

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

ТИРОН ОКСАНА ІВАНІВНА

УДК 616.441-02:616.5-001.17]-085-092.4/.9

**ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ МЕХАНІЗМИ УРАЖЕНЬ ЩИТОПОДІБНОЇ
ЗАЛОЗИ ПРИ ТЕРМІЧНІЙ ТРАВМІ ТА ЇХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА
ФАРМАКОТЕРАПІЯ**

14.03.04 – патологічна фізіологія

Реферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Одеса – 2025

Дисертацією є рукопис

Роботу виконано в Одеському національному медичному університеті МОЗ України

Науковий консультант: Заслужений діяч науки і техніки України, доктор медичних наук, професор **Вастьянов Руслан Сергійович**, Одеський національний медичний університет (м. Одеса), Завідувач кафедри загальної та клінічної патологічної фізіології

Офіційні опоненти: Заслужений діяч науки і техніки України, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, доктор медичних наук, професор **Резніков Олександр Григорович**, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (м. Київ), завідувач відділу ендокринології репродукції та адаптації

доктор медичних наук, професор **Нетюхайло Лілія Григорівна**, Полтавський державний медичний університет (м. Полтава), професор кафедри біологічної та біоорганічної хімії

доктор медичних наук, професор **Савицький Іван Володимирович**, ПВНЗ «Міжнародна академія екології та медицини» (м. Київ), в.о. ректора

Захист відбудеться ____ 2025 р. об ____ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 41.600.01 при Одеському національному медичному університеті МОЗ України за адресою: 65082, м. Одеса, вул. Ольгіївська, 13, зала приймальної комісії ОНМедУ.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Одеського національного медичного університету МОЗ України (65082, м. Одеса, Валіховський пров., 3).

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради,
доктор медичних наук, професор

Петро АНТОНЕНКО

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Термічне ушкодження шкіри і його системний прояв — опікова хвороба (ОХ) залишаються у фокусі уваги сучасних медичних досліджень, присвячених як вивченню патогенезу даного патологічного стану так і розробці нових методів терапії. Термічні ураження є однією з найактуальніших медико-соціальних проблем сучасної медицини у світі, у тому числі в Україні (Козинець Г.П. та співавт., 2014; Салютін Р.В. та співавт., 2021; Branski L.K. et al., 2018; Datta P.K. et al., 2022). Актуальність проблеми терапії термічного опіку шкіри й ОХ зумовлена зростанням кількості опікових ушкоджень у сучасному суспільстві, недостатньою ефективністю існуючих методів терапії, високою частотою розвитку ускладнень системного характеру (Abraham P. et al., 2023; Asuku M., Shupp J.W., 2023; Barrett L.W. et al., 2019).

В нашій країні від опіків щорічно страждає більше 45 тис. людей, вони посідають третє місце в структурі смертності внаслідок усіх отриманих травм, поступаючись за частотою лише транспортному травматизму (Заруцький Л.Я. та співавт., 2018; Чернякова Г.М. та співавт., 2016). Незважаючи на значні успіхи, досягнуті у лікуванні даної патології, летальність серед тяжкоопечених залишається високою, особливо при критичних (40–50 % поверхні тіла) та надкритичних (понад 50 %) глибоких опіках (Козинець Г.П. та співавт., 2014).

Неефективність запропонованих методів лікування не в останню чергу зумовлена складним патогенезом даного ушкодження, численними чинниками, що відповідають за каскад патологічних процесів при термічному опіку (Клименко М.О., Нетюхайло Л.Г., 2009, 2012; Reznikov A.G., 2021-2023; Reznikov A.G. et al., 2024), які суттєво ускладнюють функціонування організму і потенційно можуть призвести до смерті пацієнта. Загальноприйнятий науковий підхід розглядає патологічний процес, який розвивається внаслідок термічного опіку шкіри, як системний — ОХ, що вказує на комплексність патологічного стану (Клименко М.О., Нетюхайло Л.Г., 2012; Шнайдер С.А., Савицький І.В., 2023; Jeschke M.G., 2016; Reznikov A.G., 2023).

Термічна травма спричинює тяжкі структурні та обмінні порушення не тільки самої шкіри, а і всіх органів та систем ураженого організму, а особливо критичною є сьогодні недооцінка системного впливу хвороби на різні системи організму, які призводять в подальшому до суттєвих розладів гемодинаміки, функції ЦНС, серця, нирок, шлунково-кишкового тракту, ендокринних залоз та інших органів і систем (Нетюхайло Л.Г., Остапенко І.О., 2024; Jeschke M.G., 2016; Jeschke M.G. et al., 2007, 2008, 2020; Nielson C.B. et al., 2017; Payne R. et al., 2022).

Одним із ключових факторів патогенезу ОХ внаслідок термічного опіку шкіри розглядають системне ушкодження органів ендокринної системи, яке проявляється як функціонально, так і на клітинному та субклітинному рівнях (Gauglitz G.G. et al., 2009; Kovacs W.J., Ojeda S.R., 2011; Williams F.N. et al., 2009). Відповідно, системне ушкодження органів ендокринної системи є тригером

розвитку інших ускладнень, а також низки проявів даного патологічного процесу (Kovacs W.J., Ojeda S.R., 2011; Vaughn L. et al., 2012).

Привертає увагу недостатній рівень даних щодо функціонування щитоподібної залози (ЩЗ) на тлі термічного опіку шкіри, яка досить активно задіяна в патогенезі ОХ і стан якої суттєво впливає на інші органи та системи. Сьогодні існує думка, що проблема корекції ушкодження ЩЗ залишається відкритим питанням в терапії ОХ і проблемою, яка потребує нагального вирішення, враховуючи важливу роль функціонування даної залози як в метаболізмі шкіри, так і інших життєво важливих тканин (кістки, сполучна тканина та ін.), що забезпечують відновлення гомеостазу в організмі (Клименко М.О., Нетюхайло Л.Г., 2012; Козинець Г.П. та співавт., 2006; Нетюхайло Л.Г., та співавт., 2011; Шнайдер С.А., Савицький І.В., 2023, 2024).

Нашу увагу привернули дані про позитивні результати використання ранньої активної інфузійної терапії на тлі термічного опіку шкіри вітчизняних препаратів — розчинів лактопротейну з сорбітолом (ЛПС) та НАЕС-LX-5 %, що засвідчили значний позитивний вплив на різні аспекти перебігу ОХ, зокрема на тимус, легені, печінку та інші органи (Булько І.В., 2016; Вітрук Т.К., Яковлева О.О., 2011; Гумінський Ю.Й., Булько І.В., 2012; Гунас І.В. та співавт., 2012, 2014, 2015; Ковальчук О.І. та співавт., 2012; Ковальчук О.І., 2013; Макарова О.І., Чайковський Ю.Б., 2014). Застосування методу ДНК-цитометрії допомогло встановити закономірності патогенетичного впливу ОХ на організм і на клітини в досліджуваних органах.

Саме тому нам видається перспективним вивчення впливу розчинів лактопротейну з сорбітолом або НАЕС-LX-5 % на показники клітинного циклу клітин ЩЗ на фоні термічного ушкодження шкіри.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Матеріали дисертації є фрагментами науково-дослідної роботи кафедри гістології, цитології, ембріології та патологічної морфології з курсом судової медицини Одеського національного медичного університету (ОНМедУ) МОЗ України на тему «Особливості мікро-/ультрамیکроскопічної будови та гістохімічні властивості тканин організму під час розвитку компенсаторно-пристосувальних реакцій» (номер державної реєстрації 0121U108204). Дисертантка є науковим керівником означеної науково-дослідної роботи.

Мета та завдання дослідження. Мета дисертаційного дослідження — дослідження патофізіологічних механізмів ураження щитоподібної залози при термічній травмі шкіри та розробка комплексу патогенетично обґрунтованих заходів терапії гормонально-залежних дизрегуляторних станів.

Для досягнення поставленої мети необхідно було розв'язати такі завдання:

1. Дослідити показники клітинного циклу та фрагментації ДНК клітин щитоподібної залози у щурів без опікового ушкодження шкіри на тлі застосування 0,9 % фізіологічного розчину NaCl та гіперосмолярних колоїдних розчинів лактопротейну з сорбітолом або НАЕС-LX-5 %.

2. Визначити патогенетичну значущість змін показників клітинного циклу клітин щитоподібної залози та фрагментації ДНК у щурів через 1, 3, 7, 14, 21 і 30 діб після термічного опіку шкіри та з'ясувати ефективність введення 0,9 % фізіологічного розчину NaCl і гіперосмолярних колоїдних розчинів лактопротеїну з сорбітолом або HAES-LX-5 % протягом перших 7 діб експерименту.

3. З'ясувати патогенетичне значення гістологічних та ультраструктурних змін клітин, паренхіми щитоподібної залози та суміжних тканин в динаміці термічного опіку шкіри на тлі введення 0,9 % фізіологічного розчину NaCl протягом перших 7 діб експерименту.

4. Дослідити ефективність корекції гістологічних та ультраструктурних змін клітин, паренхіми щитоподібної залози та суміжних тканин у динаміці термічного опіку шкіри введенням гіперосмолярних колоїдних розчинів лактопротеїну з сорбітолом або HAES-LX-5 %.

5. З'ясувати патофізіологічну роль змін гормональної секреції щитоподібної залози та функціонально поєднаних залоз внутрішньої секреції в динаміці термічного опіку шкіри на тлі введення 0,9 % фізіологічного розчину NaCl протягом перших 7 діб експерименту.

6. Дослідити вираженість процесів ліпопероксидації та антиоксидантного захисту в крові, еритроцитах, тканині щитоподібної залози, підшлункової залози, печінки та нирок в динаміці термічного опіку шкіри на тлі введення 0,9 % фізіологічного розчину NaCl протягом перших 7 діб експерименту.

7. Визначити патогенетичну значущість деструкції мембран еритроцитів в динаміці термічного опіку шкіри.

8. Дослідити патофізіологічну роль зміни функціональної активності нирок в динаміці термічного опіку шкіри на тлі введення 0,9 % фізіологічного розчину NaCl протягом перших 7 діб експерименту.

9. Дослідити ефективність корекції визначених гормональних змін, порушення процесів ліпопероксидації та антиоксидантного захисту, деструктивних змін клітинних мембран і дисфункції нирок в динаміці термічного опіку шкіри введенням гіперосмолярних колоїдних розчинів лактопротеїну з сорбітолом або HAES-LX-5 %.

10. Обґрунтувати патогенетичну значущість виявлених патоморфологічних та функціональних змін щитоподібної залози при опіку шкіри, а також доцільність застосування гіперосмолярних колоїдних розчинів лактопротеїну з сорбітолом або HAES-LX-5 % в якості патогенетично обґрунтованої фармакологічної терапії ураження щитоподібної залози внаслідок опіку шкіри.

Об'єкт дослідження – особливості морфофункціональних змін у щитоподібній залозі, крові, еритроцитах та паренхіматозних внутрішніх органах при експериментальній опіковій хворобі та термічному ураженні щитоподібної залози залежно від фармакологічної корекції різними інфузійними розчинами.

Предмет дослідження – патоморфологічні, патобіохімічні та патофізіологічні механізми термічного ураження шкіри та щитоподібної залози щурів через 1, 3, 7, 14, 21 і 30 діб після опіку шкіри при інфузійному введенні 0,9 % фізіологічного розчину NaCl, розчинів лактопротеїну з сорбітолом і HAES-LX-5 %.

Методи дослідження: патофізіологічні, цитометричні, гістологічні, електронно-мікроскопічні, імунологічні, лабораторні, біохімічні, фармакологічні, статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів. Уперше за даними протокової цитометрії отримано фактичні дані, які засвідчили залучення до патогенезу ураження щитоподібної залози при опіку шкіри процеси деструкції та репарації в щитоподібній залозі, особливо такі, що пов'язані з показниками клітинного циклу, фрагментації ДНК та з динамікою типів клітинної смерті тироцитів. При цьому доведено, що термічне ушкодження шкіри спричиняє дисбаланс показників синтезу ДНК й апоптозу в клітинах щитоподібної залози, який має максимальну вираженість на 3-й добі після термічного ушкодження шкіри. Встановлені морфометричні зміни відповідають максимальному апоптозу з одночасним максимальним зниженням синтезу ДНК, що свідчить про виражений вплив на організм токсичних метаболітів, які утворюються після опіку шкіри і посилюють ушкодження клітин. Уперше доведено нормалізацію досліджуваних показників клітинного циклу та фрагментації ДНК тироцитів під впливом застосування гіперосмолярних розчинів лактопротеїну з сорбітолом або HAES-LX-5 %, починаючи з 21-ї доби післяопікового процесу.

Уперше за результатами цитометричних та морфологічних методів дослідження проведене зіставлення результатів ДНК-цитометрії з даними світлової та електронної мікроскопії, що дало змогу визначити часові аспекти взаємозв'язку морфометричних та патоморфологічних ознак ураження паренхіми щитоподібної залози та з'ясувати патогенетичну значущість встановлених змін при ураженні щитоподібної залози внаслідок опіку шкіри.

На підставі морфологічних даних уперше встановлені особливості та патофізіологічну значущість морфологічних і ультраморфологічних змін тироцитів, стромального компонента щитоподібної залози та будови кровоносних судин, а також стадійності патоморфологічних змін у динаміці післяопікового періоду. При цьому вперше доведено наявності компенсаторно-приспосувальних змін та початкових проявів деструкції судинного компонента залози, її стромі та паренхіми на 1–3-й добі після опіку шкіри. На 7-й добі досліду виявлено виражені зміни, які мали переважний деструктивний та незворотний характер, максимальний ступінь вираженості яких реєстрували на 14-й добі після опіку шкіри. Починаючи з 21-ї доби досліду, морфологічно доведено наявності ознак виснаження при дослідженні стінок фолікулів щитоподібної залози, їхньої мікроструктури і складу, а також перебіг адаптаційно-компенсаторних процесів у фолікулярній стінці, судинному та стромальному компонентах щитоподібної залози. Через 30 діб після опіку шкіри

у щитоподібній залозі піддослідних тварин встановлені зміни деструктивного, пристосувально-компенсаторного та регенераторного характеру.

За умов досліду вперше патоморфологічно доведено неспроможність 0,9 % фізіологічного розчину NaCl усунути ознаки морфологічної деструкції щитоподібної залози, що підтверджено перебігом процесів ремоделювання структури тироцитів, стінок капілярів та сполучної тканини строми з ознаками їхньої деструкції та зміни, що свідчить про погіршення функціональної діяльності органа.

Уперше з'ясовано коригуючий вплив колоїдно-гіперосмолярного розчину лактопротейну з сорбітолом, який, починаючи з 3-ї доби післяопікового періоду, нормалізує патоморфологічні ознаки деструкції тканини щитоподібної залози, морфологічну структуру кровоносних капілярів щитоподібної залози та ультрамікроскопічні внутрішньотиреоїдні порушення протягом післяопікового періоду.

Уперше продемонстровано нормалізуючий вплив колоїдно-гіперосмолярного розчину HAES-LX-5 % на гісто- й ультраструктуру щитоподібної залози опечених тварин, починаючи з 7-ї доби, який проявляється зменшенням дистрофічних і деструктивних змін клітин стінок судин та стінки фолікулів з відновленням і нормалізацією морфології структурних компонентів органа протягом усього терміну дослідження.

В динаміці післяопікового періоду вперше доведено формування ендокринної дисфункції осі гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної регуляції, що проявляється одночасними змінами секреторної активності функціональних регуляторних осей — гіпофіз-щитоподібна залоза, гіпофіз-надниркові залози та гіпофіз-статеві залози. При цьому збільшення концентрації ТТГ та зменшення вмісту Т3 і Т4 протягом перших 7 діб після опіку шкіри свідчать про функціональний зсув гормональної активності щитоподібної залози у бік розвитку гіпотиреозу.

Уперше доведено розвиток гіперфункції паращитоподібної залози, гіперактивації секреторної активності клубочкового та пучкового шарів кори надниркових залоз і пригнічення гормональної активності сітчастого шару кори надниркових залоз за умов ураження щитоподібної залози при опіку шкіри. При цьому встановлено компенсаторний характер зростання концентрації паратгормону, альдостерону та кортикостерону.

Уперше визначено періодичність тиреоїдних гормональних змін та зумовлених ними компенсаторно-пристосувальних реакцій в організмі опечених щурів, які тривали протягом 7–14 днів післяопікового періоду. Доведено, що дисфункція гормональної гіпоталамо-гіпофізарно-паращитоподібної осі та дисбаланс гонадотропних гормонів реєструвалися протягом 30 діб спостереження. При цьому максимальна вираженість компенсаторно-пристосувальних реакцій, індукованих стероїдними гормонами в організмі, який підпав під термічний вплив, реєструвалася протягом 14–21 діб післяопікового періоду.

Уперше в крові, еритроцитах, а також у тканині щитоподібної та підшлункової залоз, печінки і нирок виявлені пероксидні зрушення, починаючи

з 7-ї доби опіку шкіри та ураження щитоподібної залози, які характеризуються нагромадженням недоокиснених продуктів ліпопероксидації малонового діальдегіду (МДА) та дієнових кон'югатів (ДК) і зменшенням активності антиоксидантних ферментів каталази, глутатіону, тіолових антиоксидантів (ТА), супероксиддисмутази (СОД), глутатіонпероксидази (ГТП) і глутатіонредуктази (ГР) та вмісту α -токоферолу,

Уперше доведено залучення еритроцитів до опосередкування ураження щитоподібної залози при опіку шкіри, що було підтверджено розвитком деструктивних процесів в еритроцитах і зміною вмісту ліпідних компонентів у їхніх клітинних мембранах. Означені патологічні процеси набувають суттєвих змін вже за 24 год після нанесення термічного впливу на шкіру тварин, отримують максимальну величину на 3-тю добу післяопікового періоду та реєструються до 7-ї (вміст холестерину та фосфоліпідів) і 14-ї (показники перекисної резистенції еритроцитів та сумарної пероксидазної активності крові) доби патологічного процесу.

До патофізіологічних механізмів ураження щитоподібної залози після опіку шкіри залучено нирки, що проявляється розвитком ниркової дисфункції, яка, додатково до прискорення процесів ліпопероксидації та пригнічення антиоксидантного захисту (АОЗ) у тканині нирок, характеризується порушенням вивідної (зменшенням діурезу) та фільтраційної (формуванням протеїнурії та зменшенням швидкості клубочкової фільтрації за креатиніном) функцій нирок.

При порівняльному аналізі ефективності вперше виявлено співставність ефектів гіперосмолярних колоїдних розчинів лактопротеїну з сорбітолом та НАЕС-LX-5 % у нормалізації встановлених ознак термічної тиреоїдної дисфункції. При цьому обидва препарати виявили ефективність, яка більшою мірою стосується відновлення гормональної активності гіпофіза, щитоподібної та паращитоподібної залози, починаючи з 14-ї доби досліджу, а також відновлення вмісту гормонів, які секретуються корою надниркових залоз, на 21-й добі досліджу.

Уперше доведено протиопікову ефективність гіперосмолярних колоїдних розчинів ЛПС та НАЕС-LX-5 % при ураженні щитоподібної залози внаслідок опіку шкіри по відношенню до процесів ліпопероксидації та антиоксидантного захисту в крові, еритроцитах, клітинах щитоподібної та підшлункової залози, печінки та нирок, щодо відновлення показників перекисної резистенції еритроцитів та сумарної пероксидазної активності крові, а також вмісту основних структурних компонентів клітинних мембран, починаючи з 7-ї доби і протягом всього післяопікового інтервалу. Уперше доведено ефективність інфузійного введення гіперосмолярних колоїдних розчинів ЛПС та НАЕС-LX-5 % в аспекті відновлення фільтраційної, екскреторної та дезінтоксикаційної функції нирок, починаючи з 7–14-ї доби післяопікового періоду і до кінця експерименту.

Практичне значення отриманих результатів. У роботі вперше наведені структурні та ДНК-метричні докази порушення перебігу апоптозу як фізіологічного явища при опіковій хворобі.

Уперше доведено та патогенетично обґрунтовано напрям фармакологічної корекції морфометричних і морфофункціональних ознак термічної тиреоїдної патологічної дизрегуляції органів та систем в разі інфузійного введення гіперосмолярних колоїдних розчинів ЛПС і НАЕС-LX-5 %. При цьому продемонстровано співставний профіль захисної дії колоїдно-гіперосмолярних розчинів ЛПС і НАЕС-LX-5 % щодо нормалізації морфологічних змін у структурі щитоподібної залози, ймовірним механізмом реалізації якої є гальмування генералізованої катаболічної реакції та розвиток мембранопротекторного ефекту.

Доповнено уявлення про патофізіологічні механізми ураження щитоподібної залози при термічній травмі доведеним нагромадженням продуктів ліпопероксидації та спряженим пригніченням активності антиоксидантних ферментів у динаміці післяопікового періоду, що підтверджує системність ураження за модельних умов, до опосередкування якого залучені кров, її клітинний компонент і паренхіма життєво важливих органів.

В патофізіологічних механізмах ураження щитоподібної залози при термічній травмі шкіри слід розглядати розвиток патологічної дизрегуляції органів і систем, що підтверджується додатковим до гормональної дисфункції та вільнорадикального механізму загибелі тироцитів, клітин крові, клітин підшлункової залози та печінки, залученням еритроцитів, їхніх мембран і нирок.

Інфузійне введення 0,9 % фізіологічного розчину NaCl з коригувальною метою, попри патогенетичну значущість гіповолемії та гіпогідратації при опіках, не виявилось ефективним щодо запобігання процесів апоптозу і порушень внутрішньоклітинного синтезу ДНК, відновлення ультра- та мікроскопічних внутрішньотиреоїдних порушень, відновлення ендокринних порушень, нормалізації процесів АОЗ в крові, еритроцитах, тканині щитоподібної, підшлункової залоз, печінки та нирок.

Отримані дані надали можливість оптимізувати існуючу фармакотерапію та розробити патогенетично обґрунтовану фармакологічну корекцію післяопікових патоморфологічних порушень та функціональних розладів у щитоподібній залозі, перебігу регуляторних процесів та у функціонуванні низки життєво важливих внутрішніх органів введенням гіперосмолярних колоїдних розчинів ЛПС та НАЕС-LX-5 %. При цьому протягом 30 діб післяопікового періоду реалізується комплекс захисних, адаптаційних, пристосувальних, компенсаторних і регенераторних ефектів колоїдно-гіперосмолярних розчинів ЛПС та НАЕС-LX-5 %, ефективність яких перевищує деструктивні, декомпенсаторні та некротичні зміни в паренхімі щитоподібної залози та суміжних тканинах.

Сукупність отриманих даних свідчить про доцільність додаткового клініко-лабораторного обстеження функції щитоподібної залози у хворих з опіками з метою раннього виявлення тиреоїдних порушень та своєчасної фармакологічної терапії.

Отримані результати застосовані у навчальному процесі на кафедрі загальної та клінічної патології медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна; на кафедрах патологічної

фізіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського, Івано-Франківського національного медичного університету, Буковинського державного медичного університету, Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова, Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, Полтавського державного медичного університету; на кафедрі патологічної фізіології з курсом нормальної фізіології Запорізького державного медико-фармацевтичного університету; на кафедрах медичної та біологічної хімії та гістології Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова; на кафедрі нормальної та патологічної фізіології Національного фармацевтичного університету.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є особисто виконаною науковою працею автора. Дисертанткою за консультативної допомоги заслуженого діяча науки і техніки України професора Р. С. Вастьянова вивчені наукові джерела за темою дисертації, наявні в науковій літературі та в мережі Інтернет, виявлено актуальний напрям дослідження та розроблена загальна концепція роботи. Дизайн дослідження, визначення мети із завданнями її реалізації, а також об'єкта та предмета запропоновані автором. Дисертанткою обрані методологічні основи та методичні підходи для опрацювання власноруч зібраного первинного матеріалу.

Автором особисто виконані експериментальні дослідження. Дисертанткою були проведені дослід з відтворення термічного опіку ЩЗ, дослідження ефективності введення 0,9 % фізіологічного розчину NaCl, гіперосмолярних розчинів лактопротеїну з сорбітолом та HAES-LX-5 % за умов термічного опіку щитоподібної залози. Внесок автора був вирішальним при проведенні морфологічних і ультрамікроскопічних досліджень та оцінці отриманих результатів, а також при дослідженні динаміки змін клітинного циклу тиреоцитів при термічному опіку ЩЗ.

Патоморфологічні дослідження проводилися на базі Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського при консультативній допомозі завідувачки кафедри гістології, цитології та ембріології професора З. М. Небесної. Дослідження показників клітинного циклу та вміст ДНК у клітинах методом протокової ДНК-цитометрії проводили на базі науково-дослідного центру Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова за консультативної допомоги професора І. В. Гунаса.

Дисертантка самостійно проаналізувала та узагальнила отримані дані, сформулювала основні наукові положення і висновки, оформила дисертаційну роботу, підготувала до друку статті та тези.

Результати дослідження повністю висвітлені в наукових працях, опублікованих самостійно та у співавторстві. У публікаціях за співавторства авторці належать фактичний матеріал і основний творчий доробок. У дисертації не використано ідеї та розробки, що належать співавторам наукових публікацій.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи викладені та обговорені на Всеукраїнській міждисциплінарній науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій 100-річчю заснування Української медичної стоматологічної академії (Полтава, 8 жовтня 2021 р.), 3-й міжнародній науково-практичній конференції “Innovations and prospects in modern science” (Стокгольм, 13–15 березня 2023 р.), 6-й міжнародній науково-практичній конференції “Science and technology: problems, prospects and innovations” (Осака, 16–18 березня 2023 р.), 2-й міжнародній науково-практичній конференції “European scientific congress” (Мадрид, 20–22 березня 2023 р.), міжнародній науково-практичній конференції «Актуальні проблеми науки, освіти та технологій в умовах сучасних викликів» (Умань, 21 березня 2023 р.), 7-й міжнародній науково-практичній конференції “Science and innovation of modern world” (Лондон, 23–25 березня 2023 р.), 8-й міжнародній науково-практичній конференції “Global and regional aspects of sustainable development” (Копенгаген, 26–28 березня 2023 р.), 1-й міжнародній науково-практичній конференції “Modern problems of science, education and society” (Київ, 26–28 березня 2023 р.), 7-й міжнародній науково-практичній конференції “Progressive research in the modern world” (Бостон, 29–31 березня 2023 р.), 7-й міжнародній науково-практичній конференції “Scientific progress: innovations, achievements and prospects” (Мюнхен, 3–5 квітня 2023 р.), 6-й міжнародній науково-практичній конференції “Scientific progress: innovations, achievements and prospects” (Торонто, 6–8 квітня 2023 р.), 4-й міжнародній науково-практичній конференції “Innovations and prospects in modern science” (Стокгольм, 10–12 квітня 2023 р.), 2-й міжнародній науково-практичній конференції “Modern Directions and Movements in Science” (Люксембург, 16–18 квітня 2023 р.), 3-й міжнародній науково-практичній конференції “European scientific congress” (Мадрид, 17–19 квітня 2023 р.), 7-й міжнародній науково-практичній конференції “Current Issues and Prospects for The Development of Scientific Research” (Орлеан, 19–20 квітня 2023 р.), 8-й міжнародній науково-практичній конференції “Science and innovation of modern world” (Лондон, 20–22 квітня 2023 р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції «Морфогенез та регенерація» (III Жутаєвські читання) (Полтава, 21–22 квітня 2023 р.), 2-й міжнародній науково-практичній конференції “Modern problems of science, education and society” (Київ, 24–26 квітня 2023 р.), 14-й міжнародній науково-практичній конференції “Science and Practice: Implementation to Modern Society” (Манчестер, 26–28 квітня 2023 р.), 2-й міжнародній науково-практичній конференції “Society and Science: Interconnection” (Порто, 6–8 травня 2023 р.), 8-й міжнародній науково-практичній конференції “Scientific progress: innovations, achievements and prospects” (Мюнхен, 1–3 травня 2023 р.), 5-й міжнародній науково-практичній конференції “Scientific Paradigm in the Context of Technologies and Society Development” (Женева, 16–18 травня 2023 р.), науковій конференції «XXII читання В. В. Підвисоцького» (Одеса, 18–19 травня 2023 р.), 1-й міжнародній науково-практичній конференції “Modern Knowledge: Research and Discoveries” (Ванкувер, 19–20 травня 2023 р.), XVIII Всеукраїнській науковій конференції «Актуальні питання біології та медицини» (Лубни, 2 червня 2023 р.), 2-й міжнародній науково-практичній

конференції “Science: Development and Factors its Influence” (Амстердам, 6–8 червня 2023 р.), 4-й міжнародній науково-практичній конференції “Concepts for the Development of Society’s Scientific Potential” (Прага, 19–20 червня 2023 р.), 6-й міжнародній науково-практичній конференції “Scientific Community: Interdisciplinary Research” (Гамбург, 6–8 липня 2023 р.), 14-й міжнародній науково-практичній конференції “Scientific Research in XXI Century” (Оттава, 16–18 липня 2023 р.), 8-й міжнародній науково-практичній конференції “Theory and Practice of Science: Key Aspects” (Рим, 19–20 липня 2023 р.).

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 54 наукові праці, з числа яких 29 — одноосібні, у тому числі — 24 статті, з них 23 статті у фахових виданнях України (7 — у виданні, що входить до міжнародної наукометричної бази Web of Science, та 6 — у виданнях, що входять до міжнародної наукометричної бази SCOPUS), 1 стаття в іноземному виданні, що входить до міжнародної наукометричної бази SCOPUS, 30 тез доповідей на науково-практичних конференціях за фахом роботи.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 520 сторінках комп’ютерного тексту і складається з анотації, вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, шести розділів власних експериментальних досліджень, розділу аналізу та узагальнення результатів, висновків, списку використаних джерел, додатків. Перелік використаних джерел містить 479 найменувань (із них 345 — англomовних). Список використаних джерел і додатки викладено на 53 сторінках.

Дисертація ілюстрована 63 таблицями та 109 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Роботу виконано у декілька етапів. Завданням *першого етапу* було визначення особливостей патоморфологічних змін паренхіми ЩЗ, тироцитів та кровоносних судин, за якими кров надходить до залози, за умов термічного опіку шкіри, які намагалися коригувати 0,9 % фізіологічним розчином NaCl та вітчизняними інфузійними гіперосмолярними колоїдними препаратами ЛПС і HAES-LX-5 %. Завданням *другого етапу* власних досліджень було визначення морфометричних змін клітин ЩЗ за умов термічного опіку шкіри, які намагалися коригувати 0,9 % фізіологічним розчином NaCl та інфузійними гіперосмолярними колоїдними препаратами ЛПС і HAES-LX-5 %. Завданням *третього етапу* власних досліджень було вивчення патофізіологічних і патобіохімічних змін ЩЗ за умов термічного опіку шкіри при корекції встановлених змін 0,9 % фізіологічним розчином NaCl та інфузійними гіперосмолярними колоїдними препаратами ЛПС і HAES-LX-5 %. Завданням *четвертого етапу* власних досліджень було визначення особливостей формування патологічної дизрегуляції органів і систем, ініційованих термічним опіком шкіри та дисфункцією ЩЗ, а також намагання корекції встановлених змін 0,9 % фізіологічним розчином NaCl та інфузійними гіперосмолярними колоїдними препаратами ЛПС і HAES-LX-5 %.

Експериментальні дослідження проводилися за умов хронічного експерименту на 660 щурах-самцях лінії Вістар масою 155–180 г, отриманих з віварію ДУ «Інститут фармакології і токсикології НАМН України» (м. Київ). Піддослідних тварин утримували в умовах віварію науково-дослідного центру Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова на стандартному водно-харчовому раціоні, при вільному доступі до води і їжі у вигляді збалансованого комбікорму за встановленими нормами. Температуру в приміщенні, де утримували тварин, підтримували на рівні 24–25 °С. Утримання, обробка та маніпуляції з тваринами проводились відповідно до «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених П'ятим національним конгресом з біоетики (Київ, 2013), при цьому керувалися рекомендаціями Європейської конвенції про Захист хребетних тварин для експериментальних та інших наукових цілей (Страсбург, 1985), методичними рекомендаціями ДФЦ МОЗ України «Доклінічні дослідження препаратів» (2001) та правилами гуманного поводження з піддослідними тваринами й умовами.

При виконанні першого та другого етапів експериментальних досліджень щури були розподілені на 6 груп: група 1 — тварини без опіку, яким проводили інфузію 0,9 % фізіологічного розчину NaCl (контрольна група); група 2 — тварини без опіку, яким вводили препарат НАЕС-LX-5 %; група 3 — тварини без опіку, яким проводили інфузію ЛПС; група 4 — тварини з опіковою хворобою, яким вводили 0,9 % фізіологічний розчин NaCl; група 5 — щури з опіком, яким вводили препарат НАЕС-LX-5 %, та група 6 — тварини з опіком, яким вводили ЛПС.

Рандомізація тварин на третьому та четвертому етапах була такою: група 1 — тварини без опіку, яким вводили 0,9 % фізіологічний розчин NaCl (контрольна група); група 2 — тварини без опіку, яким інфузійно вводили розчин ЛПС; група 3 — тварини без опіку, яким інфузійно вводили розчин НАЕС-LX-5 %; група 4 — тварини з опіком без фармакологічної корекції; група 5 — тварини з опіком, яким інфузійно вводили 0,9 % фізіологічний розчин NaCl; група 6 — тварини з опіком, яким інфузійно вводили розчин ЛПС та група 7 — щури з опіком, яким інфузійно вводили препарат НАЕС-LX-5 % (Гунас І.В. та співавт., 2012; Дзевульська І.В. та співавт., 2012; Ковальчук О.І., 2013; Очеретнюк А.О., 2012).

Після пропофолового наркозу (в/очер, 60 мг/кг) усім тваринам проводили катетеризацію нижньої порожнистої вени та епіляцію бокових поверхонь тулуба. Катетер підшивали під шкіру. Після кожного введення речовин просвіт катера по всій довжині заповнювали титрованим розчином гепарину (0,1 мл гепарину на 10 мл 0,9 % фізіологічного розчину NaCl).

Досліджувані розчини вводили внутрішньовенно (в/в) протягом перших 7 діб післяопікового періоду протягом 5–6 хв. Перше введення проводили через годину після моделювання патологічного стану, подальші інфузії проводили 1 раз на добу в один і той же час. Досліджувані розчини вводили щурам в/в дозою 10 мл/кг, вибір дозування зумовлений відповідними даними в роботах за умов опіку.

Термічні опіки шкіри 2–3-го ступеня моделювали шляхом притискання протягом 10 с до завчасно депільованих бокових поверхонь тіла щурів чотирьох мідних пластин (по дві пластинки з кожного боку, площа поверхні кожної становила 13,86 см²), які попередньо протягом 6 хв занурювали у воду з постійною температурою 100 °С.

Необхідні для досягнення сформульованої мети та завдань роботи гістологічні, електронно-мікроскопічні, кількісні морфологічні, патофізіологічні, експериментальні, імунологічні, біохімічні та статистичні дослідження проводили через 1, 3, 7, 14, 21 і 30 діб після відтворення термічних опіків шкіри та ЩЗ в однаковий час кожної доби за однакових умов.

Після евтаназії тварин передозуванням ефіру проводили макроскопічне дослідження ЩЗ щурів. Масу тварин визначали на тарифних вагах з точністю до 0,1 г. Виділену і відпрепаровану ЩЗ щурів вивчали за такими показниками: абсолютна маса залози, абсолютна маса лівої та правої часток, відносна маса залози, найбільша довжина правої та лівої часток, найбільша ширина правої та лівої часток, найбільша товщина правої та лівої часток органу.

Проводили дослідження *морфологічного стану* ЩЗ тварин на 1-шу, 3-тю, 7-му, 14-ту, 21-шу та 30-ту добу експерименту. Щитоподібну залозу забирали одразу після декапітації тварини, очищали від суміжних тканин, зважували, а потім фіксували у 10 % нейтральному формаліні. Після закінчення терміну фіксації матеріал промивали, зневоднювали в батареї спиртів зростаючої концентрації, проводили через хлороформ і заливали у парапласт (Волков К.С., 1999). На ротаційному мікротомі робили зрізи завтовшки 3–5 мкм, фарбували гематоксиліном та еозином і вивчали під світловим мікроскопом MICROmed SEO SCAN («Суми Електрон Оптікс», Суми, Україна) при збільшенні x400. Отримані гістологічні зрізи фотодокументували за допомогою відеокамери Vision CCD Camera з системою виводу зображення з гістологічних препаратів.

Електронну мікроскопію проводили за загальноприйнятою методикою (Горальський Л.П., Хомич В.Т., Кононський О.І., 2019). Шматочки тканини досліджуваного органа розмірами 1–2 мм фіксували в 2,5 % розчині глютаральдегіду на 0,1 М фосфатному буфері (рН=7,4) протягом 2 год при кімнатній температурі, промивали у фосфатному буфері Мілоніга, потім постфіксували в 1 % розчині осмієвої кислоти протягом однієї години. Після фіксації блоки промивали в 4 порціях фосфатного буфера по 15 хв у кожній, зневоднювали в спиртах висхідної концентрації, суміші спирт-ацетон та ацетоні. Потім дегідратовану тканину послідовно поміщали в суміш епону й ацетону в співвідношенні 1:3, 1:1, 3:1 відповідно на 2 год в кожен порцію і занурювали в епонову суміш. Полімеризацію блоків здійснювали в термостаті при температурі +56 °С протягом 3–5 діб.

Напівтонкі зрізи завтовшки 0,5–1,5 мкм готували на ультратомі ЛКБ-3. Зрізи фарбували метиленовим синім. Після дослідження напівтонких зрізів проводили прицільне заточення пірамід блоків. Ультратонкі зрізи готували на ультратомі ЛКБ-3 за допомогою скляних ножів. Стрічки зрізів сріблястого та ніжно-золотистого кольору контрастували уранілазатом і цитратом свинцю

згідно методу Рейнольдса. Препарати вивчали та фотографували в електронному мікроскопі ПЕМ-125К.

Експериментальне дослідження впливу надмірного термічного чинника на показники клітинного циклу і фрагментації ДНК клітин ЩЗ, а також з'ясування ефективності фармакологічної корекції за цих умов було виконано *методом протокової цитометрії* (Гунас І.В., та співавт., 2012).

В окремих серіях експериментальних досліджень в крові щурів, яку отримано після їхньої евтаназії, у динаміці післяопікового періоду визначали вміст гіпофізарних гормонів, йодовмісних гормонів ЩЗ, гормонів парашитоподібної залози та гормонів кори надниркових залоз.

Вміст гормонів у плазмі крові експериментальних тварин визначали методом *імуноферментного аналізу* за допомогою реактивних наборів: тиреотропний гормон (ТТГ) — ТТН-EIA-5296 (“DRG Diagnostics HmbH”, Німеччина), трийодтиронін (Т₃), тироксин (Т₄), лютеїнізуючий гормон (ЛГ), фолікулостимулювальний гормон (ФСГ), альдостерон, кортикостерон та тестостерон — за допомогою імуноферментних наборів ІФА-БЕСТ (ЗАТ «Вектор-Бест», РФ), паратгормон — “Diasoure PTH ELISA” (Бельгія) згідно з доданими інструкціями на аналізаторі “Stat Fax 2100” (США).

В окремих серіях експериментальних досліджень у крові і в еритроцитах щурів загальноприйнятими методами визначали концентрацію малонового діальдегіду (МДА), дієнових кон'югатів (ДК) (Волохова Г.А. та співавт., 2009), а також активність антиоксидантних ферментів — супероксиддисмутази (СОД), каталази, глутатіонпероксидази (ГПР), глутатіонредуктази (ГР) та тіолових антиоксидантів (ТА, вміст S-H/S-S груп). Із природних антиоксидантів, що належать до неферментної системи антиоксидантного захисту, досліджували концентрацію α -токоферолу (Рудакова-Шилина Н.К., Матюхова Н.П., 1982).

У дослідженнях після евтаназії тварин видаляли ЩЗ, підшлункову залозу, печінку та нирки для виготовлення гомогенату органів. Супернатант використовували для визначення концентрації МДА, ДК й активності антиоксидантних ферментів — глутатіону, СОД, ГРП та ГР. Вміст продуктів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) визначали за методикою, яка наведена в роботі Тірон О.І., Вастьянов Р.С. (2023). Активність СОД визначали за рівнем інгібування відновлення нітросинього тетразолію в присутності NADH і феназинметасульфату (Дубинина Е.Е. та співавт., 1983). Активність ГПР визначали за швидкістю окиснення глутатіону в присутності гідроперекису третинного бутилу (Моин В.М., 1986), активність NADPH-глутатіонредуктази - за швидкістю відновлення окисненого глутатіону в присутності NADPH (Власова С.Н., 1990). Активність каталази визначали методом (Корольок М.А. та співавт., 1988).

У крові щурів у вказаних вище інтервалах післяопікового періоду для дослідження функціональної активності клітинних мембран визначали інтегральні їхні показники, а саме: перекисну резистентність еритроцитів (ПРЕ) (Мамонтова Е.В., Теплий Д.Л., 2006) та сумарну пероксидазну активність (СПА) плазми крові (Микаэлян Э.М. и соавт., 1984). Вміст загального холестерину

визначали за методом Ілька, концентрацію фосфоліпідів у крові — методом тонкошарової хроматографії (Кучеренко Н.Е., Васильев А.Н., 1985).

У завершальній частині досліджень з метою визначення *функціональної активності нирок* у динаміці термічного ушкодження шкіри та дисфункції ЩЗ інтактним щурам внутрішньоочеревинно вводили воду для ін'єкцій, а через 2 год проводили водне навантаження — *модель індукованого водного діурезу*, за умов якого виконували функціональні дослідження. Щурам дослідних груп через 1, 3, 7, 14, 21 і 30 діб після термічних опіків шкіри індукований водний діурез відтворювали внутрішньошлунковим введенням водогінної води при температурі 37 °С у кількості 5 % від маси тіла тварини, після чого збирали сечу протягом 2 год (Гоженко А.І. та співавт., 2015). У зразках сечі щурів, яких піддавали евтаназії, у вказані часові інтервали визначали концентрацію загального білка та концентрацію креатиніну.

У роботі використовували такі препарати: 0,9 % фізіологічний розчин хлориду натрію (NaCl) — контрольний препарат (ПАТ «Біофарма», Україна); гіперосмолярний колоїдний розчин ЛПС (референс-препарат, ПАТ «Біофарма», Україна); гіперосмолярний колоїдний розчин HAES-LX-5 % (ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України», Україна); пропофол (пропофол-ново, ТОВ «Новофарм-Біосинтез, Україна).

Усі отримані результати обробляли за допомогою загальноприйнятих у медико-біологічних дослідженнях параметричних і непараметричних методів статистичного аналізу. Статистична обробка результатів, отриманих в ході морфологічних і морфометричних досліджень, була проведена за допомогою пакета програм «STATISTICA 5.5» (належить ЦНІТ ВНМУ ім. М. І. Пирогова, ліцензійний номер AXXR910A374605FA) з використанням непараметричних методів оцінки результатів. Статистичну обробку результатів досліджень проводили із застосуванням параметричного критерію АНОВА, який супроводжувався у якості відповідності критерієм Ньюман-Куллза. Мінімальну статистичну вірогідність визначали при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Завданням початкової серії досліджень було визначення патогенетичної значущості змін показників клітинного циклу клітин щитоподібної залози та фрагментації ДНК у клітинах ЩЗ щурів при термічній травмі шкіри та дослідження ефективності застосування фізіологічного розчину NaCl, а також розчинів ЛПС та HAES-LX-5 % за вказаних умов.

Встановлено, що на фоні введення 0,9 % розчину NaCl вже через 1 добу після термічного опіку шкіри відмічаються зміни в показниках клітинного циклу клітин ЩЗ, які полягають у статистично значущому зменшенні кількості клітин у S-фазі ($p < 0,01$), що свідчить про недостатнє відновлення популяції ушкоджених клітин.

На ДНК-гістограмі клітин ЩЗ через 1 добу після опіку шкіри на фоні введення 0,9 % розчину NaCl рівень показника фрагментації ДНК в інтервалі SUB-G0G1 становив 3,32 %, а S-фази — 0,19 %, що свідчить про виражене пригнічення синтезу ДНК.

Подібна картина показників клітинного циклу в клітинах ЩЗ спостерігається через 1 добу після термічного ушкодження шкіри у щурів із опіком шкіри, яким здійснювали інфузію ЛПС або НАЕС-LX-5 % (Рис. 1). Так, на фоні використання ЛПС або НАЕС-LX-5 % також встановлені достовірно менші значення показника S-фази (відповідно, 0,29 і 0,24%; $p < 0,01$), а різниці між показниками G0G1, G2+M та SUB-G0G1 не виявлено. Показник інтервалу SUB-G0G1 становив 2,77 % при введенні ЛПС і 2,81 % при введенні НАЕС-LX-5 %.

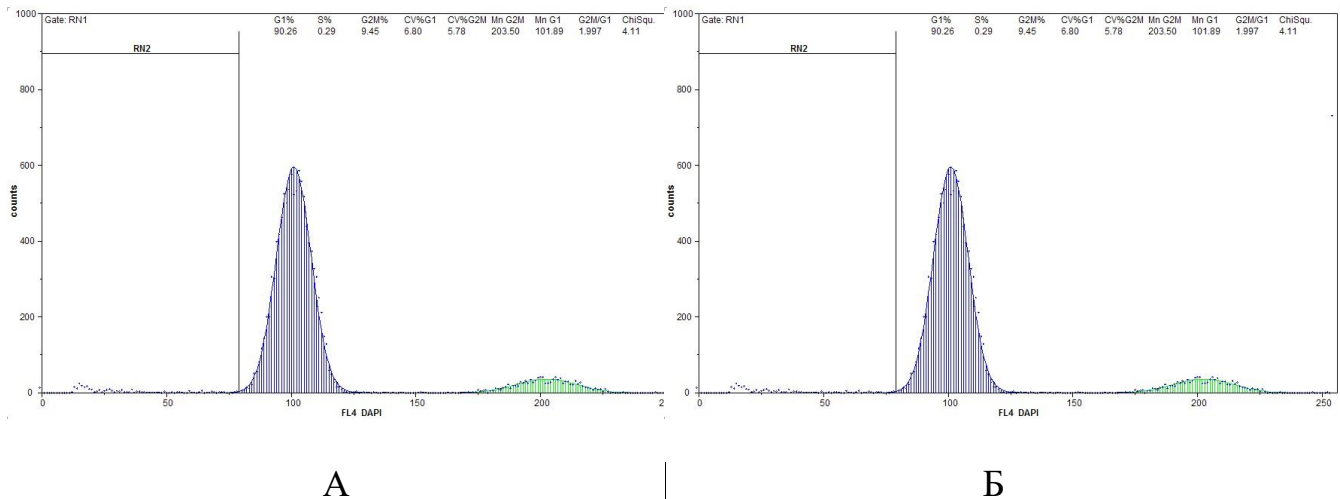


Рис. 1. ДНК-гістограма ядерної суспензії клітин щитоподібної залози через 1 добу після опікової травми шкіри на фоні інфузії препаратом ЛПС (фрагмент А) та НАЕС-LX-5 % (фрагмент Б).

Фрагмент А: RN2 (SUB-G0G1, фрагментація ДНК) = 2,77 %

Фрагмент Б: RN2 (SUB-G0G1, фрагментація ДНК) = 2,81 %

Максимальне зниження відсотка клітин ЩЗ, які перебували у S-фазі ($p < 0,01$), і одночасно пікове підвищення середнього рівня показників інтервалу SUB-G0G1 ($p < 0,01$) встановлено *через 3 доби* спостереження від початку моделювання термічного опіку шкіри на фоні введення 0,9 % розчину NaCl.

На ДНК-гістограмі ядерної суспензії клітин ЩЗ щурів через 3 доби після опіку шкіри на фоні введення 0,9 % розчину NaCl показник SUB-G0G1 (RN2, фрагментація ДНК) становив 5,33 %, що свідчить про наявність значної групи клітин, які перебувають у стані активації апоптозу.

Через 3 доби після опіку шкіри на фоні використання розчинів НАЕС-LX-5 % або ЛПС встановлено лише максимальне зниження відсотка клітин ЩЗ, які перебували у S-фазі (Рис. 2; $p < 0,01$).

На представлених ДНК-гістограмах ядерної суспензії клітин ЩЗ щурів через 3 доби після опіку шкіри на фоні введення розчинів ЛПС або НАЕС-LX-5 % показник SUB-G0G1 (RN2, фрагментація ДНК) становив відповідно 2,77 і 2,61 %.

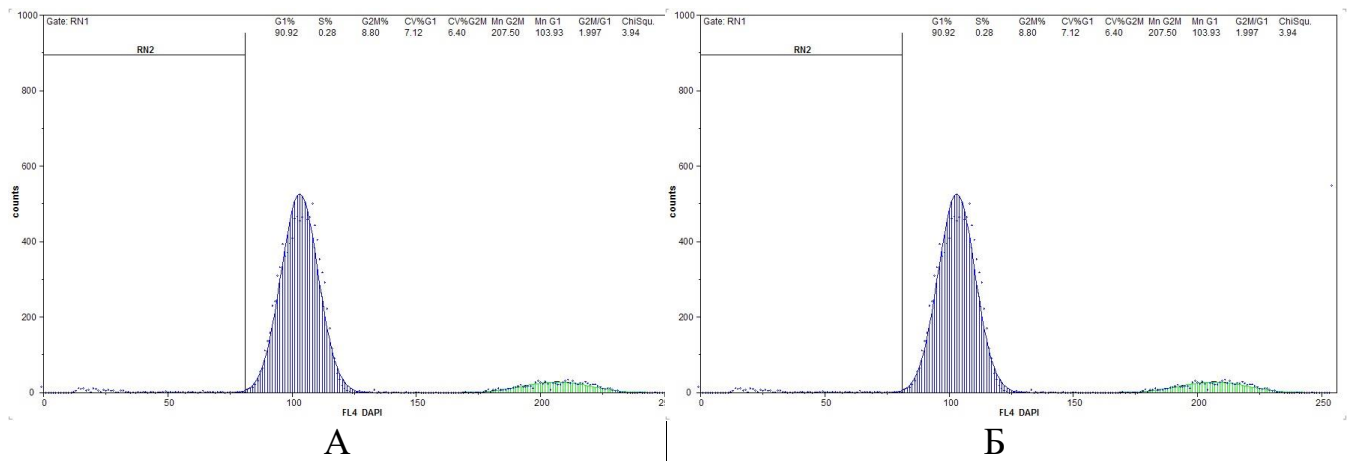


Рис. 2. ДНК-гістограма ядерної суспензії клітин щитоподібної залози через 3 доби після опікової травми шкіри на фоні інфузії препаратом ЛПС (фрагмент А) та HAES-LX-5 % (фрагмент Б).

Фрагмент А: RN2 (SUB-G0G1, фрагментація ДНК) = 2,77 %

Фрагмент Б: RN2 (SUB-G0G1, фрагментація ДНК) = 2,61 %

Через 7 діб після термічного опіку шкіри та застосування 0,9 % розчину NaCl встановлено зменшення ($p < 0,01$) значення показника S-фази та незначну тенденцію ($p = 0,076$) до більших значень інтервалу SUB-G0G1 порівняно з групою без опіку шкіри.

На ДНК-гістограмі ядерної суспензії клітин ЩЗ щурів через 7 діб після опіку шкіри на фоні введення 0,9 % розчину NaCl показник SUB-G0G1 (RN2, фрагментація ДНК) становив 4,60 %, що вказує на значну групу клітин, які перебувають у стані активації апоптозу.

На фоні використання розчинів ЛПС або HAES-LX-5 % після опіку шкіри також встановлені менші ($p < 0,01$ в обох випадках) значення показника S-фази, порівняно з аналогічними групами без опікового ушкодження (Рис. 3)

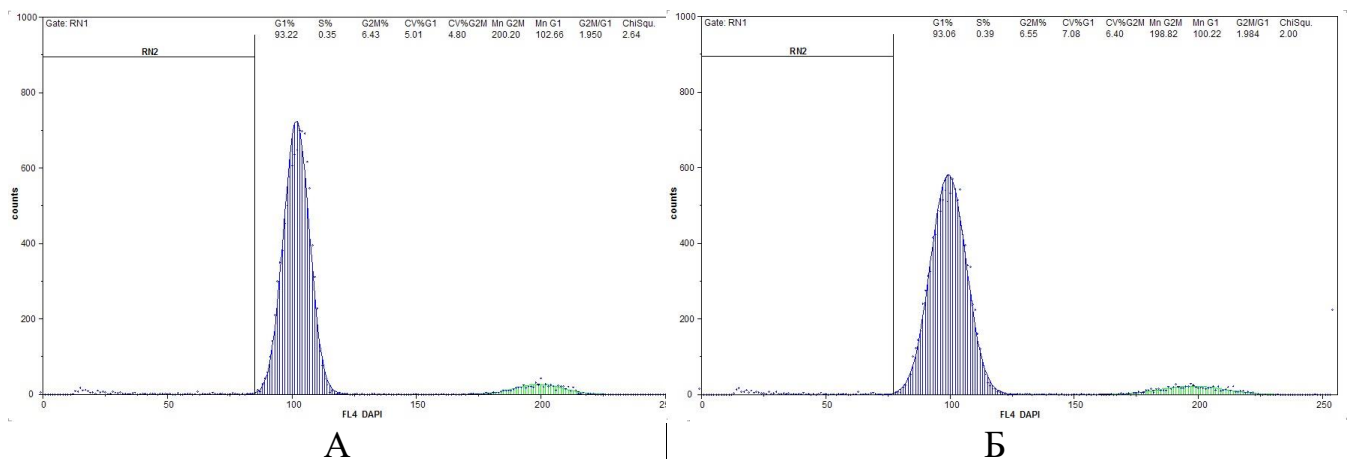


Рис. 3. ДНК-гістограма ядерної суспензії клітин щитоподібної залози через 7 діб після опікової травми шкіри на фоні інфузії препаратом ЛПС (фрагмент А) та HAES-LX-5 % (фрагмент Б).

Фрагмент А: RN2 (SUB-G0G1, фрагментація ДНК) = 2,79 %

Фрагмент Б: RN2 (SUB-G0G1, фрагментація ДНК) = 2,48 %

На ДНК-гістограмах ядерної суспензії клітин ЩЗ щурів через 7 діб після опікового ушкодження шкіри на фоні введення розчинів ЛПС або НАЕС-LX-5 % показник SUB-G0G1 (RN2, фрагментація ДНК) становив відповідно 2,79 і 2,48 %.

Через 14 діб після термічного опіку шкіри встановлено менші ($p < 0,05$) значення кількості клітин у S-фазі та більші ($p < 0,05$) значення рівня показника фрагментації ДНК в інтервалі SUB-G0G1 на фоні введення перших сім діб 0,9 % розчину NaCl.

На ДНК-гістограмі клітин ЩЗ через 14 діб після опіку шкіри на фоні введення 0,9 % розчину NaCl рівень показника фрагментації ДНК в інтервалі SUB-G0G1 становив 3,83 % (Рис. 4).

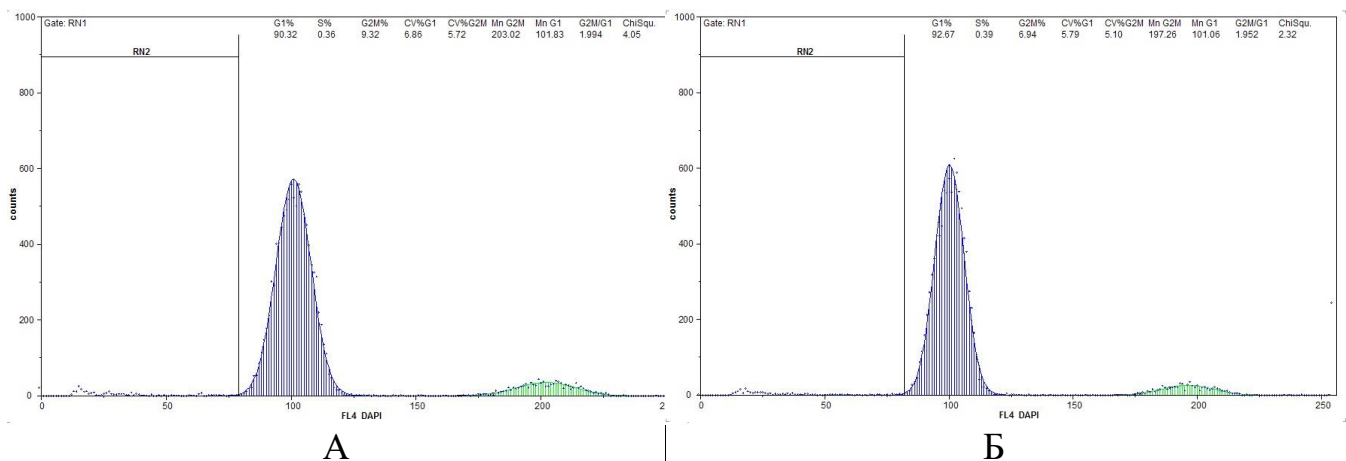


Рис. 4. ДНК-гістограма ядерної суспензії клітин щитоподібної залози через 14 діб після опікової травми шкіри на фоні інфузії препаратом ЛПС (фрагмент А) та НАЕС-LX-5 % (фрагмент Б).

Фрагмент А: RN2 (SUB-G0G1, фрагментація ДНК) = 2,83 %

Фрагмент Б: RN2 (SUB-G0G1, фрагментація ДНК) = 2,92 %

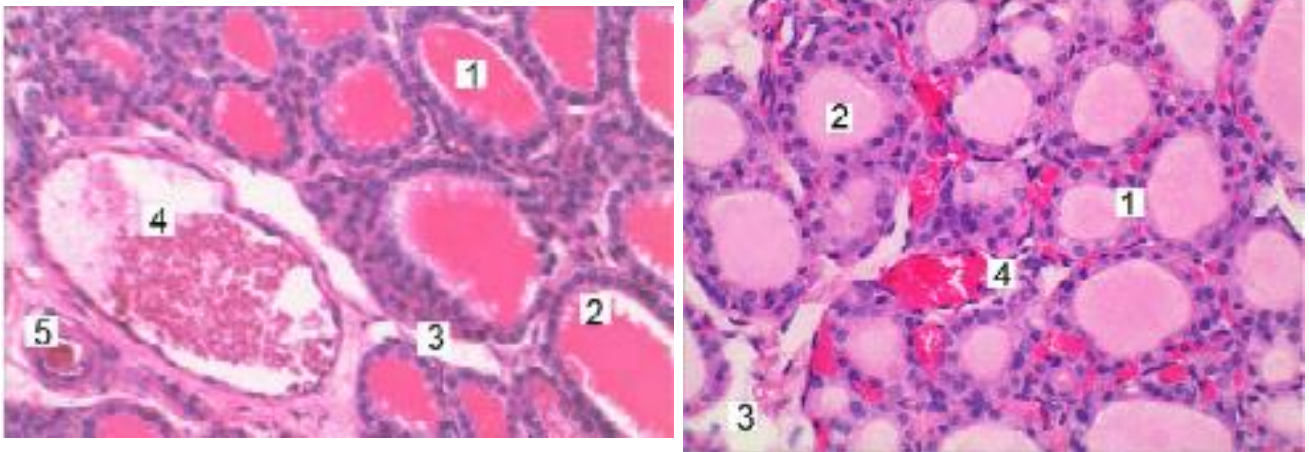
На ДНК-гістограмах ядерної суспензії клітин ЩЗ щурів через 14 діб після опіку шкіри на фоні введення розчинів ЛПС або НАЕС-LX-5 % показник SUB-G0G1 (RN2, фрагментація ДНК) становив відповідно 2,83 і 2,92 %.

Через добу після відтворення термальної травми шкіри на тлі введення 0,9 % розчину NaCl виявлено реактивні компенсаторно-приспосувальні зміни та початкові прояви деструкції (Рис. 5).

На 3-тю добу після опіку шкіри на фоні введення 0,9 % розчину NaCl у ЩЗ експериментальних тварин встановлено низку змін у структурі судинного компонента залози, її стромі та паренхімі, що можуть призвести до порушення секреторного циклу фолікулярних клітин і, як результат, до дисбалансу у синтезі та виведенні тиреоїдних гормонів (Рис. 6)

Через 7 діб після термічного ураження шкіри мікро- та ультрамікроскопічні дослідження тканини ЩЗ виявили виражені зміни переважно деструктивного та необоротного характеру (Рис. 7).

Через 14 діб після опіку шкіри реєстрували максимальний ступінь деструктивних змін у ЩЗ (Рис. 8).



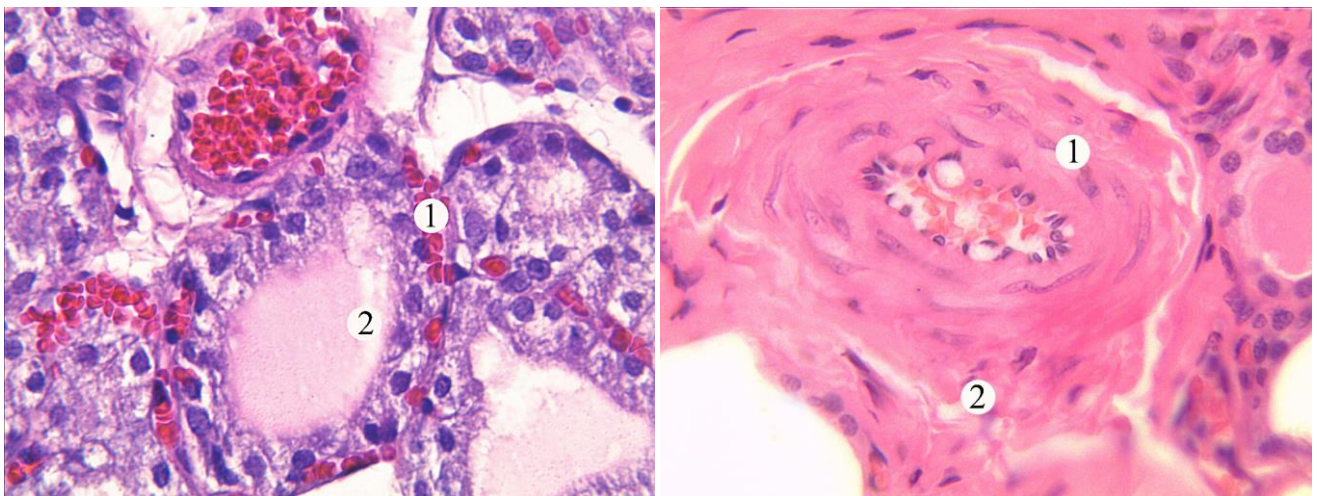
А

Б

Рис. 5. Мікроскопічні зміни щитоподібної залози через 1 добу після експериментальної опікової травми на тлі введення 0,9 % розчину NaCl. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Збільшення x200:

Фрагмент А: 1 — фолікули; 2 — вакуолі колоїдної резорбції; 3 — набрякла перифолікулярна сполучна тканина; 4 — кровонаповнена вена; 5 — артерія.

Фрагмент Б: 1 — малі фолікули; 2 — просвітлений колоїд; 3 — набряклий інтерстицій; 4 — повнокровні судини гемомікроциркуляторного руслу



А

Б

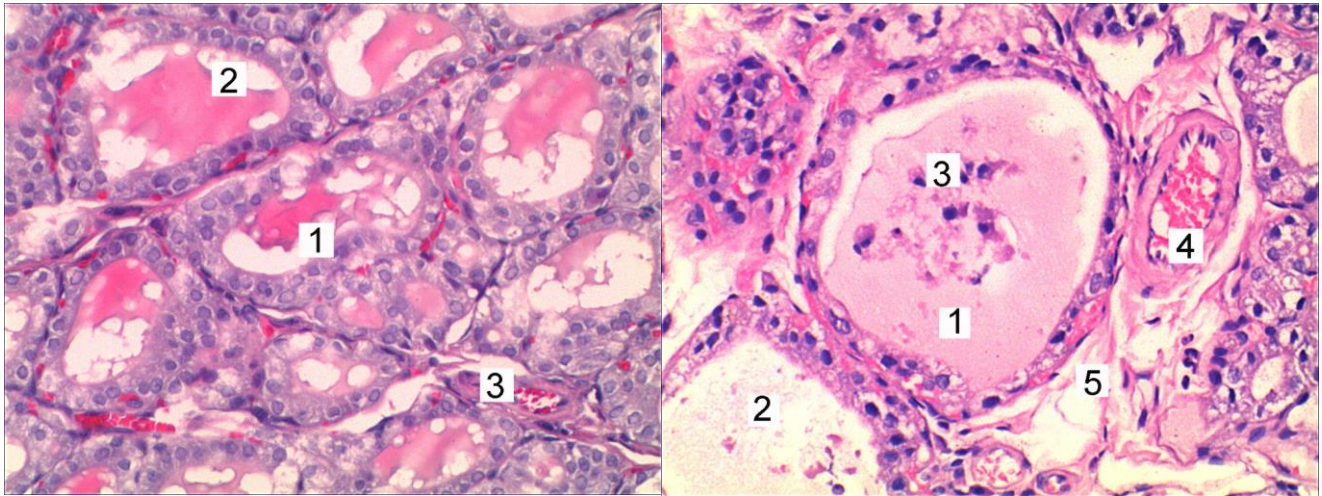
Рис. 6. Мікроскопічні зміни щитоподібної залози тварини через 3 доби після експериментальної термічної травми шкіри на фоні введення 0,9 % розчину NaCl. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Збільшення x400:

Фрагмент А: 1 — стази у капілярах; 2 — фолікули

Фрагмент Б: 1 — медія артерії; 2 — периваскулярний набряк

Починаючи з 21-ї доби дослідів при морфологічному дослідженні стінок фолікулів ЩЗ, їхньої мікроструктури і складу стінок були зареєстровані ознаки виснаження. При цьому гістологічні особливості ЩЗ експериментальних тварин через 21 добу після моделювання опіку при системному введенні NaCl

можна охарактеризувати як адаптаційно-компенсаторні процеси у фолікулярній стінці, судинному та стромальному компонентах.



А

Б

Рис. 7. Гістологічні зміни щитоподібної залози через 7 діб після змодельованого опіку на тлі введення 0,9 % розчину NaCl. Забарвлення гематоксиліном і еозином. x200:

Фрагмент А: 1 — деформовані фолікули; 2 — колоїд із вакуолями резорбції; 3 — артеріола

Фрагмент Б: 1 — об'ємні фолікули; 2 — просвітлений колоїд; 3 — десквамовані тироцити в просвіті фолікулів; 4 — артерія; 5 — набрякла інтерстиціальна сполучна тканина

Через 30 діб після опіку шкіри на фоні введення 0,9 % розчину NaCl у ЩЗ піддослідних тварин встановлені зміни деструктивного, пристосувально-компенсаторного та регенераторного характеру.

Введення 0,9 % фізіологічного розчину NaCl за умов термічного впливу та спроби відновити об'єм циркулюючої крові засвідчили неефективність фармакологічної корекції опіку ЩЗ. За результатами мікро- та ультрамікроскопічних досліджень ЩЗ тварин, у зазначених умовах на тлі введення NaCl встановлено процеси ремоделювання структури тироцитів, стінок капілярів і сполучної тканини строми з ознаками їхньої деструкції та зміни, що свідчать про погіршення функціональної діяльності органа.

Тестування ефектів колоїдно-гіперосмолярного розчину ЛПС та колоїдно-гіперосмолярного розчину HAES-LX-5 % протягом 7 діб інтактним шурам виявило індивідуальний їхній вплив на зміну макро- та мікроскопічної будови ЩЗ. Вважаємо в цьому аспекті методологічно вірним та експериментально обґрунтованим з патофізіологічної точки зору проведення подальших серій досліджень, спрямованих на тестування захисних ефектів колоїдно-гіперосмолярних розчинів ЛПС і HAES-LX-5 % за умов термічного ураження ЩЗ.

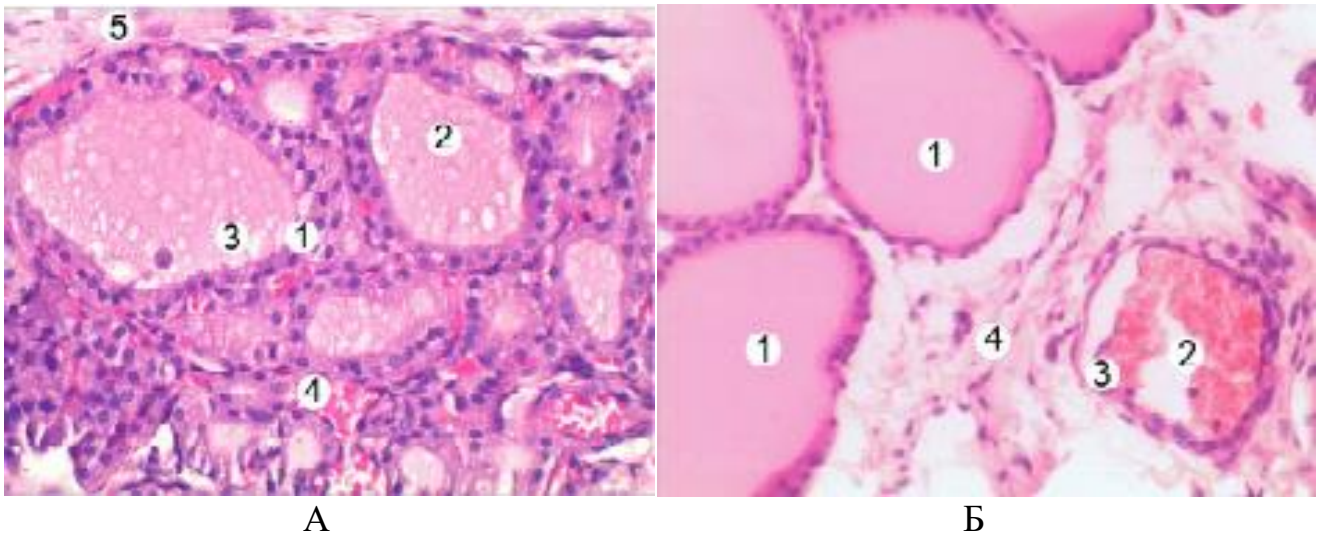


Рис. 8. Гістологічні зміни в щитоподібній залозі експериментальних тварин через 14 діб після термічного опіку на тлі введення 0,9 % розчину NaCl.

Фрагмент А: Середні та малі фолікули щитоподібної залози. 1 — тироцити; 2 — колоїд; 3 — вакуолі резорбції; 4 — судини; 5 — сполучна тканина. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Збільшення x200:

Фрагмент Б: 1 — фолікули; 2 — венули; 3 — венули з відшаруванням ендотелію; 4 — набрякла сполучна тканина. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Збільшення x400.

Доведено виражений коригувальний вплив гіперосмолярного розчину ЛПС за умов термічного ураження ЩЗ. Протективна дія розчину реєструється при виражених патоморфологічних ознаках деструкції тканини ЩЗ на ранніх етапах її опікового ураження і вказує на нормалізацію морфологічної структури ЩЗ та ультрамікроскопічних внутрішньотиреоїдних порушень у післяопіковому періоді.

Ми виявили початкові захисні ефекти ЛПС вже на 3-й добі досліді. Найбільш вираженими протективні ефекти ЛПС були, починаючи з 14-ї доби досліді, та тривали до його кінця (Рис. 9).

Введення гіперосмолярного розчину ЛПС для корекції експериментальної термічної травми шкіри позитивно впливає на стан ЩЗ піддослідних тварин. Встановлено суттєве покращення ультраструктури кровоносних капілярів та фолікулярних клітин у динаміці досліді з нормалізацією їхньої морфології на субмікроскопічному рівні у пізні терміни досліді.

Введення протягом 7 діб післяопікового періоду колоїдно-гіперосмолярного розчину НАЕС-LX-5 % для корекції наслідків термічної травми спричиняє виражений позитивний ефект на гісто- й ультраструктуру ЩЗ опечених тварин.

Доведено, що перші ознаки відновлення внутрішньозалозистого оточення почали реєструватися, починаючи з 7-ї доби післяопікового періоду, а максимально виражений протективний ефект від застосування колоїдно-гіперосмолярного розчину НАЕС-LX-5 % спостерігався, починаючи з 21-ї доби і до кінця досліді (Рис. 10).

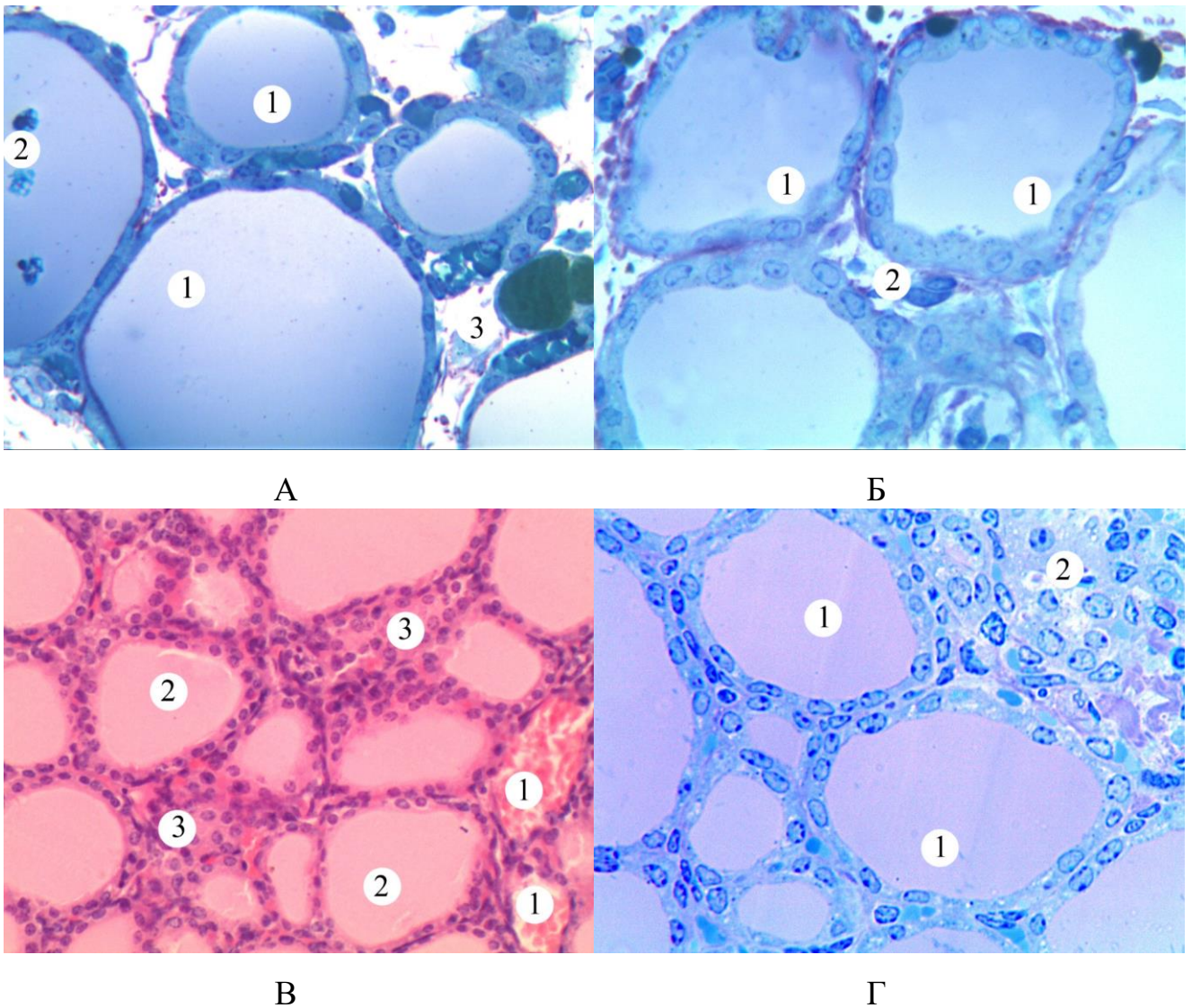


Рис. 9. Мікроскопічні зміни щитоподібної залози тварини через 7 діб (фрагмент А), через 14 діб (фрагмент Б) і через 30 діб (фрагменти В і Г) після опіку шкіри за умов застосування розчину лактопротеїну з сорбітолом:

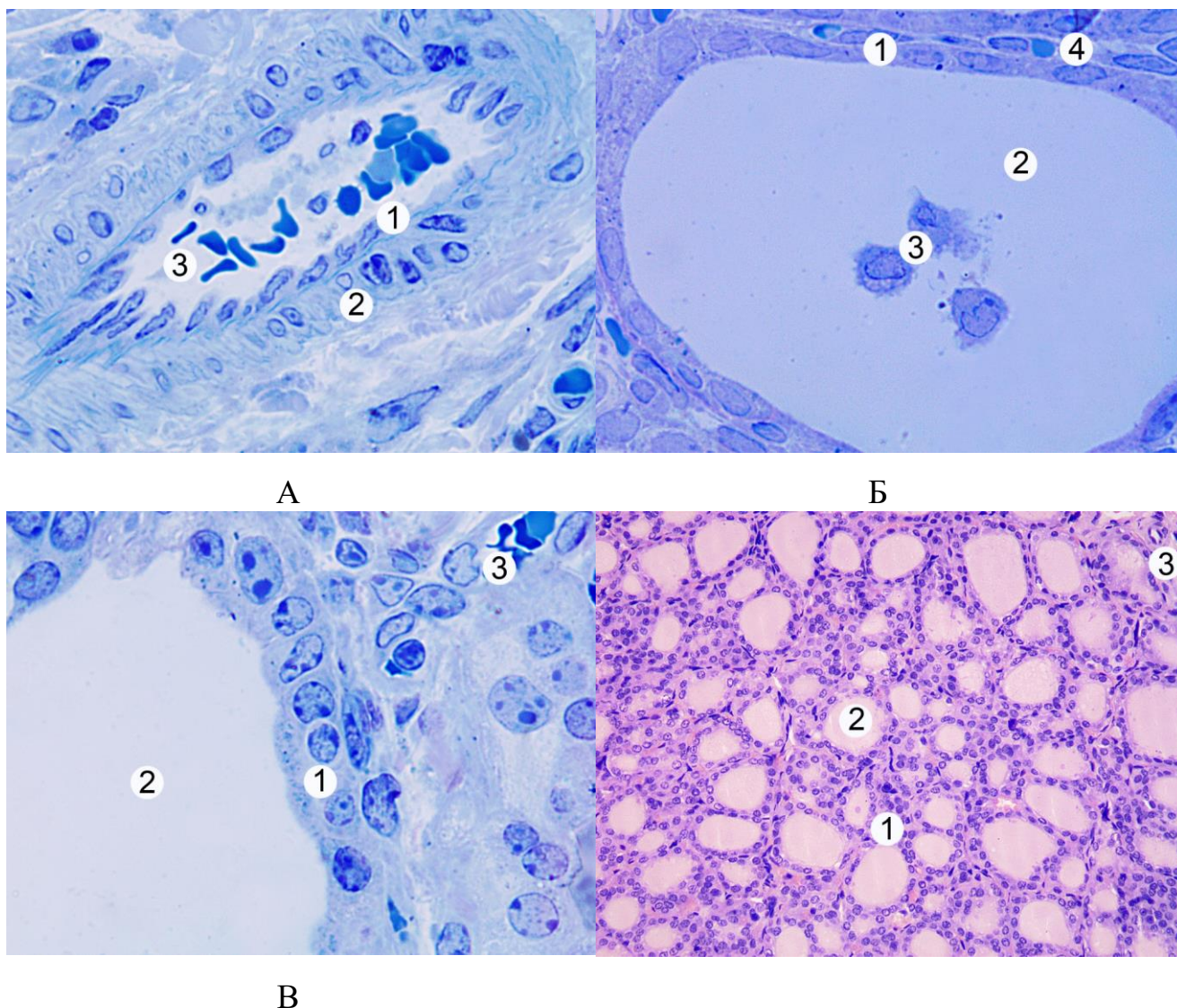
Фрагмент А: 1 — фолікули; 2 — клітинний детрит; 3 — сполучна тканина. Напівтонкий зріз. Забарвлення метиленовим синім. Збільшення $\times 400$;

Фрагмент Б: 1 — фолікули; 2 — сполучна тканина. Напівтонкий зріз. Забарвлення метиленовим синім. Збільшення $\times 400$;

Фрагмент В: 1 — помірно кровонаповнені судини; 2 — фолікули; 3 — міжфолікулярні острівці. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Збільшення $\times 400$;

Фрагмент Г: 1 — фолікули; 2 — міжфолікулярний острівець. Напівтонкий зріз. Забарвлення метиленовим синім. Збільшення $\times 400$.

Позитивні ефекти застосування колоїдно-гіперосмолярного розчину НАЕС-LX-5 % були виражені зменшенням дистрофічних і деструктивних змін клітин стінок судин та стінки фолікулів у період інфузій з відновленням й нормалізацією морфології структурних компонентів органа протягом всього терміну дослідження до 30-ї доби досліджу.



В

Рис. 10. Мікроскопічні зміни судин щитоподібної залози тварини через 7 діб (фрагменти А і Б), 14 діб (фрагмент В) і через 21 добу (фрагмент Г) після термічної травми шкіри за умов уведення розчину НАЕС-LX-5 %.

Фрагмент А: 1 — ендотелій; 2 — гладкі міоцити медії; 3 — просвіт артеріоли (фрагменти А-В; напівтонкий зріз. Забарвлення метиленовим синім. Збільшення $\times 1000$);

Фрагмент Б: 1 — плоскі тироцити; 2 — колоїд; 3 — десквамовані тироцити;

Фрагмент В: 1 — призматичні тироцити; 2 — колоїд; 3 — гемокапіляр.

Фрагмент Г: 1 — тироцити; 2 — колоїд; 3 — артеріола. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Збільшення $\times 200$.

У динаміці дослідження встановлено суттєве покращення структурного стану стромального та паренхіматозного компонентів органа та їхню відносну нормалізацію у пізні терміни під впливом застосованого розчину.

Застосування колоїдно-гіперосмолярного розчину НАЕС-LX-5 % разом із гіперосмолярним розчином лактопротеїну з сорбітолом як коригувальних сполук при експериментальному термічному ураженні ЩЗ виявило практично співставний профіль захисної дії щодо нормалізації морфологічних змін у

структурі ЩЗ. Імовірним механізмом реалізації захисної дії колоїдно-гіперосмолярних розчинів ЛПС та НАЕС-LX-5 % вважаємо гальмування генералізованої катаболічної реакції та розвиток мембранопротекторного ефекту.

Протягом 30 діб післяопікового періоду реалізується комплекс захисних, адаптаційних, пристосувальних, компенсаторних та регенераторних ефектів колоїдно-гіперосмолярних розчинів ЛПС і НАЕС-LX-5 %, ефективність яких перевищує деструктивні, декомпенсаторні та некротичні зміни в паренхімі ЩЗ й суміжних тканинах.

Застосування колоїдно-гіперосмолярних розчинів ЛПС та НАЕС-LX-5 % вважаємо доцільним одним із компонентів схеми лікування при опіках як препарату відновлювальної терапії, вторинної цитопротекції, спрямованої на відновлення цілісності судинної стінки та дефектів тканин.

У щурів після термічного опіку шкіри доведено формування дисфункції осі гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної регуляції. Протягом післяопікового періоду виявлено одночасні зміни секреторної активності кількох функціональних регуляторних осей — гіпофіз-щитоподібна залоза, гіпофіз-паращитоподібна залоза, гіпофіз-надниркові залози та гіпофіз-статеві залози — у динаміці всього післяопікового періоду.

Отримані результати переконливо свідчать про функціональний зсув гормональної активності ЩЗ у бік розвитку гіпотиреозу, що характеризується зниженням концентрації йодовмісних гормонів і підвищенням рівня ТТГ протягом перших 7 днів після опіку (табл. 1). Гіперфункція паращитоподібної залози та кори надниркових залоз спрямована на компенсацію уражуючих наслідків опіку, оскільки секреторна активність щитоподібної та паращитоподібної залоз має реципронний механізм взаємодії.

Перебіг післяопікового періоду характеризуються також гіперактивацією секреторної активності клубочкового та пучкового шарів кори надниркових залоз разом із пригніченням гормональної активності сітчастого шару кори надниркових залоз.

За часовими параметрами досліджених концентрацій тиреоїдних гормонів за умов опіку шкіри чітко простежується максимальна вираженість гормональних змін і зумовлених цією гуморальною динамікою компенсаторно-пристосувальних реакцій в організмі протягом 7–14 днів післяопікового періоду. Дисфункція гормональної гіпоталамо-гіпофізарно-паращитоподібної осі та дисбаланс гонадотропних гормонів реєструвалися протягом усіх 30 діб спостереження. Максимальна вираженість компенсаторно-пристосувальних реакцій, індукованих стероїдними гормонами в організмі, який зазнав термічного впливу, реєструвалася протягом 14–21 діб післяопікового періоду.

Встановлено неефективність захисної дії 0,9 % фізіологічного розчину NaCl щодо стимуляції ендокринної активності ЩЗ, передньої частки гіпофіза, паращитоподібної залози та надниркових залоз, що доводить необхідність розробки та тестування ефективності іншої схеми патогенетично обґрунтованої схеми корекції патологічної дисфункції ЩЗ при опіку шкіри з акцентом на корекцію гормональної дисфункції, яка при цьому розвивається.

**Концентрація тиреотропного гормону, трийодтироніну та тироксину
в крові щурів після опікового ураження шкіри**

Групи щурів	Досліджувані показники (M±m)		
	ТТГ, мМО/л	Т ₃ , нмоль/л	Т ₄ , нмоль/л
1-ша доба			
1. Контроль (інтактні щури), n=9	1,24±0,13	1,97±0,17	17,8±2,1
2. Щури з опіком, n=7	2,38±0,21***	0,83±0,09***	8,9±0,9***
3. Щури з опіком + NaCl, n=7	2,41±0,23***	0,87±0,11***	9,1±0,9***
3-тя доба			
1. Контроль (інтактні щури), n=9	1,18±0,11	2,01±0,18	17,4±1,9
2. Щури з опіком, n=7	2,44±0,24***	0,89±0,11***	8,6±0,8***
3. Щури з опіком + NaCl, n=7	2,49±0,21***	0,88±0,13***	8,9±0,9***
7-ма доба			
1. Контроль (інтактні щури), n=9	1,21±0,12	2,03±0,19	17,7±2,1
2. Щури з опіком, n=7	1,97±0,19**	1,16±0,13**	11,4±1,3*
3. Щури з опіком + NaCl, n=7	2,19±0,19**	1,03±0,12**	9,8±1,0*
14-та доба			
1. Контроль (інтактні щури), n=9	1,26±0,14	1,98±0,19	17,3±1,8
2. Щури з опіком, n=7	1,71±0,17*	1,31±0,16**	12,3±1,3*
3. Щури з опіком + NaCl, n=7	1,66±0,17*	1,36±0,18*	11,7±1,2*
21-ша доба			
1. Контроль (інтактні щури), n=9	1,23±0,13	2,04±0,16	18,1±1,9
2. Щури з опіком, n=7	1,51±0,15	1,31±0,16**	12,3±1,3*
3. Щури з опіком + NaCl, n=7	1,44±0,16	1,47±0,17*	13,5±1,4
30-та доба			
1. Контроль (інтактні щури), n=9	1,18±0,14	1,96±0,16	17,9±2,1
2. Щури з опіком, n=7	1,39±0,14	1,43±0,14*	13,4±1,3*
3. Щури з опіком + NaCl, n=7	1,37±0,16	1,39±0,13*	13,7±1,4

Примітка. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$ — достовірні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними даними в контрольних спостереженнях (ANOVA-тест).

У щурів з опіком шкіри та термічним ураженням ЩЗ реєструються глибинні порушення активності функціональної системи «перекисне окиснення ліпідів — антиоксидантний захист» з її зломом у бік гіперактивації нагромадження продуктів ліпопероксидації та спряженим пригніченням активності антиоксидантних ферментів.

Виявлені пероксидні зрушення за умов гіпертермічного впливу, які характеризуються вираженим нагромадженням недоокиснених продуктів ліпопероксидації МДА та ДК, зареєстровані в крові, еритроцитах, а також у тканині щитоподібної та підшлункової залоз і печінки.

Прискорення процесів ліпопероксидації та пригнічення антиоксидантного захисту є типовим універсальним патофізіологічним механізмом загибелі клітин. За умов гіпертермічного впливу це висвітлює патогенетичні механізми перебігу післяопікового періоду та свідчить про системність ураження, до якого залучені кров, клітини крові та життєво важливі органи.

Максимальна вираженість інтенсифікації процесів ліпопероксидації та пригнічення активності антиоксидантних ферментів у щурів після термічного ураження шкіри спостерігається протягом 14 діб післяопікового періоду в еритроцитах, паренхімі щитоподібної та підшлункової залоз. Аналогічні патобіохімічні процеси протягом 7 діб післяопікового процесу реєструються в крові та тканині печінки.

Застосування фізіологічного розчину не виявилось ефективним коригувальним засобом для нормалізації процесів антиоксидантного захисту щурів із опіком шкіри.

В еритроцитах щурів з опіком шкіри реєструються глибинні порушення активності функціональної системи ПОЛ-АОЗ з її зламом у бік гіперактивації нагромадження продуктів ліпопероксидації та спряженим пригніченням активності антиоксидантних ферментів.

Виявлені внутрішньоеритроцитарні пероксидні зрушення за умов гіпертермічного впливу свідчать про безпосереднє залучення еритроцитів до опосередкування патологічного процесу при термічному ураженні ЩЗ.

Останнє твердження підтверджується зростанням показників перекисної резистентності еритроцитів та сумарної пероксидазної активності плазми крові в динаміці післяопікового процесу.

У динаміці післяопікового процесу суттєво зростає вміст загального холестерину в мембранах еритроцитів і зменшується вміст фосфоліпідів. Такі зміни в крові щурів з опіком шкіри мають подвійне значення і свідчать про формування функціонально неповноцінних видів еритроцитів та про наявність деструктивних змін у їхніх мембранах.

До патологічного процесу в динаміці післяопікового періоду залучені не лише еритроцити, а й їхні мембрани, оскільки встановлено суттєве зниження вмісту фосфоліпідів — основного ліпідного матеріалу строми еритроцитів та їхніх мембран.

Вираженість інтегральних деструктивних процесів у еритроцитах набуває достовірних значень вже за 24 год після нанесення гіпертермічного впливу на шкіру тварин і набуває максимальної величини на 3-тю добу післяопікового періоду. Аналогічна динаміка простежується й стосовно вмісту структурних ліпідних компонентів клітин мембран.

Вказані досліджувані показники нормалізувалися лише після 7-ї (вміст холестерину та фосфоліпідів) і 14-ї (показники ПРЕ та СПА) доби патологічного процесу, що підтверджує отримані нами патоморфологічні,

імунологічні та біохімічні результати й свідчить про певну активацію адаптаційних та/або компенсаторно-приспосувальних реакцій.

Протягом післяопікового періоду еритроцити крові підпадають під подвійний удар — внаслідок інтенсифікації ПОЛ і спряженого гальмування антирадикального захисту, а також деструкції власних мембран. Ми вважаємо, що первинним альтеруючим чинником при цьому є гіпертермічний вплив, вторинними ефектами якого виступають пероксидний механізм некротичної загибелі клітин і деструкція клітинних мембран.

У динаміці термічного ураження ЩЗ реєструється значне нагромадження проміжних продуктів ліпопероксидації та пригнічення активності антиоксидантних ферментів у тканині нирок, що ми вважаємо доказом залучення нирок до опосередкування означеного патологічного процесу.

При термічному ураженні ЩЗ розвивається виражена ниркова дисфункція, яка додатково до вільнорадикального механізму ураження проявляється порушенням вивідної та фільтраційної функцій нирок.

Показники діурезу суттєво зменшувалися вже на 1-й добі перебігу патологічного процесу, після чого реєстрували пік депресії діурезу протягом 7–14 діб післяопікового періоду. Починаючи з 14-ї доби досліду, показники діурезу демонстрували тренд стосовно підвищення, залишаючись при цьому меншими від відповідних контрольних показників.

Аналізуючи ренальний масив отриманих даних, відзначимо виражену ниркову дисфункцію при термічному ураженні ЩЗ, що підтверджується порушенням вивідної (зменшення діурезу) та фільтраційної (формування протеїнурії та зменшення швидкості клубочкової фільтрації за креатиніном) функцій нирок (Табл. 2).

Щодо «ниркового» внеску до патогенезу термічного ураження ЩЗ, то відзначимо, що їхнє «первинне» залучення до означеної патології пояснюється ще й масивною гіпогідратацією за вказаних умов.

Отримані дані вважаємо експериментальним доказом залучення тканини нирок до патогенетичних механізмів гіпертермічного ураження ЩЗ та формування патологічної дизрегуляції органів і систем органів за даних патологічних умов.

Незважаючи на те, що гіповолемія та гіпогідратація є загальними процесами, характерними для опіків, введення 0,9 % фізіологічного розчину NaCl не виявилось ефективним коригувальним засобом для нормалізації процесів антиоксидантного захисту в еритроцитах і нирках, що спонукає нас до пошуку та з'ясування ефективності нової схеми патогенетично обґрунтованої фармакологічної корекції термічного ураження ЩЗ.

В подальшому були проведені дослідження, спрямовані на вивчення впливу лактопротеїну з сорбітолом і HAES-LX-5 % на вираженість гормональної секреції ЩЗ та пов'язаних з нею залоз внутрішньої секреції через визначення концентрації гіпофізарних, йодовмісних гормонів, гормонів паращитоподібної залози та кори надниркових залоз у динаміці термічного ушкодження ЩЗ.

Показники функції нирок у щурів в динаміці термічного ушкодження щитоподібної залози за умов індукованого водного діурезу

Групи щурів	Досліджувані показники (M±m)			
	Концентрація білка в сечі, мг/л	Екскреція білка, мг/год	Концентрація креатиніну в сечі, ммоль/л	Екскреція креатиніну, мкмоль/л
1-ша доба				
1. Контроль (інтактні щури), n=9	23,7±1,4	0,04±0,01	1,16±0,05	2,11±0,09
2. Щури з опіком, n=7	284,7±13,8*	0,23±0,02*	2,65±0,12*	1,69±0,08*
3. Щури з опіком + NaCl, n=7	269,2±14,1*	0,21±0,02*	2,38±0,11*	1,72±0,09*
3-тя доба				
1. Контроль (інтактні щури), n=9	22,4±1,5	0,05±0,01	1,15±0,05	2,08±0,09
2. Щури з опіком, n=7	327,2±16,1*	0,27±0,03*	2,77±0,16*	1,61±0,08*
3. Щури з опіком + NaCl, n=7	313,9±14,9*	0,24±0,03*	2,78±0,18*	1,64±0,08*
7-ма доба				
1. Контроль (інтактні щури), n=9	23,2±1,4	0,04±0,01	1,17±0,06	2,07±0,08
2. Щури з опіком, n=7	367,7±18,7*	0,29±0,03*	2,84±0,16*	1,56±0,07*
3. Щури з опіком + NaCl, n=7	354,3±17,9*	0,27±0,03*	2,61±0,16*	1,61±0,08*
14-та доба				
1. Контроль (інтактні щури), n=9	22,9±1,6	0,04±0,01	1,16±0,06	2,12±0,08
2. Щури з опіком, n=7	379,8±20,2*	0,32±0,03*	2,87±0,18*	1,54±0,07*
3. Щури з опіком + NaCl, n=7	367,7±18,7*	0,29±0,03*	2,72±0,17*	1,59±0,07*

Виявлені позитивні ефекти гіперосмолярних колоїдних розчинів ЛПС і НАЕС-LX-5 % за умов термічного ураження ЩЗ та простеженого гормонального дисбалансу. Їхня ефективність значно перевищує таку при поповненні об'єму циркулюючої крові введенням NaCl, що свідчить про патогенетичну індіферентність відновлення гіповолемії за умов опіку ЩЗ.

Групи щурів	Досліджувані показники ($M \pm m$)			
	Концентрація білка в сечі, мг/л	Екскреція білка, мг/год	Концентрація креатиніну в сечі, ммоль/л	Екскреція креатиніну, мкмоль/л
21-ша доба				
1. Контроль (інтактні щури), n=9	21,9±1,3	0,05±0,01	1,18±0,06	2,11±0,09
2. Щури з опіком, n=7	312,4±16,3*	0,22±0,03*	2,36±0,13*	1,66±0,08*
3. Щури з опіком + NaCl, n=7	291,2±14,1*	0,21±0,02*	2,18±0,11*	1,75±0,08*
30-та доба				
1. Контроль (інтактні щури), n=9	23,9±1,6	0,06±0,01	1,15±0,04	2,06±0,08
2. Щури з опіком, n=7	241,1±12,9*	0,17±0,02*	1,92±0,11*	1,79±0,08*
3. Щури з опіком + NaCl, n=7	219,8±11,7*	0,15±0,02*	1,78±0,11*	1,88±0,08

Примітка. * — $p < 0,05$ — достовірні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними даними в контрольних спостереженнях (ANOVA-тест).

У порівняльному аспекті відсутня перевага будь-якого із застосованих розчинів у нормалізації гормональної активності. Обидва препарати виявили ефективність, яка більшою мірою стосується відновлення гормональної активності гіпофіза, ЩЗ та парашитоподібної залози.

Концентрація гормонів, які секретуються ними, після введення ЛПС та НАЕС-LX-5 % відновлювалася, починаючи з 14-ї доби післяопікового періоду. Лише на 21-й добі перебігу термічного ураження ЩЗ під впливом ЛПС та НАЕС-LX-5 % ми зареєстрували відновлення вмісту гормонів, які декретуються корою надниркових залоз.

Виявлена ефективність гіперосмолярних колоїдних розчинів є перспективною для відновлення порушеної функціональної активності ЩЗ при її опіковому ураженні.

Застосування з коригувальною метою при опіках ЩЗ гіперосмолярних колоїдних розчинів ЛПС та НАЕС-LX-5 % виявляє протиопікову ефективність при визначенні активності процесів ліпопероксидації та АОЗ в крові, еритроцитах, клітинах ЩЗ, підшлункової залози та печінки протягом 30-денного післяопікового інтервалу. Найбільш вираженою протиопікова ефективність ЛПС і НАЕС-LX-5 % виявилася, починаючи з 7-ї доби при корекції інтенсифікації процесів ліпопероксидації в тканині ЩЗ та підшлункової залози.

Вміст проміжних продуктів ПОЛ у тканині печінки щурів із термічним ураженням ЩЗ під впливом ЛПС і НАЕС-LX-5 % нормалізувався на 14-й добі досліду. При цьому одночасно реєстрували нормалізацію активності антиоксидантних ферментів, що також вважаємо позитивною характеристикою захисної ефективності ЛПС і НАЕС-LX-5 % за модельних умов.

Не виявлено відмінностей впливу застосованих гіперосмолярних колоїдних розчинів на динаміку показників ПОЛ і АОЗ у тканинах паренхіматозних органів при термічному ураженні ЩЗ.

Інтенсифікація ПОЛ та пригнічення АОЗ у тканинах підшлункової залози та печінки при термічному ураженні ЩЗ висвітлює їхнє залучення до опосередкування каскаду патологічних реакцій за вказаних умов і вказує на формування патологічної дизрегуляції органів та систем органів за умов опіку ЩЗ.

Застосування з коригувальною метою при опіках ЩЗ гіперосмолярних колоїдних розчинів ЛПС і НАЕС-LX-5 % спричиняє відновлення показників ПРЕ та СПА, а також вмісту основних структурних компонентів клітинних мембран протягом 30-денного післяопікового періоду.

Найбільш виражена захисна та відновлювальна ефективність ЛПС і НАЕС-LX-5 % виявилася, починаючи з 7-ї доби перебігу патологічного процесу, та тривала до кінця досліду. Протиопікова ефективність розчинів ЛПС і НАЕС-LX-5 % за досліджуваних умов виявилася співставною.

Протягом 30 діб післяопікового періоду відбуваються виражені зміни функції нирок, які проявляються порушенням їхньої фільтраційної, екскреторної та дезінтоксикаційної функції, а також прискоренням процесів ліпопероксидації та пригніченням активності АОЗ в їхній паренхімі. Порушення функціональної активності нирок набуває максимуму на 3–14-й добі дослідження. Застосування гіперосмолярних колоїдних розчинів ЛПС та НАЕС-LX-5 % виявилось ефективним для запобігання вільнорадикального механізму ураження нефроцитів й активації ферментативної ланки антиоксидантного захисту.

Гіперосмолярні колоїдні розчини ЛПС і НАЕС-LX-5 % за умов термічного ураження ЩЗ сприяли відновленню специфічної функції нирок. Оптимум захисної активності застосованих гіперосмолярних колоїдних розчинів ЛПС і НАЕС-LX-5 % припадає на 7–14-ту добу досліду і триває до кінця експерименту.

Отже, фармакологічну корекцію термічного ураження ЩЗ введенням гіперосмолярних колоїдних розчинів з багатоіонним складом ЛПС і НАЕС-LX-5 % вважаємо патогенетично обґрунтованою та такою, яка не лише здатна відновити функціональну активність нефроцитів, але й запобігти їхньому ураженню в динаміці післяопікового процесу.

Отже, критичному аналізу підлягали отримані патоморфологічні, морфометричні, патобіохімічні та патофізіологічні результати комплексного дослідження, присвяченого з'ясуванню патофізіологічних механізмів ураження ЩЗ при термічному опіку шкіри та ініційованих цим патологічним впливом порушень функціонування внутрішніх органів і регуляторних систем.

Нами концептуально сформульовано положення про патологічну дизрегуляцію органів і систем при ураженні ЩЗ, в разі термічної травми, а також про злам регуляторних процесів за вказаних умов (Рис. 11).



Рис. 11. Патолофізіологічні механізми ініційованих опіком шкіри та тиреоїдною дисфункцією системних змін в організмі

Сформульована вище патологічна дизрегуляція органів і систем за умов опікового ураження шкіри та розвитку термічної дисфункції ЩЗ характеризується початковими процесами апоптозу клітин ЩЗ, фрагментацією та зниженням синтезу ДНК у тироцитах, наявністю патоморфологічних мікро-

та ультрамікроскопічних ознак необоротної деструкції паренхіми ЩЗ, поруч розташованих утворень і судин.

Окремо звертаємо увагу на те, що до патофізіологічних ланцюгів ураження ЩЗ внаслідок опіку шкіри відносяться явища інтоксикації, стресові порушення, які принаймні мають оксидативну, нітрозативну та карбонільну натуру, гемодинамічні та в особливості мікроциркуляторні порушення, а також енергетичний дефіцит.

Всі вказані патофізіологічні процеси самостійно або сумісно спричиняють формування ендокринної дисфункції із залученням гормональних регуляторних осей гіпофіз-щитоподібна залоза-паращитоподібна залоза-надниркові залози, продовження необоротних некротичних процесів за пероксидним механізмом у ЩЗ, крові, еритроцитах та внутрішніх органах, залучення до опосередкування термічного ураження щитоподібної, підшлункової залоз, печінки та нирок і зламом регуляторних процесів за механізмами зворотного зв'язку та системно-антисистемної регуляції.

За результатами проведених досліджень переконливо доведено розвиток тиропротективних термозахисних ефектів (Рис. 12) при системному введенні гіперосмолярних колоїдних розчинів ЛПС і HAES-LX-5 %, що є ефективним, патогенетично обґрунтованим, таким, що сприяє розвитку саногенетичних ефектів та має всі підстави для клінічного застосування у опечених пацієнтів.



Рис. 12. Механізми реалізації захисних ефектів застосованими гіперосмолярними колоїдними розчинами при опіку шкіри

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення і нове розв'язання актуальної наукової проблеми, яка полягає у з'ясуванні патогенезу ініційованої опіком шкіри морфофункціональної дисфункції щитоподібної залози, розвитку патологічної дизрегуляції органів та систем зі зламом регуляторних процесів. Отримані результати дослідження дали змогу розробити нові підходи до патогенетично обґрунтованої фармакологічної терапії ураження щитоподібної залози при опіку шкіри та довести протиопікову й тиреопротекторну ефективність гіперосмолярних колоїдних розчинів лактопротеїну з сорбітолом і HAES-LX-5 %.

1. Патогенетичні механізми ураження щитоподібної залози внаслідок опіку шкіри включають до себе максимальний апоптоз тироцитів з одночасним вираженим зниженням синтезу ДНК, що найсуттєвіше проявляється через 3 доби зниженням показників S-фази тироцитів та підвищенням рівня клітин, які знаходяться в інтервалі SUB-G0G1. Уведення при цьому 0,9 % розчину NaCl є недостатнім для усунення встановлених внутрішньоклітинних порушень.

2. Застосування гіперосмолярних розчинів лактопротеїну з сорбітолом або HAES-LX-5 % в динаміці післяопікового періоду виявилось ефективним в аспекті відновлення синтезу ДНК тироцитами (показник S-фази) та пригнічення фрагментації ДНК і зменшення апоптозу (інтервал SUB-G0G1), починаючи з 21-ї доби й до кінця дослідження ($p < 0,05$). Ефективність HAES-LX-5 % за вказаними морфометричними параметрами перевищувала відповідну розчину лактопротеїну з сорбітолом.

3. В патофізіологічних механізмах ураження щитоподібної залози внаслідок опіку шкіри простежені послідовні морфологічні зміни оборотних та необоротних компенсаторно-приспосувальних, деструктивних і регенераторних процесів, динаміка формування яких є наступною. Через добу після відтворення термічної травми шкіри на тлі введення 0,9 % розчину NaCl виявлено реактивні компенсаторно-приспосувальні зміни та початкові прояви деструкції тироцитів. На 3-тю добу після опіку шкіри у щитоподібній залозі експериментальних тварин встановлено низку змін у структурі судинного компонента залози, її стромі та паренхімі. На 7-й добі дослідження виявлено виражені зміни переважно деструктивного та необоротного характеру з їх максимальною вираженістю на 14-й добі. Починаючи з 21-ї доби дослідження зареєстровані морфологічні ознаки виснаження стінок фолікулів щитоподібної залози та їхньої мікроструктури. Гістологічні особливості щитоподібної залози через 21 добу після моделювання опіку при системному введенні NaCl свідчать про адаптаційно-компенсаторні процеси у фолікулярній стінці, судинному та стромальному компонентах. Через 30 діб після опіку шкіри у щитоподібній залозі тварин встановлені зміни деструктивного, пристосувально-компенсаторного та регенераторного характеру.

Введення 0,9 % фізіологічного розчину NaCl за умов термічного впливу на шкіру виявили неефективність фармакологічної корекції ураження щитоподібної залози, що патоморфологічно підтверджено погіршенням функціональної діяльності органа через наявність процесів ремоделювання

структури тироцитів, стінок капілярів і сполучної тканини строми з ознаками їхньої деструкції.

4. Колоїдно-гіперосмолярний розчин ЛПС, починаючи з 3-ї доби післяопікового періоду, ініціює коригувальний вплив і нормалізує морфологічну структуру кровоносних капілярів щитоподібної залози та ультрамікроскопічні внутрішньотиреоїдні порушення протягом післяопікового періоду.

Колоїдно-гіперосмолярний розчин HAES-LX-5 % відновлює та нормалізує гісто- та ультраструктуру щитоподібної залози опечених тварин, починаючи з 7-ї доби досліджу, що проявляється зменшенням дистрофічних і деструктивних змін клітин стінок судин та стінок фолікулів протягом усього терміну дослідження.

Застосування колоїдно-гіперосмолярних розчинів ЛПС і HAES-LX-5 % протягом післяопікового періоду виявило співставний профіль захисної дії щодо нормалізації морфологічних змін у тканині щитоподібної залози, ймовірним механізмом реалізації якої є гальмування генералізованої катаболічної реакції та розвиток мембранопротекторного ефекту.

5. Дисфункція гіпофізарно-тиреоїдної регуляції є одним із патофізіологічних механізмів опосередкування ураження щитоподібної залози при опіку шкіри. Перебіг післяопікового періоду характеризувався розвитком гіпотиреозу, гіперфункцією паращитоподібної залози, гіперактивацією секреторної активності клубочкового і пучкового шарів кори надниркових залоз.

Максимальна вираженість гормональних змін і зумовлених ними компенсаторно-пристосувальних реакцій за вказаних модельних умов відбувалася протягом 7–14 діб (тиреоїдні гормони) та 14–21 діб (стероїдні гормони) післяопікового періоду при її індукції стероїдними гормонами.

6. 7-14 доби післяопікового періоду в щурів з ураженням щитоподібної залози при термічній травмі характеризується нагромадженням продуктів ліпопероксидації та спряженим пригніченням активності антиоксидантних ферментів - каталази, глутатіону, тіолових антиоксидантів, супероксиддисмутази, глутатіонпероксидази та глутатіонредуктази, - та вмісту α -токоферолу в крові, еритроцитах, у тканині щитоподібної та підшлункової залоз, печінки і нирок. Прискорення процесів ліпопероксидації та пригнічення антиоксидантного захисту за умов термічного впливу висвітлює патогенетичні механізми перебігу післяопікового періоду та підтверджує системність ураження за модельних умов.

7. Опік шкіри та ураження щитоподібної залози ініціює розвиток патологічної дизрегуляції органів і систем, що підтверджується зростанням показників перекисної резистентності еритроцитів і сумарної пероксидазної активності плазми крові в динаміці післяопікового процесу та висвітлює залучення еритроцитів до опосередкування цього патологічного процесу.

У динаміці післяопікового процесу в мембранах еритроцитів суттєво зростає вміст загального холестерину ($p < 0,05$) та зменшується вміст фосфоліпідів ($p < 0,05$). Відзначені патологічні зміни реєструються через 24 год після нанесення термічного впливу на шкіру тварин, максимальної величини

вони набувають на 3-й добі післяопікового періоду та реєструються до 7-ї (вміст холестерину та фосфоліпідів) та 14-ї (показники перекисної резистентності еритроцитів і сумарної пероксидазної активності) доби патологічного процесу.

8. Розвиток патологічної дизрегуляції органів і систем при ураженні паренхіми щитоподібної залози при опіку шкіри підтверджується залученням нирок до опосередкування цього патологічного процесу через прискорення процесу ліпопероксидації та пригнічення антиоксидантного захисту у тканині нирок, порушення вивідної (зменшення діурезу) та фільтраційної (формування протеїнурії та зниження швидкості клубочкової фільтрації за креатиніном) функцій нирок протягом післяопікового періоду.

9. Намагання вплинути на встановлені патофізіологічні ланцюги ураження щитоподібної залози внаслідок опіку шкіри – процеси апоптозу і внутрішньоклітинні порушення синтезу ДНК, ультра- та мікроскопічні внутрішньотиреоїдні та ендокринні порушення, компрометація процесів антиоксидантного захисту в крові, еритроцитах, тканині щитоподібної, підшлункової залоз, печінки та нирок введенням 0,9 % фізіологічного розчину NaCl не виявилось ефективним. Застосування з коригувальною метою при ураженні щитоподібної залози при опіку шкіри гіперосмолярних колоїдних розчинів лактопротеїну з сорбітолом і HAES-LX-5 % виявляє протиопікову ефективність з точки зору відновлення встановлених морфометричних та морфофункціональних ознак термічної тиреоїдної патологічної дизрегуляції органів і систем.

10. Фармакологічна терапія ураження щитоподібної залози при опіку шкіри введенням гіперосмолярних колоїдних розчинів лактопротеїну з сорбітолом і HAES-LX-5 % є патогенетично обґрунтованою та такою, яка здатна не лише відновити функціональну активність тироцитів, але й запобігти їхньому ураженню в динаміці післяопікового процесу. Протягом 30 діб післяопікового періоду реалізується комплекс захисних, адаптаційних, пристосувальних, компенсаторних і регенераторних ефектів застосованих колоїдно-гіперосмолярних розчинів, ефективність яких перевищує деструктивні, декомпенсаторні та некротичні зміни в паренхімі щитоподібної залози та суміжних тканинах.

Уведення колоїдно-гіперосмолярних розчинів лактопротеїну з сорбітолом та HAES-LX-5 % є ефективним, патогенетично обґрунтованим і таким, що сприяє розвитку саногенетичних ефектів і має всі підстави для клінічного застосування в опечених пацієнтів як препарат відновлювальної терапії, вторинної цитопротекції, спрямованої на відновлення цілісності судинної стінки та дефектів тканин.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ РОБІТ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, у яких опубліковані основні результати дослідження:

1. Tiron OI. Features of morphological changes in the thyroid gland of white male rats 1 day after thermal trauma of the skin on the background of the introduction

of 0.9% NaCl solution. Biomedical and Biosocial Anthropology. 2019;37:55-9. DOI: 10.31393/bba37-2019-09

2. Tiron OI, Appelhans OL, Gunas IV, Chereshniuk IL. Indicators of the cell cycle in the thyroid gland in rats when applying infusion of 0.9% solution of NaCl, Lactoprotein with Sorbitol or HAES-LX-5 %. Reports of Morphology. 2019;25(1):62-7. DOI: 10.31393/morphology-journal-2019-25(1)-09 (**SCOPUS, Q4**). *(Здобувачкою розроблено загальну концепцію та схему проведення наукової роботи, виконано експериментальні дослідження, підрахунок клітин залози в різних стадіях розвитку, статистичну обробку результатів та аналіз джерел літератури).*

3. Tiron OI. Indicators of the cell cycle in the thyroid gland in rats when using infusion of 0.9% NaCl solution on the background of thermal skin burns. Reports of Morphology. 2019;25(3):52-7. DOI: 10.31393/morphology-journal-2019-25(3)-09 (**SCOPUS, Q4**).

4. Tiron OI, Appelhans OL, Gunas IV, Chereshniuk IL, Lysenko DA. Indices of the cell cycle in the thyroid gland after thermal burns of the skin when using solutions of lactoprotein with sorbitol or HAES-LX-5%. World of Medicine and Biology. 2020; 3(73): 225–30. DOI: 10.26724/2079-8334-2020-3-73-225-230 (**Web of Science, Q4**). *(Здобувачкою розроблено загальну концепцію та схему проведення наукової роботи, виконано експериментальні дослідження, підрахунок клітин залози в різних стадіях розвитку, виконано статистичну обробку результатів та аналіз джерел літератури).*

5. Tiron OI Morphological changes in the white rats' thyroid gland 14 days after simulated thermal trauma of the skin on the background of the administration of 0.9% NaCl solution. Reports of Morphology. 2021;27(4):53-8. DOI: 10.31393/morphology-journal-2021-27(4)-08 (**SCOPUS, Q4**).

6. Tiron OI, Nebesna ZM, Yatsyna OI, Badiuk NS. The microscopic and ultramicroscopic changes of the white rats' thyroid gland 7 days after experimental thermal burn injury under NaCl systemic administration. PharmacologyOnLine. 2021;3:968-74. (**SCOPUS, Q4**). *(Здобувачкою розроблено загальну концепцію наукової роботи, відтворено опік щитоподібної залози, проведено морфологічні дослідження, проаналізовано джерела літератури та перекладено статтю англійською мовою).*

7. Tiron OI, Stetsenko AV, Yatsyna OI, Zayats LM, Kolotvin AO, Shumilina KS. The morphological changes of the white rats' thyroid gland 21 days after experimental thermal burn injury under NaCl systemic administration. World of Medicine and Biology. 2022;2(80):237-41. DOI: 10.26724/2079-8334-2022-2-80-237-241 (**Web of Science, Q4**). *(Здобувачкою розроблено загальну концепцію та схему проведення наукової роботи, відтворено опік щитоподібної залози, виконано морфологічні дослідження, проаналізовано джерела літератури та перекладено статтю англійською мовою).*

8. Tiron OI, Dzygal OF, Onufryenko OV, Komlevoi OM, Shapovalov VYu, Yatsyna OI. Thyroid gland parenchyma morphological disturbances in rats on the third day after skin thermal burning. World of Medicine and Biology. 2022;3(81):231-5. DOI: 10.26724/2079-8334-2022-3-81-231-235 (**Web of Science**,

Q4). *(Здобувачкою розроблено загальну концепцію та схему проведення наукової роботи, відтворено опік щитоподібної залози, виконано морфологічні дослідження, проаналізовано джерела літератури та перекладено статтю англійською мовою).*

9. Tiron OI, Vastyanov RS, Shapovalov VYu, Yatsyna OI, Kurtova MM. Pathophysiological mechanisms of thyroid gland hormonal dysregulation during experimental thermal exposure. World of Medicine and Biology. 2022;4(82):246-51. DOI: 10.26724/2079-8334-2022-4-82-246-251 **(Web of Science, Q4).** *(Здобувачкою розроблено загальну концепція та схему проведення наукової роботи, відтворено опік щитоподібної залози, виконано підрахунок гормонів у крові, проаналізовано джерела літератури та перекладено статтю англійською мовою).*

10. Tiron OI. Rats' thyroid gland histological and ultrastructural changes 30 days after the experimental thermal injury on the background of NaCl injection. Reports of Morphology. 2022;28(4):70-6. DOI: 10.31393/morphology-journal-2022-28(4)-10 **(SCOPUS, Q4).**

11. Тірон ОІ, Вастьянов РС. Залучення пероксидних механізмів до патогенезу дисфункції щитоподібної залози при опіковій хворобі. Актуальні проблеми транспортної медицини. 2023;1–2(71–72):203-17. DOI: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.7617890> *(Здобувачкою відтворено опік щитоподібної залози, проведено підрахунок вмісту продуктів ліпопероксидації та активності антиоксидантних ферментів, проаналізовано джерела літератури та підготовлено статтю до друку).*

12. Tiron OI, Herasimenko OS, Nikogosyan LR, Nescoromna NV, Merlich SV, Rusalkina LG, Vastyanov MR. White rats thyroid gland morphological changes throughout the experimental thermal injury in conditions of lactoprotein with sorbitol hyperosmolar solutions administration. World of Medicine and Biology. 2023;1(83):233-8. DOI: 10.26724/2079-8334-2023-1-83-233-238 **(Web of Science, Q4).** *(Здобувачкою розроблено загальну концепцію та схему проведення наукової роботи, відтворено опік щитоподібної залози, виконано морфологічні дослідження, проаналізовано джерела літератури та підготовлено статтю до друку).*

13. Тірон ОІ, Вастьянов РС. Деструкція мембран еритроцитів в патогенезі термічного ушкодження щитоподібної залози. Вісн. морської медицини. 2023;1(98):162-70. DOI: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.7796084> *(Здобувачкою відтворено опік щитоподібної залози, проаналізовано результати біохімічних досліджень, джерела літератури та підготовлено статтю до друку).*

14. Тірон ОІ. Патологічна дизрегуляція органів черевної порожнини за умов термічного ураження щитоподібної залози. Вісн. морської медицини. 2023; 2(99): 150-63. DOI: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.8171385>

15. Тірон ОІ. Вплив лактопротеїну з сорбітолом та НАЕХ-LX 5 % на зміни гормональної активності щитоподібної залози при її термічному ураженні. Актуальні проблеми транспортної медицини. 2023;3(73):180-91. DOI: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.8254545>

16. Tiron OI, Shemonayeva KF, Khanzhi KF, Shevchuk GYu, Lyashenko SL, Onufryenko OV, Vastianov MR. White rats thyroid gland ultrastructural changes in the

dynamics of experimental thermal injury under conditions of lactoprotein with sorbitol hyperosmolar solution uring. World of Medicine and Biology. 2023;3(85):243-7. DOI: 10.26724/2079-8334-2023-3-85-243-247 **(Web of Science, Q4)**. *(Здобувачкою розроблено загальну концепцію та схему проведення наукової роботи, відтворено опік щитоподібної залози, виконано морфологічні дослідження, проаналізовано джерела літератури та підготовлено статтю до друку).*

17. Тірон ОІ. Запобігання вільнорадикального механізму гибелі клітин паренхіматозних органів під впливом гіперосмолярних розчинів лактопротеїну з сорбітолом та HAES-LX-5 % при термічному ураженні щитоподібної залози. Вісн. морської медицини. 2023;3(100):197-216. DOI: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.10053136>

18. Тірон ОІ, Вастьянов РС. Залучення нирок до патогенетичних механізмів при термічному ураженні щитоподібної залози. Medical Science of Ukraine (Медична наука України). 2023;19(4):91-9. DOI: <https://doi.org/10.32345/2664-4738.4.2023.11> *(Здобувачкою відтворено опік щитоподібної залози, проведено досліди з визначення функціональної активності нирок, проаналізовані літературні джерела та підготовлено статтю до друку).*

19. Тірон ОІ. Вплив гіперосмолярних колоїдних розчинів лактопротеїну з сорбітолом та HAES-LX-5 % на зміни показників функціональної активності клітинних мембран при термічному ушкодженні щитоподібної залози. Актуальні проблеми сучасної медицини. Вісн. Української медичної стоматологічної академії. 2023;23(4):235-43. DOI: 10.31718/2077-1096.23.4.235

20. Tiron OI, Vastyanov RS. Rats' thyroid gland histological and ultrastructural changes throughout the experimental thermal injury dynamics on the background of HAES-LX-5 % colloid-hyperosmolar solution injection. Reports of Morphology. 2023;29(4):41-9. DOI: [https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2023-29\(4\)-06](https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2023-29(4)-06) **(SCOPUS, Q4)**. *(Здобувачкою розроблено схему проведення наукової роботи, відтворено опік щитоподібної залози, виконано морфологічні дослідження, проаналізовано джерела літератури та підготовлено статтю до друку).*

21. Tiron OI, Vastyanov RS, Horoshkov OV. Renal dysfunction pathogenetically based pharmacological correction using lipoprotein with sorbitol and HAES-LX-5 % hyperosmolar colloidal solutions in conditions of thyroid gland burning. World of Medicine and Biology. 2023;4(86):231-7. DOI: 10.26724/2079-8334-2023-4-86-231-237 **(Web of Science, Q4)**. *(Здобувачкою відтворено опік щитоподібної залози, проведено досліди з визначення функціональної активності нирок, проаналізовано джерела літератури та підготовлено статтю до друку).*

22. Тірон ОІ. Морфологічний стан щитоподібної залози білих щурів після введення гіперосмолярних розчинів лактопротеїну з сорбітолом або HAES-LX-5 %. Одеський медичний журнал. 2023;4(185):21-6. DOI: <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2023-4-4> **(SCOPUS, Q4)**.

23. Тірон ОІ. Вплив семиденного введення 0,9 % фізіологічного розчину NaCl на морфологічний стан щитоподібної залози щурів. Вісн. морської медицини. 2023; 4(101): 107-115. DOI: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.10606767>

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

24. Тірон ОІ, Вастьянов РС. Дисфункціональна активність еритроцитів в якості одного з провідних патогенетичних механізмів термічного ураження щитоподібної залози. В: Current Issues and Prospects for The Development of Scientific Research. Proc. of the 7th Int. Scientific and Practical Conference. Orléans; 2023. с. 519-33. DOI: 10.51582/interconf.19-20.04.2023.056 *(Здобувачкою відтворено опік щитоподібної залози, проаналізовано результати біохімічних досліджень і джерела літератури та підготовлено статтю до друку).*

25. Тірон ОІ, Вастьянов РС. Злам регуляторної активності організму з ураженням паренхіми підшлункової залози у відповідь на порушення функціонування щитоподібної залози при термічному опіку шкіри. В: Modern Knowledge: Research and Discoveries. Proc. of the 1st Int. Scientific and Practical Conference. Vancouver; 2023. с. 253-67. DOI: 10.51582/interconf.19-20.05.2023.023 *(Здобувачкою відтворено опік щитоподібної залози, проаналізовані результати біохімічних досліджень і джерела літератури та підготовлено статтю до друку).*

26. Тірон ОІ, Вастьянов РС. Патологічна дисфункція паренхіматозних органів як ймовірний патофізіологічний механізм термічного ураження щитоподібної залози. В: Concepts for the Development of Society's Scientific Potential. Proc. of the 4th Int. Scientific and Practical Conference. Prague; 2023. с. 225-41. DOI: 10.51582/interconf.19-20.06.2023.023 *(Здобувачкою відтворено опік щитоподібної залози, проаналізовані результати біохімічних досліджень і джерела літератури та підготовлено статтю до друку).*

27. Тірон ОІ, Вастьянов РС. Фармакологічна корекція термічного ураження щитоподібної залози застосуванням гіперосмолярних колоїдних розчинів ліпопротеїну з сорбітолом та HAES-LX-5%. В: Theory and Practice of Science: Key Aspects. Proc. of the 8th Int. Scientific and Practical Conference. Rome; 2023. с. 233-54. DOI: 10.51582/interconf.19-20.07.2023.023 *(Здобувачкою відтворено опік щитоподібної залози, проаналізовані результати біохімічних досліджень і джерела літератури та підготовлено статтю до друку).*

28. Тірон ОІ. Мікроскопічні та ультрамікроскопічні зміни щитоподібної залози експериментальних тварин у стадії шоку після опікової травми шкіри. УМСА — століття інноваційних напрямків та наукових досягнень (до 100-річчя від заснування УМСА). В: Всеукраїнська міждисциплінарна науково-практична конференція з міжнародною участю, присв. 100-річчю заснування Української медичної стоматологічної академії. Полтава; 2021. с. 172-3.

29. Tiron O. The influence of saline together with lactoprotein with sorbitol or HAES-LX 5% solutions on the thyrocites' cellular cycle activity. In: Innovations and prospects in modern science. Proceedings of the 3rd Int. scientific and practical conference. Stockholm; 2023. p. 19-22.

30. Тірон ОІ. Динаміка показників клітинного циклу в щурів після опіку та корегуючого впливу розчину лактопротеїну з сорбітолом та 5 % розчину HAES-LX. В: Science and technology: problems, prospects and innovations. Proc. of the 6th Int. scientific and practical conference. Osaka; 2023. с. 112-8.

31. Тірон ОІ. Доцільність застосування 0,9 % розчину NaCl для корекції розладів клітинного циклу клітин щитоподібної залози, що виникли на тлі термальних опіків шкіри. В: European scientific congress. Proc. of the 2nd Int. scientific and practical conference. Madrid; 2023. с. 81-4.

32. Tiron OI. The reasonability of hyperosmolar lactoprotein with sorbitol and 5% HAES-LX solutions use for thyroid cell cycle alteration improvement induced by skin burning. В: Актуальні проблеми науки, освіти та технологій в умовах сучасних викликів. Тези доповідей міжнародної науково-практичної конференції. Умань: ЦФЕНД; 2023. р. 66-8.

33. Тірон ОІ. Пригнічення гормональної активності щитоподібної залози внаслідок термічного опіку шкіри. В: Science and innovation of modern world. Proc. of the 7th Int. scientific and practical conference. London; 2023. с. 126-34.

34. Тірон ОІ, Вастьянов РС. Динаміка гормональної активності щитоподібної залози за умов термічного опіку шкіри. В: Global and regional aspects of sustainable development. Proc. of the 8th Int. Scientific and Practical Conference. Copenhagen. 2023 с. 392-7. *(Здобувачкою відтворено опік щитоподібної залози, проведено підрахунок гормонів у крові та проаналізовані джерела літератури).*

35. Тірон ОІ. Дисфункція гіпоталамо-гіпофізарно-паращитоподібної гормональної активності організму за умов термічного опіку шкіри. В: Modern problems of science, education and society. Proc. of the 1st Int. scientific and practical conference. Kyiv; 2023. с. 156-60.

36. Тірон ОІ. Динаміка вираженості гістологічних змін тканини щитоподібної залози щурів протягом трьох діб післяопікового періоду на фоні введення фізіологічного розчину. В: Progressive research in the modern world. Proc. of the 7th Int scientific and practical conference. Boston; 2023. с. 129-37.

37. Tiron O. Ultramicroscopic changes of the thyroid gland parenchyma three days after the skin thermal burning. In: Scientific progress: innovations, achievements and prospects. Proceedings of the 7th Int. scientific and practical conference. Munich; 2023. р. 50-6.

38. Тірон ОІ. Інтенсифікація перекисного окислення ліпідів та пригнічення активності антиоксидантного захисту в крові як один із патогенетичних механізмів термічного опіку шкіри. В: Scientific research in the modern world. Proc. of the 6th Int. scientific and practical conference. Toronto; 2023. с. 97-105.

39. Tiron O. Thyroid gland parenchyma and surrounding tissue morphologic changes fortnight after the skin thermal burning. In: Innovations and prospects in modern science. Proceedings of the 4th Int. scientific and practical conference. Stockholm; 2023. р. 40-5.

40. Тірон ОІ, Вастьянов РС. Дисфункція гормональної активності осі гіпофіз-гіпоталамус-наднирникові залози при термічному опіку шкіри. В: Modern Directions and Movements in Science. Proc. of the 2nd Int. Scientific and

Practical Conference. Luxembourg; 2023 с. 450-4. *(Здобувачкою відтворено опік щитоподібної залози, проведено підрахунок гормонів у крові та проаналізовані джерела літератури).*

41. Tiron O. Ultrastructure changes of thyroid gland parenchyma fortnight after the skin thermal burning. In: European scientific congress. Proceedings of the 3rd Int. scientific and practical conference. Madrid; 2023. p. 38-44.

42. Тірон ОІ. Гістологічні зміни в тканини щитоподібної залози через 21 добу після термічного опіку шкіри на тлі введення фізіологічного розчину NaCl. В: Science and innovation of modern world. Proc. of the 8th Int. scientific and practical conference. London; 2023. с. 107-13.

43. Тірон ОІ. Морфологічні зміни паренхіми та судин щитоподібної залози протягом 14 діб з моменту термічного опіку шкіри. В: Морфогенез та регенерація» (III Жутаєвські читання). Всеукраїнська науково-практ. конф. з міжн. участю. Полтава; 2023. с. 77-80.

44. Tiron O. Thyroid gland microscopic changes 21 days after experimental skin thermal burning under NaCl systemic administration. In: Modern problems of science, education and society. Proceedings of the 2nd Int. scientific and practical conference. Kyiv; 2023. p. 72-6.

45. Тірон ОІ, Вастьянов РС. Дослідження патофізіологічних механізмів тиреоїдної дисфункції при надмірному термічному впливі. В: Science and Practice: Implementation to Modern Society. Proc. of the 14th Int. Scientific and Practical Conference. Manchester; 2023 с. 454-62. *(Здобувачкою відтворено опік щитоподібної залози, проведено підрахунок гормонів у крові та проаналізовані джерела літератури).*

46. Tiron O. Thyroid gland follicles, follicular wall and vascular bed morphologic changes 30 days after burn injury under 0.9% NaCl systemic administration. In: Scientific progress: innovations, achievements and prospects. Proceedings of the 8th Int. scientific and practical conference. Munich; 2023. p. 41-4.

47. Тірон ОІ, Вастьянов РС. Руйнування клітинного апарату крові на прикладі патологічної дисфункції еритроцитів як один із ймовірних патофізіологічних механізмів термічного ушкодження шкіри. В: Society and Science: Interconnection. Proc. of the 2nd Int. Scientific and Practical Conference. Porto; 2023 с. 323-31. *(Здобувачкою відтворено опік щитоподібної залози, проведено підрахунок біохімічних результатів та проаналізовані джерела літератури).*

48. Тірон ОІ, Вастьянов РС. Залучення паренхіми печінки до тиреоїдної дисфункції в якості одного із патофізіологічних механізмів термічного ушкодження шкіри. В: Scientific Paradigm in the Context of Technologies and Society Development. Proc. of the 5th Int. Scientific and Practical Conference. Geneva; 2023 с. 359-68. *(Здобувачкою відтворено опік щитоподібної залози, проведено підрахунок біохімічних результатів та проаналізовані джерела літератури).*

49. Тірон ОІ. Формування дизрегуляторної патології щитоподібної залози у відповідь на термічне ураження шкіри. В: XXII читання В. В. Підвисоцького. Одеса: УкрНДІ медицини транспорту; 2023. с. 150-3.

50. Тірон ОІ. Морфологічні зміни в тканини щитоподібної залози через 30 діб після термічного опіку шкіри на тлі введення фізіологічного розчину NaCl. Актуальні питання біології та медицини. Матеріали XVIII Всеукраїнської наукової конференції. Лубни: Вид-во ДЗ «ЛНУ імені Тараса Шевченка»; 2023. с. 175-9.

51. Тірон ОІ, Вастьянов РС. Порушення функціонального стану нирок при термічному ураженні щитоподібної залози. В: Science: Development and Factors its Influence. Proc. of the 2nd Int. Scientific and Practical Conference. Amsterdam. 2023; с. 276-84. *(Здобувачкою відтворено опік щитоподібної залози, проведено дослідження щодо визначення функціональної активності нирок та проаналізовані джерела літератури).*

52. Тірон ОІ, Вастьянов РС. Відновлення гормональної функції щитоподібної залози після її термічного ураження введенням гіперосмолярних розчинів лактопротеїну з сорбітолом та HAES-LX-5%. В: Scientific Community: Interdisciplinary Research. Proc. of the 6th Int. Scientific and Practical Conference. Hamburg. 2023; с. 133-43. *(Здобувачкою відтворено опік щитоподібної залози, проведено підрахунок гормонів у крові та проаналізовані джерела літератури).*

53. Тірон ОІ, Вастьянов РС. Зміни гормональної активності гіпофізу та паращитоподібної залози під впливом гіперосмолярних розчинів лактопротеїну з сорбітолом та HAES-LX-5% за умов термічного ураження щитоподібної залози. В: Scientific Research in XXI Century. Proc. of the 14th Int. Scientific and Practical Conference. Ottawa. 2023; с. 149-57. *(Здобувачкою відтворено опік щитоподібної залози, проведено підрахунок гормонів у крові та проаналізовані джерела літератури).*

Наукові праці, які додатково відображають результати матеріалів дисертації:

54. Тірон ОІ. Основні екзо- та ендогенні фактори, що здатні чинити вплив на морфофункціональні характеристики щитоподібної залози (огляд літератури). Вісн. Вінницького національного медичного університету. 2022; 22(4):760-5. DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2018-22(4)-32