Форма впровадження : в навчальний процес - у матеріали лекцій і практичних занять.

Розглянуто та впроваджено у навчальний процес кафедри, протокол № 7 від 28 березня 2018р.

Завідувач кафедри анатомії людини
Луганського державного
медичного університету
к. мед. н., доцент О. М. Скрябіна

Підпис Скрябіної О.М. засвідчую
Діловод І кат. в/к В. І. Гуса

Додаток Б7

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Заступник директора
з наукової роботи
Медичного інституту
Сумського державного університету
д. мед. н., проф. ________________ Погорєлов М. В.
«_____» ____________ 2018 р.

МЕДИЧНИЙ ІНСТИТУТ

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: «Морфологічні зміни серця у ранні терміни після опікової травми шкіри та за умов застосування колоїдно- гіперосмолярних розчинів».

2. Установа-розробник, автор: Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, кафедра анатомії людини, ас. Радьога Р.В., д.мед.н., проф. Фоміна Л.В., 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова 56.

3. Джерела інформації:

3.1. Радьога Р.В. Морфологічні зміни в серці щурів після локальної гіпертермії шкіри / Л.В. Фоміна, Р.В. Радьога // Вісник проблем біології і медицини. – 2011. – № 2 (2). – С. 277-279.

3.2. Радьога Р.В. Зміни показників клітинного циклу кардіоміоцитів при експериментальній опіковій хворобі в умовах застосування кровозамінників / Р.В. Радьога // Молодий вчений. – 2017. - № 11 (51). – С. 100-104.

3.3. Радьога Р.В. Морфологічні зміни у міокарді щурів в умовах інфузійної корекції експериментальної опікової хвороби / Л.В. Фоміна, Р.В. Радьога // Український журнал медицини, біології та спорту. – 2017. – № 5 (7). – С. 69-73

4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Сумський державний університет, медичний інститут, кафедра морфології.

5. **Термін впровадження:** січень – квітень 2018 р.

6. **Форма впровадження:** в навчальний процес - у матеріали лекцій і практичних занять.

Розглянуто та впроваджено у навчальний процес кафедри,
протокол № 8 **від** 14.03.2018 р.

Завідувач кафедри морфології
Медичного інституту
Сумського державного університету
д.б.н., професор В.І. Бумейстер

Додаток Б8

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Проректор з наукової та лікувальної роботи
ДЗ «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України»
д.мед.н., проф. ____________ Мамчур В.Й.
«____»______________2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: «Морфологічні зміни серця у ранні терміни після опікової травми шкіри та за умов застосування колоїдно-гіперосмолярних розчинів».

2. Установа-розробник, автор: Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, кафедра анатомії людини, ас. Радьога Р.В., д.мед.н., проф. Фоміна Л.В., 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова 56

3. Джерела інформації:

3.1. Радьога Р.В. Морфологічні зміни в серці щурів після локальної гіпертермії шкіри / Л.В. Фоміна, Р.В. Радьога // Вісник проблем біології і медицини. –2011. – № 2 (2). – С. 277-279.

3.2. Радьога Р.В. Зміни показників клітинного циклу кардіоміоцитів при експериментальній опіковій хворобі в умовах застосування кровозамінників / Р.В. Радьога // Молодий вчений. – 2017. – № 11 (51). – С. 100-104.

3.3. Радьога Р.В. Морфологічні зміни у міокарді щурів в умовах інфузійної корекції експериментальної опікової хвороби / Л.В. Фоміна, Р.В. Радьога // Український журнал медицини, біології та спорту. –2017. – № 5 (7). – С. 69-73.

4. Базова установа, яка проводить впровадження: Дніпропетровська медична академія, кафедра анатомії людини.

5. Термін впровадження: січень-квітень 2018 р.

6. Форма впровадження: в навчальний процес – у матеріали лекцій і практичних занять.

Розглянуто та впроваджено у навчальний процес кафедри,
протокол № 9 від 21.02 2018 р

Завідувач кафедри анатомії людини
Дніпропетровської медичної академії
д.мед.н., професор Г.В. Довгаль

Додаток Б9

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
В.о. проректора з наукової роботи
Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького
д.мед.н., проф. ________ Наконечний А.Й.
«___» ______________2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: «Морфологічні зміни серця у ранні терміни після опікової травми шкіри та за умов застосування колоїдно-гіперосмолярних розчинів».

2. Установа-розробник, автор: Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, кафедра анатомії людини, ас. Радьога Р.В., д.мед.н., проф. Фоміна Л.В., 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова 56

3. Джерела інформації:

3.1. Радьога Р.В. Морфологічні зміни в серці щурів після локальної гіпертермії шкіри / Л.В. Фоміна, Р.В. Радьога // Вісник проблем біології і медицини. –2011. – № 2 (2). – С. 277-279.

3.2. Радьога Р.В. Зміни показників клітинного циклу кардіоміоцитів при експериментальній опіковій хворобі в умовах застосування кровозамінників / Р.В. Радьога // Молодий вчений. – 2017. – № 11 (51). – С. 100-104.

3.3. Радьога Р.В. Морфологічні зміни у міокарді щурів в умовах інфузійної корекції експериментальної опікової хвороби / Л.В. Фоміна, Р.В. Радьога // Український журнал медицини, біології та спорту. –2017. – № 5 (7). – С. 69-73.

4. Базова установа, яка проводить впровадження: Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра нормальної анатомії.

5. Термін впровадження: січень-квітень 2018 р.

6. Форма впровадження: в навчальний процес – у матеріали лекцій і практичних занять.

Розглянуто та впроваджено у навчальний процес кафедри,
протокол № 9А від 3 квітня 2018 р

Завідувач кафедри нормальної анатомії
Львівського національного медичного університету
імені Данила Галицького
д.мед.н., професор Л.Р. Матешук-Вацеба

Додаток Б10

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Проректор з наукової роботи
ДВНЗ «Тернопільський державний
медичний університет ім. І.Я. Горбачевського»
д.б.н., проф. _____________ Кліщ І.М.
«____» _______________ 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: «Морфологічні зміни серця у ранні терміни після опікової травми шкіри та за умов застосування колоїдно-гіперосмолярних розчинів».

2. Установа-розробник, автор: Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, кафедра анатомії людини, ас. Радьога Р.В., д.мед.н., проф. Фоміна Л.В., 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова 56

3. Джерела інформації:

3.1. Радьога Р.В. Морфологічні зміни в серці щурів після локальної гіпертермії шкіри / Л.В. Фоміна, Р.В. Радьога // Вісник проблем біології і медицини. –2011. – № 2 (2). – С. 277-279.

3.2. Радьога Р.В. Зміни показників клітинного циклу кардіоміоцитів при експериментальній опіковій хворобі в умовах застосування кровозамінників / Р.В. Радьога // Молодий вчений. – 2017. – № 11 (51). – С. 100-104.

3.3. Радьога Р.В. Морфологічні зміни у міокарді щурів в умовах інфузійної корекції експериментальної опікової хвороби / Л.В. Фоміна, Р.В. Радьога // Український журнал медицини, біології та спорту. –2017. – № 5 (7). – С. 69-73.

4. **Базова установа, яка проводить впровадження**: ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського», кафедра анатомії людини.

5. Термін впровадження: січень-квітень 2018 р.

6. Форма впровадження: в навчальний процес – у матеріали лекцій і практичних занять.

Розглянуто та впроваджено у навчальний процес кафедри,
протокол № _3_ від _07 березня_ 2018 р

Завідувач кафедри анатомії людини
ДВНЗ «Тернопільський державний медичний
університет ім. І.Я. Горбачевського»
д.мед.н., професор І.Є. Герасимюк

Додаток Б11

ЗАТВЕРДЖУЮ

____

Проректор з наукової роботи
Харківського національного
медичного університету
проф. В.В. М'ясоєдов
«___» _____________ 2018 р.

ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції: «Морфологічні зміни серця у ранні терміни після опікової травми шкіри та за умов застосування колоїдно- гіперосмолярних розчинів».
2. Ким і коли запропонований: Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, кафедра анатомії людини, ас. Радьога Р.В., д.мед.н., проф. Фоміна Л.В., 2017 р.
3. Джерело інформації: наукові роботи у фахових виданнях України:
   - 3.1 Радьога Р.В. Морфологічні зміни в серці щурів після локальної гіпертермії шкіри / Л.В. Фоміна, Р.В. Радьога // Вісник проблем біології і медицини. -2011. - № 2 (2). - С. 277-279.
   - 3.2 Радьога Р.В. Зміни показників клітинного циклу кардіоміоцитів при експериментальній опіковій хворобі в умовах застосування кровозамінників / Р.В. Радьога // Молодий вчений. - 2017. - № 11 (51). - С. 100-104.
   - 3.3 Радьога Р.В. Морфологічні зміни у міокарді щурів в умовах інфузійної корекції експериментальної опікової хвороби / Л.В. Фоміна, Р.В. Радьога // Український журнал медицини, біології та спорту. -2017. - № 5 (7). - С. 69- 73.
4. Де і коли впроваджено: кафедра анатомії людини ХНМУ, в.о. завідувача кафедри д.мед.н., доцент Вовк О.Ю.
5. Результати застосування методу за період з 1 лютого 2018 р. по 15 квітня 2018 р. Впровадження у навчальний процес на кафедрі анатомії людини ХНМУ в лекційному курсі, при проведенні практичних занять зі студентами, аспірантами, а також у наукову-дослідну роботу кафедри.
6. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п.3): Поглиблення знань студентів, аспірантів про морфологічні зміни серця в умовах посттравматичного періоду при опіках шкіри.
7. Зауваження, пропозиції – немає.

Відповідальний за впровадження
в.о. завідувача кафедри анатомії людини
Харківського національного
медичного університету,
д. мед. н., доцент Вовк О.Ю.

27.04.2018

(дата) (підпис)

Додаток Б12

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Перший проректор ЗДМУ
Запорізького державного
медичного університету
д.мед.н., доц. _______Авраменко М.А.
«____» _________ 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження**: «Морфологічні зміни серця у ранні терміни після опікової травми шкіри та за умов застосування колоїдно-гіперосмолярних розчинів»
2. **Установа-розробник, автор:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, кафедра анатомії людини, ас. Радьога Р.В., д.мед.н., проф.. Фоміна Л.В., 21018, м. Вінниця, вул.. Пирогова,56.
3. **Джерела інформації:**

3.1. Радьога Р.В. Морфологічні зміни в серці щурів після локальної гіпертермії шкіри /Л.В.Фоміна, Р.В.Радьога // Вісник проблем біології і медицини.-2011.-«2(2).-С.277-279.

3.2. Радьога Р.В. Зміни показників клінічного циклу кардіоміоцитів при експериментальній опіковій хворобі в умовах застосування кровозамінників / Р.В.Радьога //Молодий вчений. – 2017. - № 11 (51). – С.100-104.

3.3. Радьога Р.В. Морфологічні зміни у міокарді щурів в умовах інфузійної корекції експериментальної опікової хвороби /Л.В.Фоміна, Р.В.Радьога // Український журнал медицини, біології та спорту.-2017.- №5(7).- С.69-73.

4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Запорізький державний медичний університет, кафедра анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії.
5. **Термін впровадження:** січень-квітень 2018 р.
6. **Форма впровадження:** в навчальний процес – у матеріали лекцій і практичних занять.

Розглянуто та впроваджено у навчальний процес кафедри, протокол №5 від 02.04 2018 р.

Зав. кафедри анатомії людини,
оперативної хірургії та
топографічної анатомії ЗДМУ,
д.мед.н., професор О.А. Григор'єва

Додаток Б13

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Перший проректор ДВНЗ
«Івано-Франківський національний
медичний університет»
проф. Ерстенюк Г.М. ____________
«____» ____________ 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: «Морфологічні зміни серця у ранні терміни після опікової травми шкіри та за умов застосування колоїдно-гіперосмолярних розчинів».

2. Установа-розробник, автор: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, кафедра анатомії людини, ас. Радьога Р.В.; д.мед.н., проф. Фоміна Л.В., 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56

3. Джерела інформації:

3.1. Радьога Р.В. Морфологічні зміни в серці щурів після локальної гіпертермії шкіри / Л.В. Фоміна, Р.В. Радьога // Вісник проблем біології і медицини. –2011. – № 2 (2). – С. 277-279.

3.2. Радьога Р.В. Зміни показників клітинного циклу кардіоміоцитів при експериментальній опіковій хворобі в умовах застосування кровозамінників / Р.В. Радьога // Молодий вчений. – 2017. – № 11 (51). – С. 100-104.

3.3. Радьога Р.В. Морфологічні зміни у міокарді щурів в умовах інфузійної корекції експериментальної опікової хвороби / Л.В. Фоміна, Р.В. Радьога // Український журнал медицини, біології та спорту. –2017. – № 5 (7). – С. 69-73.

4. Базова установа, яка проводить впровадження: ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», кафедра анатомії людини.

5. Термін впровадження: січень-квітень 2018 р.

6. Форма впровадження: в навчальний процес – у матеріали лекцій і практичних занять.

Розглянуто та впроваджено у навчальний процес кафедри,
протокол № 9 від 15.03 2018 р

Завідувач кафедри анатомії людини,
ДВНЗ «Івано-Франківський національний
медичний університет»
д.мед.н., професор О.Г. Попадинець

Додаток Б14

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Ректор Одеського національного
медичного університету,
академік НАМН України,
проф. _______________ Запорожан В. М
«______» __________________2018 р.

ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
Ідент. код 02010801

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** «Морфологічні зміни серця у ранні терміни після опікової травми шкіри та за умов застосування колоїдно-гіперосмолярних розчинів».

2. **Установа-розробник, автор:** Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, кафедра анатомії людини, ас. Радьога Р.В., д.мед.н., проф. Фоміна Л.В., 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова 56

3. **Джерела інформації:**

3.1. Радьога Р.В. Морфологічні зміни в серці щурів після локальної гіпертермії шкіри / Л.В. Фоміна, Р.В. Радьога // Вісник проблем біології і медицини. -2011. - № 2 (2). - С. 277-279.

3.2. Радьога Р.В. Зміни показників клітинного циклу кардіоміоцитів при експериментальній опіковій хворобі в умовах застосування кровозамінників / Р.В. Радьога//Молодий вчений. - 2017. - № 11 (51). - С. 100-104.

3.3. Радьога Р.В. Морфологічні зміни у міокарді щурів в умовах інфузійної корекції експериментальної опікової хвороби / Л.В. Фоміна, Р.В. Радьога // Український журнал медицини, біології та спорту. -2017. - № 5 (7). - С. 69- 73.

4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Одеський національний медичний університет, кафедра анатомії людини.

5. **Термін впровадження:** січень-квітень 2018 р.

6. **Форма впровадження:** в навчальний процес - у матеріали лекцій і практичних занять.

Розглянуто та впроваджено у навчальний процес кафедри,

протокол № 7 від 04.04 2018 р

УЗГОДЖЕНО

Проректор
з науково-педагогічної
(навчальної) роботи,
д.мед.н.,
професор_________ Ульянов В.О.

Зав. кафедри анатомії людини,
д.мед.н.,
професор_________ Холодкова О.Л.

Начальник наукового відділу,
к.мед.н.,
доцент _________ Романова Н.О.

УЗГОДЖЕНО

Проректор з науково-
педагогічної роботи,
д.м.н.,
професор_________ Бажора Ю.І

Начальник методичного відділу,
к.мед.н.,
доцент_________ Чернецька О.В