

В. М. Мерецький

ОСОБЛИВОСТІ ПОРУШЕНЬ ТКАНИННОГО ДИХАННЯ У ТВАРИН З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЮ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЮ ТРАВМОЮ, ПОЄДНАНОЮ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України», Тернопіль, Україна

УДК 616.26-02:617.831-001.3-06:616.379-008.64]-092.9

В. Н. Мерецький

ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЙ ТКАНЕВОГО ДЫХАНИЯ У ЖИВОТНЫХ С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ, СОЧЕТАННОЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МОЗ Украины», Тернополь, Украина

Проанализированы изменения кислородного баланса и метаболизма углеводов при экспериментальной черепно-мозговой травме (ЧМТ) в сочетании со стрептозотоциновым диабетом. Выявлены интенсификация тканевого метаболизма и компенсаторная напряженность систем кислородного обеспечения после ЧМТ. Умеренная гипоксия тканей в ранние сроки после травмы сопровождается избыточным образованием молочной и пировиноградной кислот и ростом соотношения лактат/пируват. В условиях ЧМТ на фоне диабета наблюдается существенное перенапряжение механизмов транспортировки и потребления кислорода, что проявляется недостаточной оксигенацией тканей и сопровождается выраженной декомпенсацией аэробного метаболизма углеводов.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, сахарный диабет, кислородный баланс.

UDC 616.26-02:617.831-001.3-06:616.379-008.64]-092.9

V. M. Meretskyi

FEATURES OF TISSUE RESPIRATION DISTURBANCES IN ANIMALS WITH EXPERIMENTAL TRAUMATIC BRAIN INJURY COMBINED WITH DIABETES

SHEI "Ternopil State Medical University named after I. Ya. Horbachevsky", Ternopil, Ukraine

Background. Based on statistics for overall traumatism, traumatic brain injury (TBI) contributes 30–50% cases and causes an annual death of 1.5 million and disability for more than 2.4 million people in the world. Modern ideas about the pathogenesis of cranial trauma based on the allocation of primary and secondary factors of brain damage. One of the main causes of the secondary brain injury is hypoxia — insufficient oxygen supply. Indicators of blood gas composition are important criteria for evaluating the degree of metabolism in diabetes.

Objectives. Identify changes in oxygen balance and carbohydrates metabolism in experimental traumatic brain injury in combination with diabetes mellitus.

Methods. Rats were subjected to the cranial injury on the background of streptozotocin-induced diabetes. After 3, 24 hours, 5 and 14 days after the onset of the injury, values of oxygen balance, lactic and pyruvic acid were measured in the blood.

Results. While analyzing the state of respiration after TBI, we found reduced hemoglobin saturation of arterial and venous blood oxygen, reduced total oxygen content in arterial and venous blood, increased arteriovenous difference in oxygen consumption rate of oxygen by tissues, and increased the coefficient of oxygen utilization rate. At the same time we observed decrease in tissue oxygen consumption rate and tissue respiration intensity that pointed to significant overstrain of transport and oxygen consumption mechanisms. Moderate tissue hypoxia in the early period after injury is accompanied by excessive formation of lactic and pyruvic acids and increased ratio of lactate/pyruvate.

Conclusions. In TBI with the background of diabetes, we observed significant overstrain mechanisms of transportation and consumption of oxygen, resulting in insufficient oxygenation of tissues which was accompanied by severe decompensation of aerobic metabolism of carbohydrates.

Key words: traumatic brain injury, diabetes mellitus, oxygen balance.

Вступ

Черепно-мозкова травма (ЧМТ) залишається однією з найактуальніших проблем системи охорони здоров'я. У структурі загального травматизму

цей вид травми становить 30–50 % і є причиною щорічної загибелі 1,5 млн та інвалідизації понад 2,4 млн осіб у світі. Серед населення України ушкодження головного мозку — одна з головних причин смерт-

ності й інвалідизації, а серед осіб працездатного віку вони посідають перше місце в структурі летальності, що у 2–3 рази перевищує аналогічні показники економічно розвинутих країн Європи та світу [1; 2]. Вели-



ка питома вага ЧМТ, висока летальність та інвалідизація, зміна соціального складу потерпілих і невтішні дані довгострокових прогнозів виводять цю проблему в Україні в розряд пріоритетних.

Сучасні уявлення про патогенез ЧМТ базуються на виділенні первинних і вторинних факторів ушкодження головного мозку [2; 3]. Первинні ушкодження при ЧМТ зумовлені безпосереднім впливом механічної енергії на речовину головного мозку. Вторинні ушкодження мозку — це вироблена в процесі еволюції запальна реакція, що розвивається у відповідь на первинне механічне ушкодження.

Дія факторів вторинного ушкодження мозку призводить до порушення доставки кисню і поживних речовин до клітин головного мозку та життєво важливих органів і зумовлює їх недостатню утилізацію. Виникають порушення мікроциркуляції, оксигенації та метаболізму нейронів, розвивається набряк мозку і його ішемія. Вторинні ішемічні ушкодження мозку, за даними різних авторів, розвиваються у 36,0–42,6 % потерпілих із ЧМТ середнього ступеня й у 81,0–86,4 % — із тяжкою ЧМТ [1; 4].

Одні з основних причин вторинного ушкодження мозку — гіпоксемія, причинами якої у потерпілих із ЧМТ є: порушення ритму і поява патологічних типів дихання, порушення прохідності дихальних шляхів, аспірація (кров'ю, шлунковим вмістом), наявність супровідної ускладненої травми грудної клітки з ушкодженням легень, гемо- або пневмотораксом, а також пневмонія або набряк легень. Зниження парціального тиску кисню в артеріальній крові призводить до вазодилатації церебральних артерій, збільшення мозкового кровотоку, підвищення внутрішньочерепного тиску та збільшення набряку мозку [3; 4].

Не менш актуальна проблема сучасної медицини — цукровий діабет (ЦД). Важливими критеріями ступеня порушень метаболічних процесів при ЦД є показники газового складу крові. Зміни цих показників здійснюють значний вплив на енергетику міокарда, коронарний кровообіг і функцію серця, внутрішніх органів, тканинне та системне дихання [5].

Мета — з'ясувати зміни кисневого балансу та метаболізму вуглеводів при експериментальній ЧМТ у поєднанні з ЦД.

Матеріали та методи дослідження

Експерименти проводилися на білих нелінійних щурах-самцях, поділених на експериментальні групи: I — інтактні тварини (контроль), II — щури, яким моделювали ЧМТ, III — щури з експериментальним ЦД, IV — щури, яким моделювали ЧМТ на фоні ЦД. Тварини утримувались у стандартних умовах виварію відповідно до санітарно-гігієнічних норм і вимог GLP [6]. Експериментальний ЦД моделювали одномоментним введенням стрептозотоцину ("Sigma-Aldrich", США) у черевну порожнину дозою 60 мг/кг [7]. Діабетиками вважали тварин із рівнем глюкози понад 14–16 ммоль/л. Закриту ЧМТ моделювали за допомогою розробленої нами методики [8]. Тварини виводилися з експерименту через 3 і 24 год (період гострої реакції на травму), 5 і 14 діб (період ранніх проявів) після травми [1] в умовах тіопентал-натрієвого наркозу шляхом тотального кровопускання з серця.

У кожної тварини визначали ступінь насичення киснем гемоглобіну артеріальної крові SaO_2 за допомогою пульсоксиметра «Ютасокси-201» і венозної SvO_2 — за допомогою оксиметра "Unistat" [9]. Обчислювали вміст кисню в артеріальній (CaO_2) й у венозній (CvO_2), розраховували різницю між вмістом кисню в артеріаль-

ній і венозній крові $Da-vO_2$ [10], доставку кисню до тканин — DO_2 [9]. Споживання кисню VO_2 визначали за [11]. Розраховували коефіцієнт утилізації кисню KVO_2 [9] і показник інтенсивності тканинного дихання [12].

Визначення вмісту молочної та піровиноградної кислоти (ПВК) проводили за допомогою напівавтоматичного біохімічного аналізатора "Humalyser-2000". Розраховували співвідношення концентрації молочної кислоти та ПВК — коефіцієнт лактат/піруват.

Результати досліджень опрацьовували статистично із застосуванням t-критерію Стьюдента для незалежних вибірок.

Результати дослідження та обговорення

Досліджуючи функціональний стан тканинного дихання, нами виявлено після ЧМТ значне зниження насиченості гемоглобіну артеріальної крові киснем (рис. 1) уже через 3 год після травми на 14,4 і 8,6 % через 24 год і наближення до рівня інтактних щурів на 5-ту і 14-ту добу посттравматичного періоду, а також статистично вірогідне зниження вмісту кисню в артеріальній крові через 3 год після травми на 16,9 % і через 24 год — на 10,6 % (табл. 1). У подальших термінах спостереження рівень кисню в крові наближувався до нормальних значень. Спостерігалось зниження насиченості змішаної венозної крові киснем (рис. 2) на 27,9 і 17,6 % через 3 і 24 год після ЧМТ відповідно та вмісту кисню у цій же крові на 29,6 і 19 % через 3 і 24 год після ЧМТ порівняно з нормою. Такі результати зумовлені надмірним споживанням кисню тканинами при високому енергетичному обміні та неадекватним надходженням крові до тканин, що компенсується підвищенням його екстракції з того ж таки об'єму крові.



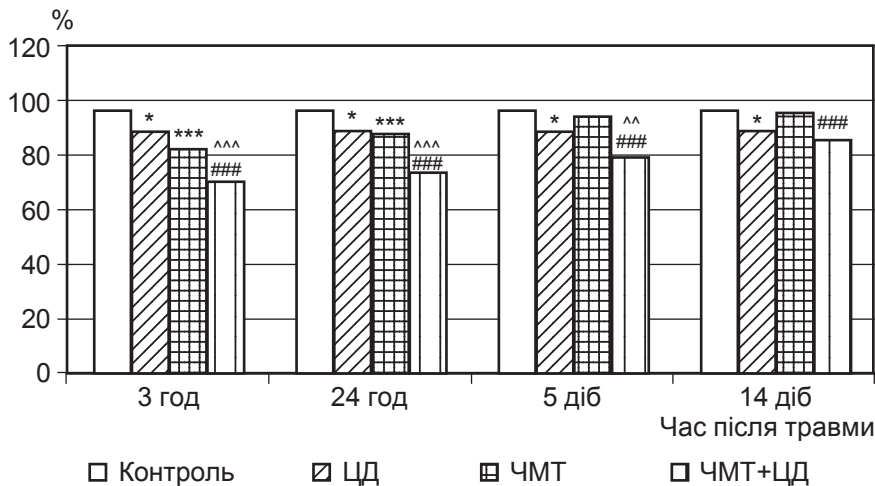


Рис. 1. Насичення киснем гемоглобіну артеріальної крові (SaO_2) при черепно-мозковій травмі та цукровому діабеті. На рис. 1–4: * — вірогідність змін щодо показників у контрольних тварин; # — вірогідність змін щодо показників у тварин із ЧМТ; ^ — вірогідність змін щодо показників у тварин із ЦД (*# — $p < 0,05$; ##^ — $p < 0,01$; ###^^ — $p < 0,001$)

Закономірно, у травмованих щурів визначали й зростання артеріовенозної різниці за киснем $Da-vO_2$ у періоді гострої реакції на травму на 25,3 і 17,6 % на 3-тю і 24-ту годину посттравматичного періоду.

Показник доставки кисню DO_2 не зазнавав вірогідних змін після отриманої ЧМТ. Ми спостерігали зростання споживання кисню VO_2 на 43,4 і 27,7 % у періоді гострої реакції на травму та наближення його до показників інтактних тварин у наступному періоді, тобто впродовж 5–14-ї доби. Коли поглинання кисню погіршується, показник VO_2 буде

визначати швидкість метаболічних процесів, які є підсиленними за умов травматичного ураження.

Кисневе забезпечення тканинного метаболізму пов'язане з показником, який відображає частину кисню, що поглинається тканинами із капілярного русла, — коефіцієнт утилізації кисню (рис. 3). Зростання KVO_2 у травмованих щурів було найвираженішим на 3-тю годину експерименту — збільшення на 52,5 %, а через 24 год — на 33,4 %. Цей факт може бути зумовлений як інтенсифікацією тканинного дихання, так і зниженням ефективності транс-

портування кисню до тканин.

Підвищення індексу тканинної екстракції та KVO_2 свідчило про зростання інтенсивності тканинного метаболізму та компенсаторну напруженість систем надходження в організм і транспортування кисню, спрямовані на забезпечення такого метаболізму.

Досліджуючи інтенсивність тканинного дихання у травмованих тварин, ми виявили вірогідне підвищення цього показника на 3-тю і 24-ту годину посттравматичного періоду на 43,4 і 27 % і його нормалізацію в наступні терміни дослідження (рис. 4).

У посттравматичному періоді було виявлено збільшення концентрації лактату в крові на 60,5 і 33,8 % відповідно через 3 і 24 год після ЧМТ і пірувату — на 24,4 % через 3 год порівняно з контролем. У пізніші терміни після травматичного ураження вказані показники наближалися до рівня інтактних тварин. Співвідношення лактат/піруват зросло вірогідно (на 29,3 %) порівняно з контролем тільки в одному періоді спостереження — через 3 год після ЧМТ. Відомо, що в нормі в аеробних умовах основна частина ПВК в клітинах перетворюється в піруватдекарбоксілазній реакції на ацетил-КоА, розщеплення якого в циклі трикарбонових кислот за-

Таблиця 1

Показники тканинного дихання у тварин з черепно-мозковою травмою, $M \pm m$

Група		Показник							
		DO_2 , мл/(хв·кг)	VO_2 , мл/(хв·кг)	SaO_2 , мл/л	SvO_2 , мл/л	$Da-vO_2$, мл/л	Лактат, ммоль/л	ПВК, ммоль/л	Лактат/ ПВК
Контроль		$3,64 \pm 0,16$	$0,83 \pm 0,04$	$190,25 \pm 7,72$	$146,42 \pm 5,74$	$43,84 \pm 2,08$	$4,05 \pm 0,21$	$0,41 \pm 0,02$	$10,07 \pm 0,65$
Травма	3 год	$3,47 \pm 0,27$	$1,19 \pm 0,08^{***}$	$158,02 \pm 7,20^{**}$	$103,08 \pm 5,45^{***}$	$54,93 \pm 1,81^{***}$	$6,50 \pm 0,37^{***}$	$0,51 \pm 0,03^*$	$13,02 \pm 0,87^*$
	24 год	$3,59 \pm 0,37$	$1,06 \pm 0,09^*$	$170,16 \pm 8,54$	$118,62 \pm 7,13^{**}$	$51,55 \pm 1,78^*$	$5,42 \pm 0,30^{**}$	$0,47 \pm 0,02$	$11,53 \pm 0,72$
	5 діб	$3,63 \pm 0,30$	$0,86 \pm 0,05$	$185,58 \pm 8,36$	$140,29 \pm 7,47$	$45,29 \pm 1,54$	$4,12 \pm 0,36$	$0,40 \pm 0,05$	$10,80 \pm 0,81$
	14 діб	$3,66 \pm 0,29$	$0,84 \pm 0,07$	$188,53 \pm 7,21$	$144,67 \pm 5,62$	$43,86 \pm 1,63$	$4,07 \pm 0,28$	$0,42 \pm 0,03$	$9,92 \pm 0,65$

Примітка. Вірогідність змін щодо показників у контрольних тварин: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$.



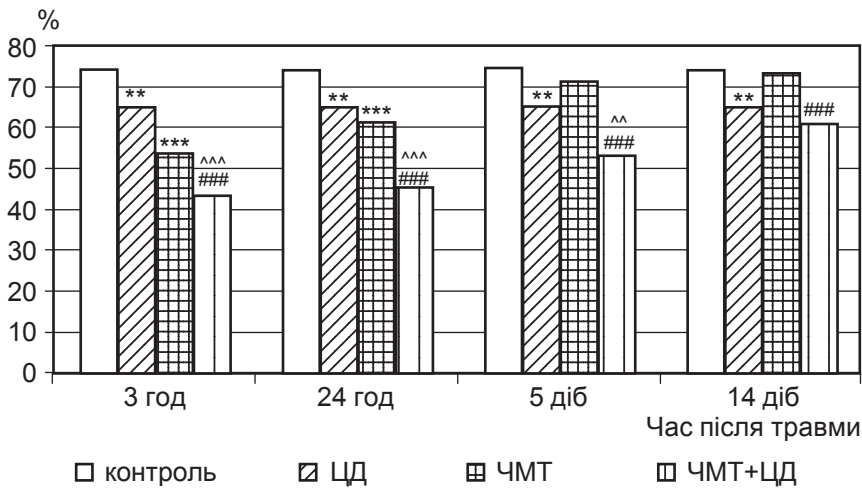


Рис. 2. Насичення киснем гемоглобіну венозної крові (SvO₂) при черепно-мозковій травмі та цукровому діабеті

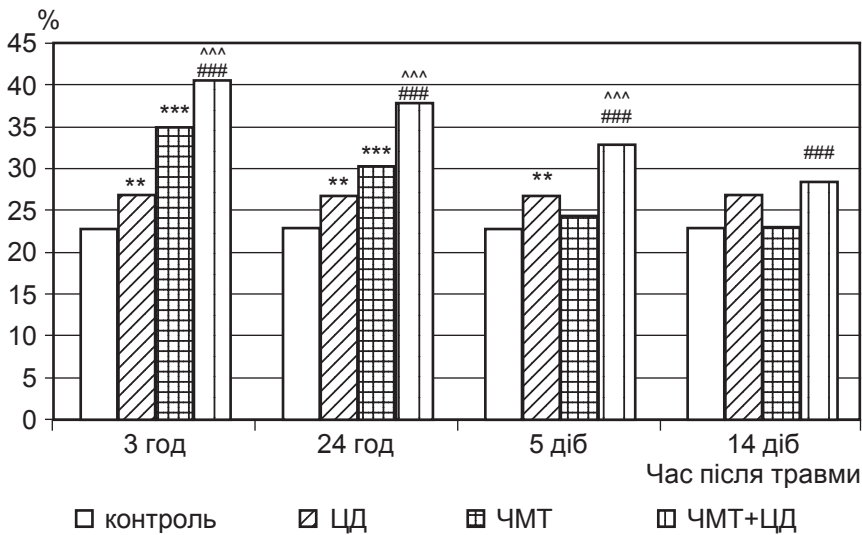


Рис. 3. Динаміка коефіцієнта утилізації кисню в умовах черепно-мозкової травми і цукрового діабету

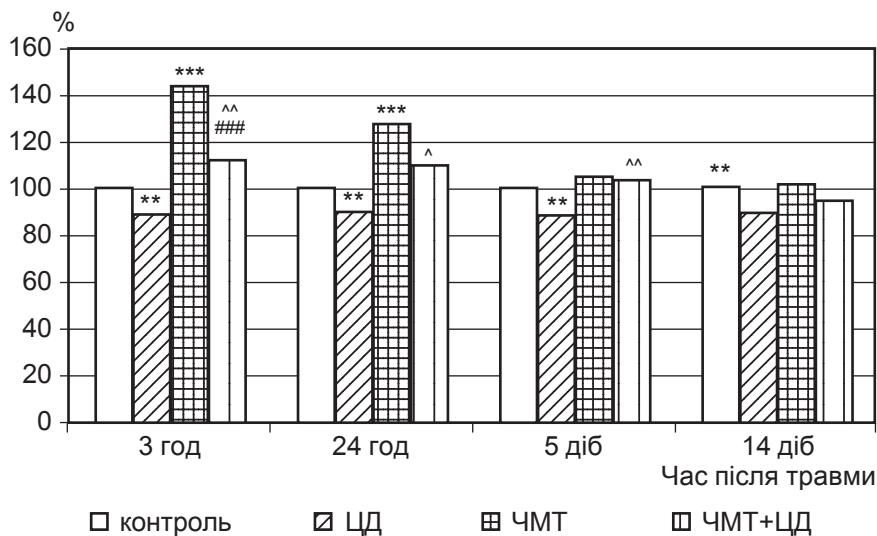


Рис. 4. Динаміка показника інтенсивності тканинного дихання за умов черепно-мозкової травми та цукрового діабету

безпечує відновлення НАД⁺ до НАДН+Н⁺. Окиснення останнього в ланцюзі тканинного дихання, акцептором електронів у якому є кисень, призводить до утворення енергії у формі АТФ. Саме тому дефіцит кисню в клітинах, який може бути зумовлений будь-якою формою гіпоксії, викликає гальмування циклу трикарбонових кислот і, як наслідок, інгібування піруват-дегідрогеназної реакції. У результаті піруват не перетворюється на ацетил-КоА, а використовується у лактатдегідрогеназній реакції з утворенням молочної кислоти. Що вираженіша гіпоксія, то сильніше відбувається зміщення рівноваги зворотної реакції піруват ↔ лактат вправо, а тому величина коефіцієнта лактат/піруват об'єктивно відображає ступінь гіпоксії в тканинах. Отже, аналізуючи отримані нами результати, можемо стверджувати, що у ранні терміни після ЧМТ (3–24 год) у тканинах експериментальних тварин розвивається помірна гіпоксія, що неминуче відобразиться на енергозабезпеченні життєдіяльності клітин.

При оцінці оксигенації та сумарного вмісту кисню в артеріальній крові за умов стрептозотоцинового ЦД установлено зниження SaO₂ на 8 % і CaO₂ на 9,3 % (табл. 2). Аналогічна динаміка цих показників спостерігалась у венозній крові — зменшення на 12,8 і 13,4 %. Моделювання ЧМТ у тварин-діабетиків супроводжувалося статистично вірогідним зменшенням показників SaO₂ і SvO₂ на 15, 16,6, 15,8, 11 % і на 23, 26, 25,7 і 17,4 % через 3, 24 год, 5 і 14 дiб після ЧМТ відповідно. Сумарний вміст кисню в артеріальній крові знижувався і був меншим від показників тварин після ЧМТ із нормоглікемією на 18,3, 19,6, 19 і 12,5 % відповідно до термінів спостереження, а показник SvO₂ зменшився на 25,6–18,6 % упродовж експерименту щодо щурів без діабету. Величина



Показники тканинного дихання у тварин з черепно-мозковою травмою і цукровим діабетом, $M \pm m$

Група		Показник							
		DO ₂ , мл/(хв·кг)	VO ₂ , мл/(хв·кг)	CaO ₂ , мл/л	СвО ₂ , мл/л	Da-воO ₂ , мл/л	Лактат, ммоль/л	ПВК, ммоль/л	Лактат/ ПВК
Контроль		3,64± ±0,16	0,83± ±0,04	190,25± ±7,72	146,42± ±5,74	43,84± ±2,08	4,05± ±0,21	0,41± ±0,02	10,07± ±0,65
Діабет		2,80± ±0,25*	0,72± ±0,03*	172,64± ±10,32	126,73± ±9,31	45,91± ±1,89	4,62± ±0,27	0,45± ±0,04	11,10± ±1,28
Травма + діабет	3 год	2,33± ±0,24##	0,93± ±0,07^#	129,04± ±5,92^^##	76,65± ±4,54^^##	52,39± ±1,61^	10,03± ±0,76^^###	0,62± ±0,03^#	16,43± ±1,30^^#
	24 год	2,46± ±0,27#	0,90± ±0,08^	136,79± ±6,06^^##	85,03± ±5,21^^##	51,76± ±1,02^	9,58± ±0,62^^###	0,60± ±0,04^^#	16,25± ±0,98^^##
	5 діб	2,65± ±0,25#	0,86± ±0,06	150,17± ±7,72##	100,53± ±6,25^^##	49,64± ±1,66	8,15± ±0,25^^###	0,57± ±0,06#	15,52± ±1,60^#
	14 діб	2,77± ±0,19#	0,78± ±0,04	164,96± ±9,42	117,72± ±7,28##	47,24± ±2,30	6,24± ±0,58##	0,53± ±0,05	11,92± ±0,72

Примітка. * — вірогідність змін щодо показників у контрольних тварин; # — вірогідність змін щодо показників у тварин із ЧМТ; ^ — вірогідність змін щодо показників у тварин із ЦД (*# — $p < 0,05$; ## — $p < 0,01$; ### — $p < 0,001$).

артеріовенозної різниці за киснем як відображення споживання кисню організмом при ЧМТ на фоні ЦД зростала на 14 і 12,7 % через 3 і 24 год щодо щурів-діабетиків, проте меншою мірою, ніж за умов ЧМТ. Споживання кисню VO₂ при розвитку діабету знижувалося на 13,3 %. За умов травми й індукованого діабету спостерігався дефіцит тканинної екстракції кисню порівняно з травмованими тваринами без діабету на 21,8 і 15,1 % через 3 і 24 год після травми. Швидкість доставки кисню в нормальних умовах значно перевищує його використання, внаслідок чого тільки незначна частка доступного кисню вилучається з капілярної крові у звичайному стані. Показник DO₂ при діабеті зменшився на 23 %. При поєднанні патологій спостерігали зниження швидкості транспорту O₂ на 33, 32, 27 і 24,3 % через 3, 24 год, 5 і 14 діб після ЧМТ.

Стрептозотоциновий діабет супроводжувався статистично вірогідним зростанням КУО₂ на 18 % (див. рис. 3). Моделювання ЧМТ на фоні ЦД призвело до підвищення КУО₂ на

17, 25, 35,6 і 23,8 % відповідно на 3-тю, 24-ту годину, 5-ту і 14-ту добу посттравматичного періоду порівняно з тваринами після травми. Проте показник ІТкд у тварин-діабетиків був на 11,5 % меншим за контроль і на 32 і 17,7 % меншим від аналогічних значень через 3 і 24 год у тварин із поєднанням ЦД і ЧМТ.

Нами була зареєстрована лише тенденція до підвищення рівня молочної кислоти та ПВК і величини коефіцієнта лактат/піруват за умов експериментального діабету порівняно з контролем. Тим же часом поєднання ЧМТ і ЦД супроводжувалося статистично вірогідним збільшенням вмісту лактату на 54,3, 76,8, 97,8 і 53,3 % відповідно через 3, 24 год, 5 і 14 діб порівняно з цим показником у травмованих тварин без діабету. Концентрація ПВК у щурів із поєднаною патологією зростала вірогідно порівняно з тваринами з ЧМТ тільки на 3-тю і 24-ту годину експерименту (на 21,6 і 27,7 %). Величина коефіцієнта лактат/піруват у щурів IV групи вірогідно підвищувалася порівняно з такою у тварин II групи через 3, 24 год і 5 діб з моменту на-

несення травми (на 26,2, 40,9 і 43,7 %).

Отже, можемо стверджувати, що при ЧМТ на фоні ЦД суттєво пригнічується аеробний шлях метаболізму пірувату в клітинах і таке пригнічення у тварин з поєднаною патологією виражене значно сильніше, ніж у травмованих щурів без діабету. Відомо, що інсулін активує цикл трикарбонних кислот (цитратсинтетазу) та піруватдегідрогеназний комплекс. Тому при діабеті дані метаболічні шляхи пригнічуються і стимулюється перетворення пірувату на молочну кислоту. Очевидно, що виражена декомпенсація аеробного метаболізму вуглеводів настає, якщо на фоні діабету виникає ЧМТ, при якій відзначається інтенсифікація тканинного метаболізму на фоні напруження механізмів транспортування та споживання кисню. Усе це, ймовірно, і призвело до зафіксованого нами вірогідного зростання величини коефіцієнта лактат/піруват у щурів із поєднаною патологією порівняно з такою у нормоглікемічних травмованих тварин.



Висновки

У результаті дослідження стану тканинного дихання після черепно-мозкової травми на фоні діабету встановлено зниження насиченості гемоглобіну артеріальної та венозної крові киснем, сумарного вмісту кисню в артеріальній і венозній крові, зростання артеріовенозної різниці за киснем, коефіцієнта утилізації кисню порівняно з контрольними травмованими тваринами. Водночас спостерігалось зниження показника споживання кисню тканинами та показника інтенсивності тканинного дихання, що вказує на суттєве перенапруження механізмів транспортування і споживання кисню. Тканинна гіпоксія у ранні терміни після травми супроводжувалася надмірним утворенням молочної та піровиноградної кислот і зростанням співвідношення лактат/піруват.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні порушень енергетичного метаболізму у внутрішніх органах при черепно-мозковій травмі на фоні цукрового діабету.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ельський В. Н. Моделирование черепно-мозговой травмы / В. Н. Ельський, С. В. Зяблицев. – Донецк : Новий мир, 2008. – 140 с.
2. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury / American Association of Neurological Surgeons // Journal of Neurotrauma. – 2007. – Vol. 24 (Suppl. 1). – P. 1–106.
3. Bramlett H. M. Progressive damage after brain and spinal cord injury: Pathomechanisms and treatment strategies / H. M. Bramlett, W. D. Dietrich // Prog. Brain Res. – 2007. – Vol. 161. – P. 125–141.
4. Busl K. M. Hypoxic-ischemic brain injury: Pathophysiology, neuropathology, and mechanisms / K. M. Busl, D. M. Greer // Neurorehab. – 2010. – N 26 (1). – P. 5–13.
5. Сахарный диабет: острые и хронические осложнения / М. В. Шестакова, А. А. Александров, Е. Н. Андреева [и др.] ; под ред. И. И. Дедова. – М. : ООО «Издательство «Меди-

цинское информационное агентство», 2012. – 480 с.

6. Резников О. Г. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах / О. Г. Резников // Ендокринологія. – 2003. – Т. 8, № 1. – С. 142–145.

7. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рекомендації / за ред. чл.-кор. АМН України О. В. Стефанова. – К. : Авіценна, 2001. – 528 с.

8. Пат. 74935 Україна, МПК G 09 B 23/28 (2006.01). Спосіб моделювання черепно-мозкової травми / Мерецький В. М. ; заявник та патентовласник Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського. – № u2012 06594 ; заявл. 30.05.2012 ; опубл. 12.11.2012, Бюл. № 21.

9. Марино П. Интенсивная терапия / П. Марино ; пер. с англ. – М. : Геотар Медицина, 1999. – 634 с.

10. Хірургічні ускладнення цукрового діабету : практич. посібник / І. І. Чонка, А. Д. Беденюк, В. В. Гнатів [та ін.]. – Тернопіль : ТДМУ, 2012. – 136 с.

11. Пат. 758434 Україна, МПК G 09 B 23/28 (2006.01). Спосіб визначення поглинання кисню організмом / Доброродній А. В., Ляхович Р. М., Овсєєнко К. О., Савчук С. О., Цетнар Д. О. ; заявник та патентовласник Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського. – № u201011778 ; заявл. 04.10.2010 ; опубл. 11.04.2011, Бюл. № 7.

12. Гнатів В. В. Системний і регіонарний кисневий баланс та періопераційна інтенсивна терапія при ускладнених формах виразкової хвороби шлунка і дванадцятипалої кишки : дис. ... доктора мед. наук : 14.01.30 / Гнатів Володимир Володимирович. – Д., 2006. – 286 с.

REFERENCES

1. Yelsky V.N., Ziablitsev S.V. Modelirovanie cherepno-mozgovoï travmy [Modeling of traumatic brain injury]. Donetsk, Novyi mir, 2008. 140 p.
2. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. Journal of Neurotrauma 2007; 24 (Suppl. 1): 1-106.
3. Bramlett H.M., Dietrich W.D. Progressive damage after brain and spinal cord injury: Pathomechanisms and treatment strategies. Prog Brain Res. 2007; 161: 125-141.
4. Busl K.M., Greer D.M. Hypoxic-ischemic brain injury: Pathophysi-

ology, neuropathology, and mechanisms. Neurorehab. 2010; 26 (1): 5-13.

5. Shestakova M.V., Aleksandrov A.A., Andreeva Ye.N. (ed. by I.I. Dedov) Sakharnyi diabet: ostrye i khronicheskie oslozhnenia [Diabetes mellitus: acute and chronic complications]. Moscow, Meditsinskoe informatsionnoe agenzstvo, 2012, 480 p.

6. Reznikov O.G. General ethical principles of animal experiments. Endokrinologia 2003. 8 (1): 142-145.

7. Stefanov O.V. (ed.) Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv: metodychni rekomendatsii [Preclinical studies of medicines: guidelines]. Kiev, Avitsenna, 2001. 528 p.

8. Pat. 74935 Ukraine, MPK G 09 B 23/28 (2006.01). Sposib modeliuvannya cherepno-mozkovoï travmy [Method of modeling of traumatic brain injury] Meretskyi V.M.; zaiavnyk i patentovlasnyk Ternopil'skyi derzhavnyi medychnyi universytet imeni I.Ya. Horbachevskoho. № u2012 06594; zaiavl. 30.05.2012; opubl. 12.11.2012, biul. 21.

9. Marino P. Intensivnaia terapia [Intensive care]. Moscow, Geotar Meditsina, 1999. 634 p.

10. Chonka I.I., Bedeniuk A.D., Gnativ V.V., Pasiachko N.V., Balaban A.I., Futuima Yu.M., Bodnar P.Ya., Chonka M.I. Khirurhichni uskladnennia tsukrovoho diabetu: pract. posibnyk [Surgical complications of diabetes: practical handbook]. Ternopil, TDMU, 2012. 136 p.

11. Pat. 758434 Ukraine, MPK G 09 B 23/28 (2006.01). Sposib vyznachennia poglynnannia kysniu organizmom [Method of determining oxygen uptake by the organism] Dobrorodnyi A.V., Liakhovych R.M., Ovsieienko K.O., Savchuk S.O., Tsetnar D.O.; zaiavnyk i patentovlasnyk Ternopil'skyi derzhavnyi medychnyi universytet imeni I.Ya. Horbachevskoho. № u201011778; zaiavl. 04.10.2010; opubl. 11.04.2011, biul. 7.

12. Hnativ V.V. Systemnyi i rehionarnyi kysnevyy balans ta peryoperatsiynna intensyvna terapia pry uskladnennykh formakh vyrzkovoi khvoroby shlunka I dvanadtsiatypaloi kyshky: dus. ... doctora med. nauk [Systemic and regional oxygen balance and perioperative intensive care in complicated forms of peptic and duodenal ulcer: dis. ... dr. med. science] 14.01.30. Dnepropetrovsk, 2006. 286 p.

Надійшла 12.08.2013

