

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«НОВОСИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Гребенщикова Алина Сергеевна

**СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЭНДОТЕЛИЯ КРОВЕНОСНЫХ
КАПИЛЛЯРОВ МИОКАРДА ПРИ ОЖГОВОЙ СЕПТИКОТОКСЕМИИ**

3.3.2. Патологическая анатомия

1.5.22. Клеточная биология

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор

Савченко Сергей Владимирович

доктор медицинских наук, профессор

Новоселов Владимир Павлович

Новосибирск – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.	4
ГЛАВА 1 СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ОЖГОВОЙ СЕПТИКОТОКСЕМИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	12
1.1 Ожгговая септикотоксемия на современном этапе.	12
1.2 Гистологические и ультраструктурные особенности миокарда.	17
1.3 Патоморфологические изменения миокарда при сепсисе и ожгговой септикотоксемии.	22
1.4 Ультраструктура эндотелия кровеносных капилляров.	27
1.5 Иммуногистохимическое исследование белков-маркеров кровеносных сосудов	31
1.6 Современное представление об аутофагии.	33
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.	37
2.1 Объекты исследования.	37
2.2 Дизайн исследования.	39
2.3 Методы исследования и оборудование.	42
2.3.1 Световая микроскопия.	42
2.3.2 Поляризационная микроскопия.	43
2.3.3 Иммуногистохимический метод.	44
2.3.4 Электронно-микроскопическое исследование.	45
2.4 Морфометрическое исследование.	45
2.5 Статистический анализ	47
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.	48
3.1 Оценка клинико-функциональных и лабораторных данных при ожгговой септикотоксемии.	48
3.2 Оценка патоморфологических и иммуногистохимических изменений миокарда при ожгговой септикотоксемии.	51
3.2.1 Патоморфологические изменения миокарда при световой микроскопии в случаях ожгговой септикотоксемии.	51

3.2.2 Патоморфологические изменения миокарда при поляризационной микроскопии в случаях ожоговой септикотоксемии.	59
3.2.3 Оценка экспрессии CD45 в сердечной мышце при ожоговой септикотоксемии.	63
3.2.4 Иммуногистохимический анализ клеточных белков CD31 и CD34 эндотелиоцитов кровеносных сосудов миокарда в случаях ожоговой септикотоксемии.	66
3.3 Ультраструктурная организация эндотелиоцитов кровеносных капилляров миокарда при ожоговой септикотоксемии.	71
3.4 Обсуждение результатов проведенного исследования.	88
ВЫВОДЫ.	95
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.	97
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.	98
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.	99
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА.	141

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность избранной темы

Несмотря на эффективное комплексное лечение с использованием современных технологий, применяемых в комбустиологии, ожоговая септикотоксемия по-прежнему имеет высокие показатели летальности у пациентов с ожоговой болезнью [6; 7; 109; 148; 157; 158; 206; 250; 281].

На фоне иммунодефицитного состояния после перенесенных ожогового шока и токсемии бактериальная флора инфицированных ожоговых ран, чаще представленная золотистым стафилококком, синегнойной палочкой, кишечной палочкой, протеем или их ассоциациями, вызывает прогрессирующее гнойное воспаление ожоговых ран [181; 194; 213; 225; 266]. Трудности, возникающие при лечении этой категории больных, связаны еще и с устойчивостью патогенной флоры к различным группам антибиотиков, а также с вторичной (приобретенной) иммунологической недостаточностью, при которой подавлены основные клеточные механизмы иммунитета [114; 205; 222; 229; 256].

Для ожоговой септикотоксемии характерны высокая протеолитическая активность сыворотки крови, интенсивная активация липолиза и гликогенолиза, которые сопровождаются усиленным распадом плазменных и тканевых белков. В результате нарастающей септической и метаболической интоксикации в сочетании с гипоксией и выраженными микроциркуляторными расстройствами развивается полиорганная недостаточность [125; 183; 284].

Одним из основных органов-мишеней, страдающих при развитии полиорганной недостаточности, является сердце, снижение морфофункциональных возможностей которого при ожоговой септикотоксемии обусловлено прогрессирующими микроциркуляторными расстройствами и эндотелиальной дисфункцией [127; 148; 237; 238; 276].

Следует отметить, что развитие микроциркуляторных расстройств и эндотелиальной дисфункции при ожоговой септикотоксемии связано со структурными изменениями эндотелиоцитов кровеносных капилляров [127; 292].

Таким образом недостаточность эндотелия и прогрессирующие микроциркуляторные расстройства в результате изменений структуры эндотелиоцитов кровеносных капилляров миокарда следует рассматривать как один из существенных механизмов формирования сердечной недостаточности при ожоговой септикотоксемии с развитием летальных исходов.

С учетом этого одним из путей снижения летальности при ожоговой септикотоксемии является проведение комплексного морфологического исследования, позволяющего изучить патоморфологические, иммуногистохимические и ультраструктурные изменения эндотелия кровеносных капилляров миокарда при ожоговой септикотоксемии.

Степень разработанности темы исследования

Анализ сведений, изложенных в специальной литературе, свидетельствует об отсутствии информативных данных, касающихся структурных изменений кровеносных капилляров миокарда при ожоговой септикотоксемии, необходимых для более полного понимания механизмов развития микроциркуляторных расстройств при этой патологии [128; 293], что может быть полезным для разработки кардиопротекции с целью снижения летальности. Это определило цель и задачи настоящего исследования.

Цель исследования

Изучить патоморфологические изменения и молекулярные маркеры эндотелия кровеносных сосудов, а также ультраструктурную организацию эндотелиоцитов кровеносных капилляров мышцы сердца при летальной ожоговой септикотоксемии.

Задачи исследования

1. Изучить патоморфологические изменения миокарда, обусловленные развитием ожоговой септикотоксемии.
2. Оценить уровень экспрессии молекулярных маркеров эндотелия

(CD31, CD34) кровеносных сосудов миокарда при ожоговой септикотоксемии.

3. Исследовать ультраструктурную организацию эндотелиоцитов кровеносных капилляров миокарда при ожоговой септикотоксемии.

4. Провести сравнительный анализ ультраструктурных изменений эндотелиоцитов кровеносных капилляров с учетом локализации различных отделов левого желудочка сердца при ожоговой септикотоксемии.

5. Изучить развитие аутофагии в эндотелиоцитах кровеносных капилляров миокарда в передней, боковой и задней стенках левого желудочка сердца при ожоговой септикотоксемии.

Научная новизна

Впервые продемонстрировано, что при ожоговой септикотоксемии с летальным исходом патоморфологические изменения миокарда характеризуются острыми расстройствами кровообращения, пролиферацией эндотелия кровеносных капилляров, увеличением экспрессии общего лейкоцитарного антигена (CD45), острыми очаговыми повреждениями миокарда, развившимися на фоне выраженного повышения уровня лейкоцитарного индекса интоксикации и С-реактивного белка, а также снижения лимфоцитарного индекса, абсолютной лимфопении и стойкой артериальной гипотензии при коррекции вазопрессорными препаратами.

Впервые показано, что уровень экспрессии CD31 и CD34 эндотелиоцитами кровеносных сосудов миокарда при летальной ожоговой септикотоксемии характеризуется статистически значимым снижением, что свидетельствует о формировании эндотелиальной дисфункции.

Впервые при ожоговой септикотоксемии установлен комплекс ультраструктурных изменений эндотелиоцитов кровеносных капилляров миокарда в различных отделах левого желудочка сердца, что свидетельствует о структурной реорганизации в виде внутриклеточного отека, деструкции мембранных органелл, редукции везикулярного трансэндотелиального транспорта.

Впервые выявлено, что при ожоговой септикотоксемии имеет место активация аутофагии эндотелиоцитами с усилением эндоцитоза как закономерно развивающаяся компенсаторно-приспособительная реакция, направленная на сохранение эндотелиальных клеток кровеносных капилляров миокарда при ожоговой септикотоксемии. Это является обоснованием развития сердечной недостаточности в результате прогрессирующих микроциркуляторных расстройств и эндотелиальной дисфункции.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные в результате проведенного исследования новые данные расширяют представление о морфофункциональных особенностях эндотелиоцитов кровеносных капилляров миокарда и их возможной роли в компенсаторных процессах, влияющих на микроциркуляцию миокарда при ожоговой септикотоксемии.

Установленные особенности экспрессии молекулярных маркеров (CD31 и CD34) эндотелиоцитами дополняют данные об особенностях микроциркуляторных расстройств и эндотелиальной дисфункции при развитии ожоговой септикотоксемии.

У больных с ожоговой септикотоксемией выявленные особенности ультраструктурных изменений эндотелиоцитов, связанные с аутофагией, позволяют высказаться о гетерогенности структуры эндотелия кровеносных капилляров в различных отделах миокарда левого желудочка и расширяют современные представления о развитии микроциркуляторных расстройств мышцы сердца.

Методология и методы диссертационного исследования

В основу методологии диссертационной работы положены принципы системного анализа полученных морфологических изменений, основанных на изучении данных медицинских карт стационарных больных с ожоговой септикотоксемией, результатов световой и поляризационной микроскопии

миокарда, а так же иммуногистохимического и ультраструктурного исследования эндотелия кровеносных капилляров миокарда при аутопсии 32 ожоговых больных, умерших в период септикотоксемии. Полученные в результате проведенного исследования данные были проанализированы и обработаны корректными статистическими методами. Дизайн выполненного исследования в полной мере согласуется с принципами проведения современных работ и с полным соблюдением правил биоэтики.

Положения, выносимые на защиту

1. Патоморфологические изменения миокарда и особенности экспрессии CD31, CD34 эндотелиоцитами кровеносных сосудов при ожоговой септикотоксемии характеризуются острыми расстройствами кровообращения, пролиферацией эндотелиоцитов, образованием острых очаговых повреждений миокарда, а так же снижением уровня белков-маркеров кровеносных сосудов.

2. Выявлен комплекс ультраструктурных изменений эндотелиоцитов кровеносных капилляров миокарда левого желудочка при ожоговой септикотоксемии, который свидетельствует о нарушении структуры клетки в виде внутриклеточного отека, деструкции мембранных органелл, редукции везикулярного трансэндотелиального транспорта и активации аутофагии.

3. Изменения ультраструктурной организации эндотелиоцитов кровеносных капилляров миокарда при ожоговой септикотоксемии имеют структурную гетерогенность, обусловленную различной выраженностью активации аутофагии и эндоцитоза и компенсаторными возможностями различных отделов миокарда левого желудочка сердца.

Степень достоверности

Использованные в работе методические приемы и способы статистической обработки соответствуют поставленным цели и задачам, что позволило получить репрезентативные результаты. Диссертация выполнена на достаточном по объему клинико-морфологическом материале с использованием сертифицированного

оборудования, современных высокоинформативных методов морфологического исследования (световая и поляризационная микроскопия, иммуногистохимическое и электронно-микроскопическое исследование, морфометрия) и системного анализа полученных результатов.

Апробация работы

Основные результаты работы были представлены на: 11-й Российской (итоговой) научно-практической конкурс-конференции с международным участием студентов и молодых ученых «Авиценна-2020» (Новосибирск, 2020); научно-практической конференции «Судебная медицина: вопросы, проблемы, экспертная практика» (Новосибирск, 2020); 8-й Международной научно-практической конференции по клинической лимфологии «Лимфа-2020» (Казань, 2020); 2-й Международной научно-практической конференции «Бородинские чтения» (Новосибирск, 2020); 5-й Международной морфологической научно-практической конкурс-конференции студентов и молодых ученых «Морфологические науки – фундаментальная основа медицины» (Новосибирск, 2020); 12-й Российской (итоговой) научно-практической конкурс-конференции с международным участием студентов и молодых ученых «Авиценна-2021» (Новосибирск, 2021); научно-практической конференции Межрегиональной общественной организации (ассоциации) «Судебные медики Сибири» (Горно-Алтайск, 2021).

Диссертационная работа апробирована на заседании проблемной комиссии «Морфологические основы компенсаторно-приспособительных реакций» ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Новосибирск, 2021).

Диссертация выполнена в соответствии с утвержденным направлением научно-исследовательской работы Новосибирского государственного медицинского университета по теме «Изучение закономерностей развития нормальных и патологических процессов в организме при действии факторов экзо- и эндогенной природы: межклеточные и межсистемные взаимодействия при

остром и хроническом воспалении, репаративной регенерации, онкогенезе, фиброзировании, дисплазии соединительной ткани; возможности диагностики, профилактики, лечения», номер государственной регистрации 121061500014-3.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты диссертационного исследования внедрены в учебный процесс кафедры патологической анатомии; кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии им. проф. М. Я. Субботина; кафедры судебной медицины ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии, судебной медицины с курсом медицинского права ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, а так же в экспертную практику судебно-гистологических отделений ГБУЗ НСО «Новосибирское областное клиническое бюро судебно-медицинской экспертизы» (г. Новосибирск) и БУЗОО «Бюро судебно-медицинской экспертизы» (г. Омск).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 12 научных работ, в том числе 4 статьи в научных журналах и изданиях, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, из них 1 статья в журналах, входящих в международные реферативные базы данных и систем цитирования (Scopus, Web of Science).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 146 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов полученных данных и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, списка иллюстративного материала. Список литературы представлен

303 источниками, из которых 201 – в зарубежных изданиях. Полученные результаты иллюстрированы 5 таблицами и 47 рисунками.

Личный вклад автора

Диссертационное исследование, статистическая обработка полученных результатов выполнены лично автором. Автор приносит благодарность доктору биологических наук, заведующему лабораторией ультраструктурных исследований НИИКЭЛ – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН» Н. П. Бгатовой за бесценный опыт совместной работы.

ГЛАВА 1 СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ОЖГОВОЙ СЕПТИКОТОКСЕМИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Ожоговая септикотоксемия на современном этапе

Ожоговая болезнь в стадии септикотоксемии рассматривается в качестве частного случая хирургического сепсиса, как модель синдрома системной воспалительной реакции, проявлениями которой на фоне выраженного иммунодефицитного состояния и активации фагоцитоза являются нарушения микроциркуляции, повышение сосудистой проницаемости, приводящее при прогрессирующем течении к полиорганной недостаточности, несмотря на активное хирургическое воздействие на область первичного очага инвазивной раневой инфекции [5; 185].

Ожоговая септикотоксемия является основной причиной летальности у лиц, получивших тяжелую термическую травму, у которых при появлении инфекционных осложнений развивается прогрессирующая полиорганная недостаточность [6; 157; 158; 170; 267]. Принято считать, что патогенез полиорганной недостаточности и клиническая картина при сепсисе являются универсальными для любого типа хирургического сепсиса, однако ожоговая септикотоксемия имеет свои особенности развития и клинико-патоморфологических проявлений [5].

Тяжелая ожоговая травма создает благоприятные условия для развития инфекционного процесса и его быстрой генерализации. К таким условиям большинство авторов относят: утрату кожного покрова, который является входными воротами для инфекции, с его защитными функциями на большой площади тела, часто сопутствующее термическое повреждение дыхательных путей, а так же дисбаланс систем, обеспечивающих гомеостаз [4; 50; 106; 166; 189; 219; 246; 262].

Следует отметить, что в результате перенесенного тяжело протекающего ожогового шока и выраженной токсемии в значительной степени страдает

иммунологическая реактивность организма, что обусловлено выраженной иммунодепрессией [181; 266; 194]. В этих условиях в инфицированных бактериальной флорой обширных ожоговых ранах развивается прогрессирующее гнойное воспаление, что обуславливает появление ожоговой септикотоксемии [176; 213; 225; 266].

По данным авторов, занимавшихся лечением ожоговой септикотоксемии, высокие показатели летальности при этой патологии связаны с определенными трудностями при проведении терапии у больных с ожоговым сепсисом [142; 205; 222]. Это обусловлено выраженной устойчивостью патогенной бактериальной флоры к различным группам антибактериальных препаратов на фоне иммунодефицитного состояния, при котором страдает как клеточный, так гуморальный иммунитет [114; 205; 229; 256].

Тяжесть клинико-патоморфологических проявлений при ожоговой септикотоксемии связана с высокой протеолитической активностью крови, активацией липолиза и гликогенолиза, что сопровождается распадом плазменных и тканевых белков [125; 176]. В результате прогрессирования при ожоговой септикотоксемии процессов катаболизма, обусловленных тяжелой метаболической интоксикацией в сочетании с гипоксией и выраженными микроциркуляторными расстройствами, очень быстро формируется полиорганная недостаточность [125; 172; 183; 284].

Как следует из представленных данных, развитие полиорганной недостаточности при ожоговой септикотоксемии является многофакторным процессом, важнейшую роль в котором играют микроциркуляторные расстройства и эндотелиальная дисфункция [127; 292]. При развитии полиорганной недостаточности в результате ожоговой септикотоксемии в первую очередь страдают следующие системы организма: сердечно-сосудистая, мочевыделительная, печеночная, свертывающая, метаболическая, а так же центральная нервная система [115; 148; 237; 276].

Проблема изучения сепсиса всегда вызывала много дискуссионных вопросов, которые возникают и на современном этапе [53]. В связи с этим до

конца 80-х годов прошлого века в данной литературе можно было встретить различные термины и определения сепсиса, такие как генерализованная инфекция, септикопиемия, синдром сепсиса и другие [49; 69; 80].

Согласованным решением по вопросам поиска единых подходов в терминологии, особенностях патогенеза, диагностики и принципов лечения сепсиса можно назвать согласительную конференцию, организованную в 1991 году под эгидой Американского колледжа пульмонологов и Общества специалистов по критической медицине. Итогом работы конференции стал достигнутый всеми ее участниками консенсус, получивший название «Сепсис-1» [142; 265].

Основным итогом консенсуса «Сепсис-1» явилось выделение основных диагностических критериев сепсиса: синдром системной воспалительной реакции, сепсис, тяжелый сепсис и септический шок, – которым соответствовали конкретные клинические критерии [142].

Несмотря на внедрение при лечении сепсиса новых методов мониторинга и подходов в осуществлении интенсивной терапии при развитии полиорганной недостаточности, возникали новые вопросы, требующие своего решения, что привело к формулированию в 2001 году новых положений по сепсису – Консенсус «Сепсис-2» [103]. Новые положения по сепсису были приняты на Международной конференции пяти авторитетных медицинских обществ (SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS), в которые вошли ведущие эксперты Северной Америки и Европы. Были приняты уточнения по диагностике сепсиса, включавшие большее количество диагностических критериев оценки, а так же новые методы лечения больных с сепсисом.

Рассматривая вопросы клинической диагностики ожогового сепсиса, Lever A. et al. [199] отмечают определенные трудности, что связано с предложенными различными авторами диагностическими критериями этой патологии. Постановка диагноза «септикотоксемия» у больных с ожоговой болезнью, а так же оценка тяжести состояния у конкретного пациента, в большинстве случаев осложняется отсутствием постоянных, в том числе

специфичных, критериев сепсиса. По мнению автора трудности своевременной диагностики ожоговой септикотоксемии связаны с особенностями механизмов взаимодействия микробного фактора и организма [199].

Занимаясь разработкой критериев ожогового сепсиса, эксперты Американской ожоговой ассоциации в 2007 году предложили использовать для клинической диагностики гипер- или гипотермию, тахикардию, тахипноэ, признаки энтеральной недостаточности, а также тромбоцитопению и гипергликемию [107]. Однако некоторые авторы, занимавшиеся проблемой ожоговой болезни, указывали на сложности использования указанных критериев, так как, по их мнению, больные с термоингаляционной травмой и обширными и глубокими ожогами находятся на искусственной вентиляции легких с седацией и миорелаксацией, поэтому установить, например, наличие тахипноэ далеко не всегда представляется возможным [133]. Об этом ранее высказывались Wolf S. E. et al. [155].

Французская ожоговая ассоциация в 2011 году предложила использовать диагностические критерии ожогового сепсиса с учетом площади ожогов и наличия термоингаляционной травмы [111]. При площади ожогов менее 20 % у пациентов без ингаляционной травмы или при площади поражения менее 15 % при наличии ожога дыхательных путей рекомендовалось использовать критерии, аналогичные критериям синдрома системной воспалительной реакции. Для пациентов с большей повреждаемой поверхностью тела предлагалось проводить диагностику ожогового сепсиса по наличию лихорадки или гипотермии, тахикардии, тахипноэ, увеличения количества лейкоцитов, а так же учитывать использование в лечении вазопрессоров [111].

Изучая возможность использования новых критериев сепсиса, Stoilova Y. D. et al. [182] указывали на тот факт, что лейкоцитоз в динамике развития ожоговой септикотоксемии может говорить о прогрессировании инфекционного процесса. Необходимость использования вазоактивных препаратов при артериальной гипотензии у ожоговых пациентов с септикотоксемией является специфическим признаком септического шока [279].

Рассматривая диагностические критерии сепсиса, ряд авторов указывали

на информативность оценки тромбоцитопении, которую предлагают считать одним из прогностических критериев летальности у больных с сепсисом [133; 165; 285].

Несмотря на активную разработку различных аспектов сепсиса, включая ожоговый сепсис, решение этой проблемы было далеко от оптимального решения, что было связано, по-прежнему, с высокими показателями летальности. Так по данным Drewry A. M. et al. [240] летальность больных с сепсисом в США составляла 30 %, при этом стоимость проводимого лечения достигала 39 % всех госпитальных расходов.

Определенные трудности лечения сепсиса были связаны с госпитальной инфекцией, резистентной к использованию даже резервных антибиотиков [186]. В связи с этим возникла необходимость дальнейшего изучения вопросов, связанных с особенностями патогенеза сепсиса для своевременной диагностики и использования новых подходов в лечении [231].

Следующим этапом, позволившим решить ряд спорных вопросов по проблеме сепсиса, явился «Третий Международный Консенсус по определению сепсиса и септического шока – Сепсис-3», который прошел в феврале 2016 года с участием экспертов по интенсивной терапии (Society Critical Care Medicine – SCCM и European Society Intensive Care Medicine – ESICM). Были опубликованы материалы, в которых принято решение отказаться от понимания сепсиса как синдрома системной воспалительной реакции на инфекцию [283; 297]. В данном документе было описано выделение трех новых клинических состояний, определяющих взаимоотношения инфекционного агента и макроорганизма: инфекция, сепсис, септический шок [147].

Согласно концепции «Сепсис-3», термин «сепсис» рассматривался, как полиорганная недостаточность, развивающаяся в результате нарушений регуляции иммунного ответа организма человека при его инфицировании [255; 283].

Согласно положениям консенсуса «Сепсис-3», так же было рекомендовано проводить оценку тяжести органной дисфункции с учетом шкалы SOFA (Sepsis-related (sequential) Organ Failure Assessment). Диагностика сепсиса,

согласно шкале SOFA, должна осуществляться при наличии двух и более баллов, а также при наличии самого септического очага [98].

«Сепсис-3» разработал критерии септического шока, к которым отнесли: артериальную гипотонию, проявляющуюся снижением среднего артериального давления менее 65 мм рт. ст и необходимостью введения вазопрессорных препаратов для его поддержания; повышение уровня лактата более 2 ммоль/л, несмотря на адекватную инфузионную терапию кристаллоидами в объеме 30 мл/кг [278; 283].

В России традиционная классификация сепсиса отличается от принятой за рубежом. Рассматривая клинико-морфологические проявления сепсиса, принято рассматривать две основные его формы – септицемию и септикопиемию. По мнению Мишнева О. Д. с соавторами [58] «предложенные Консенсусом «Сепсис-3» критерии диагностики сепсиса и продолжающиеся новые дискуссионные вопросы по этой проблеме подтверждают необходимость проведения дальнейших клинико-патологоанатомических и экспериментально-морфологических сопоставлений для достижения полного взаимопонимания по проблеме сепсиса между клиницистами и патологами».

Таким образом, на современном этапе многие вопросы, касающиеся особенностей патогенеза, клинической и патоморфологической диагностики, а также лечения сепсиса далеки от своего окончательного разрешения [53; 58; 81].

1.2 Гистологические и ультраструктурные особенности миокарда

Сердечную мышцу относят к поперечнополосатой мышечной ткани целомического типа, т. е. развившуюся из миоэпикардальной пластинки висцерального листка спланхнотома. Клетки этой пластинки размножаются путем митоза с последующей дифференцировкой и образованием миофибриллы [25; 64; 145; 252].

Кардиомиоциты, являющиеся структурной единицей миокарда, имеют поперечную исчерченность благодаря определенному, упорядоченному

расположению миофиламентов актин-миозиновой системы, которая обеспечивает возникновение произвольных ритмических сокращений. В одной сердечной клетке располагается до тысяч миофибрилл, которые состоят из компактно расположенных сократительных нитей – миофиламентов [144; 149].

Поперечная исчерченность мышечных клеток сердца детерминирована чередованием светлых и темных полос саркомеров – структурной единицей миофибриллы. Светлые полосы, получившие название изотропные – диски I, имеют одинарное лучепреломление в поляризованном свете и в фазово-контрастном микроскопе, длина их составляет 0,8 мкм. У Z-линий, являющихся границами саркомеров, начинаются тонкие (диаметром 5–7 нм) актиновые протофибриллы, которые, проходя через весь диск I, проникают в темную (анизотропную) полосу. Анизотропные диски – диски A, являются двукратно лучепреломленными, длиной около 1,5 мкм в расслабленных миофибриллах, в основном состоят из толстых миозиновых миофиламентов диаметром 10–25 нм [239; 105]. В расслабленном саркомере имеется H-зона или L-линия с нечеткими границами и заметно светлее диска A. Этот участок содержит и актиновые, и миозиновые филаменты. Темная M-линия, локализованная в центре H-зоны, образована соединениями толстых протофибрилл. Во время сокращения саркомера диск I и L-линия исчезают [35].

Кардиомиоциты представляют собой клетки неправильной цилиндрической формы, покрытые базальной мембраной, обычно – одноядерные, реже они могут содержать два ядра, расположенных вдоль центральной оси сердечного волокна [188]. Длина миоцитов в различных отделах сердца может варьироваться от 50 до 120 мкм, ширина в пределах 10–20 мкм [97; 83; 128].

Мембранный аппарат сердечной клетки представлен плазмолеммой и гликокаликсом. Базальная мембрана, покрывающая поверхность кардиомиоцита, осуществляет взаимодействие с межклеточным пространством, капиллярами и коллагеновыми волокнами, а также является внеклеточным депо Ca^{2+} . Гликокаликс состоит из комплекса гликолипидов, гликопротеинов и гликозаминогликанов [90]. Тонкая трехслойная мембрана представляет собой

каналы, обеспечивающие ионный транспорт, и рецепторы к некоторым химическим веществам, которые возбуждают миоциты [78; 180]. Внутренняя часть клеточной мембраны кардиомиоцитов формирует большое количество инвагинаций, которые образуют канальцы, ориентированные поперечно и продольно (Т- и L-система) [46; 99; 282].

В кардиомиоцитах имеется единый функциональный комплекс из митохондрий, которые выполняют помимо основной – энергетической – функции ряд других важных задач: регулируют выделение факторов, повышающих вероятность апоптоза, контролируют концентрацию кальция внутри клетки, участвуют в синтезе белков [85; 145]. Располагаются митохондрии в виде скоплений (кластеров) в межфибрилярном пространстве, в перинуклеарной зоне и под сарколеммой [19; 152].

В цитоплазме различают гранулярную и агранулярную эндоплазматическую сеть. Первая состоит из плоских мембранных цистерн с прикрепленными снаружи рибосомами. Зернистый эндоплазматический ретикулум синтезирует белки для компонентов клетки, а также для экзоцитоза. Гладкая эндоплазматическая сеть представляет собой систему мембранных трубочек, каналов и везикул, тесно взаимодействующих друг с другом. Она участвует в синтезе углеводов, липидов, стероидов и жирных кислот, накапливает ионы кальция, выполняет дезинтоксикационную функцию [60; 63; 215].

Сокращение мышцы происходит вследствие тесного взаимодействия миофиламентов миозина и актина. При втягивании тонких актиновые нитей в диски А из-за уменьшения изотропных полосок происходит укорочение саркомера. Длина саркомера в диастолу примерно составляет 3–3,5 мкм, в систолу – около 1,5 мкм [40; 145].

Мышечные волокна формируются из соединенных посредством контактов конец в конец кардиомиоцитов, которые плотно прилегают друг к другу [159]. В результате проведенных многочисленных гистологических исследований сердца хорошо прослеживается тенденция к формированию пучков (фасцикул) из сгруппированных мышечных волокон. Между мышечными элементами

миокарда располагается рыхлая волокнистая соединительная ткань, в которой сосредоточены интрамуральные сосуды, нервные волокна и элементы лимфатической системы [21; 227; 273; 198].

В литературе достаточно широко освещено строение сосудов микроциркуляторного русла [94; 92; 138; 290]. Микроциркуляторное русло, представляющее функциональную систему мелких сосудов, включает в себя артериолы, прекапилляры, капилляры, посткапилляры, венулы, артериовенулярные анастомозы и лимфатические капилляры [94; 290].

Артериолы, диаметром 50–100 мкм, являются мелкими артериальными сосудами мышечного типа. Стенка их состоит из трех слабо выраженных оболочек. Внутренняя оболочка представлена эндотелиоцитами, отростки которых проникают через перфорации в базальной мембране и внутренней эластической мембране, соединяясь с гладкими миоцитами средней оболочки. Это способствует транспортировке из крови к мышечным клеткам биологически активных веществ, в том числе гормонов и нейромедиаторов. Средняя оболочка сильно развита, миоциты лежат циркулярно, обычно в один слой, реже в два. Адвентиция очень тонкая, представлена рыхлой волокнистой неоформленной соединительной тканью, сливающейся с окружающей соединительной тканью. Функция артериол заключается в транспорте и перераспределении артериальной крови в микроциркуляторном русле, а также в регуляции артериального давления [23; 207; 290].

Сосуды диаметром 14–16 мкм, образующие сфинктеры в месте отхождения от артериолы, называются прекапилляры. Ритмичное сокращение сфинктеров, часть из которых открыта, а остальные находятся в резерве, наполняет кровью отдельные группы капилляров. В стенке прекапиллярных артериол отсутствуют эластические элементы, эндотелиоциты контактируют с одиночно расположенными гладкими мышечными клетками, появляются единичные перициты [23; 271].

Каждое мышечное волокно миокарда кровоснабжается своим капилляром, диаметром около 7 мкм. Внутренний слой гемокапилляра выстлан одним пластом

эндотелиоцитов, в участках расщепления базальной мембраны которых находятся перициты, лежащие дискретно и имеющие множественные щелевые соединения с эндотелиальными клетками. Наружный слой представлен адвентициальными клетками, тонкими коллагеновыми волокнами [23, 280; 290].

Капилляры осуществляют транспортную функцию путем избирательного обмена газов и веществ между кровью и другими тканями. Следующей важной функцией является продукция клетками сосудистого эндотелия физиологически активных веществ, в том числе эндотелина и оксида азота [249; 260]. Последний регулирует сосудистый тонус, вызывая расслабление миоцитов с последующим сосудорасширяющим действием, а эндотелин увеличивает сосудистую проницаемость и суживает сосуды, таким образом происходит обеспечение миокарда необходимым объемом крови [14; 18; 26; 141; 132]. Кроме того, на адгезию и агрегацию тромбоцитов, пролиферацию клеток и тромбообразование оказывают влияние простациклин и антитромбин III, выделяемые эндотелием микрососудов. В случае повреждения стенки сосуда выделение этих веществ снижается или полностью прекращается [12; 23; 42; 190; 258].

Главное отличие посткапиллярных венул, диаметр которых 8–30 мкм, от гемокапилляров – большее количество перицитов. Стенки собирательных венул содержат гладкие миоциты и более четко выраженную адвентицию, диаметр их составляет 30–50 мкм [23; 196].

Таким образом, кардиомиоциты представляют собой высокодифференцированный объединенный в единую электрическую сеть функциональный синцитий. Вследствие чего возбуждение, появившееся в одной мышечной клетке, быстро передается на соседние миоциты, охватывая весь миокард. К тому же кардиомиоциты участвуют в образовании и выделении биологически активных веществ. Процесс микроциркуляции основан на взаимодействии различных гистологических структур, участвующих в регуляции взаимоотношения крови и лимфы с тканевыми структурами клеток [44; 94; 290].

1.3. Патоморфологические изменения миокарда при сепсисе и ожоговой септикотоксемии

Основными клинико-анатомическими формами сепсиса, принятыми в РФ, в настоящее время являются септицемия, представляющая собой сепсис без наличия метастатических очагов, и септикопиемия – сепсис с гнойными метастатическими очагами, а так же инфекционный эндокардит [58]. В данных зарубежных авторов понятие «септицемия» активно используется наряду с термином «сепсис», однако в процессе подготовки нового издания МКБ большинство экспертов ВОЗ отдают предпочтение термину «сепсис» [179].

Летальность при сепсисе, в том числе при ожоговой септикотоксемии, связана с развитием полиорганной недостаточности, при этом сердце, по мнению большинства авторов, занимающихся изучением этого вопроса, страдает в большей степени [264].

Причиной поражения миокарда при сепсисе является многофакторное патогенное гипоксическое и токсическое воздействие. Существенное альтеративное воздействие на сердце оказывает системная воспалительная реакция, сопровождающаяся активацией эндотелиоцитов под влиянием цитокинов (IL-1, IL-6, IL-8, IFN, TNF- α) и протеаз, а так же вазоактивных веществ (брадикинина, гистамина, эндотелина-1 и факторов комплемента), последовательно развивается, сначала краевое стояние, затем адгезия и миграция лейкоцитов. Это становится возможным при активном влиянии селектинов, интегринов и иммуноглобулинов ICAM-1 и VCAM-1 [29; 288; 289].

Клинически дисфункциональные изменения сердца при сепсисе чаще проявляются снижением сократительной недостаточности миокарда левого и правого желудочка. При этом отмечается снижение показателя фракции выброса левым желудочком, который может достигать менее 40–45 %, а в терминальном периоде менее 30 %. По мнению авторов, дисфункциональные изменения сердца обусловлены поражением миокарда, связанным с образованием острых очаговых повреждений [59].

По данным литературы при проведении аутопсии важным для корректной оценки клинико-патоморфологических проявлений сепсиса является предварительный анализ данных медицинской карты стационарного больного. При анализе данных медицинских документов часто выявляют клинические проявления кардиальной дисфункции. Имеющий большой опыт аутопсий при сепсисе с летальным исходом автор рекомендует использовать выявленные в медицинских документах данные при изложении клинико-патологоанатомического эпикриза [115].

При макроскопическом исследовании сердца на аутопсии выявляемые морфологические изменения бывают представлены незначительно выраженной дилатацией его полостей, при этом отмечается неравномерно выраженное кровенаполнение миокарда, обусловленное острыми расстройствами кровообращения. Нередко можно наблюдать субэндокардиальные кровоизлияния в области выносящего тракта левого желудочка по типу встречающихся при острой или массивной кровопотере. Наблюдаются очаговые субэпикардиальные кровоизлияния [115].

Рассматривая органопатологию при сепсисе, так же отмечали более частое поражение со стороны сердечно-сосудистой системы [203]. При аутопсионном исследовании сердца авторы указывают на дилатацию органа с расширением полостей не только левого, но и правого желудочка. При этом расширение полостей правого желудочка авторы наблюдали даже чаще, чем левого. С учетом изложенного, следует отметить важность развития правожелудочковой недостаточности при сепсисе, что необходимо учитывать при трактовке танатогенеза.

Hotchkiss R. S. et al. [264] указывают на тот факт, что при сепсисе поражаются оба желудочка. Это, по мнению авторов, принципиально отличает дисфункцию миокарда, сопровождающуюся снижением сократительной способности желудочков, от патологии органа ишемического генеза в результате поражений венечных артерий [264].

При микроскопии миокарда в случаях сепсиса выявляли ишемические повреждения кардиомиоцитов, которые встречались более чем в 30 % случаев

[203]. Авторы уточняют, что ишемия миокарда при сепсисе не связана с окклюзионным процессом в венечных артериях органа.

При микроскопии миокарда в случаях сепсиса были описаны дистрофические изменения кардиомиоцитов различной степени выраженности в виде жировой или белковой дистрофии миокарда, которые носят мозаичный характер [87; 58]. При развитии сепсиса с летальным исходом нередко наблюдают некроз кардиомиоцитов [2; 95].

Ряд авторов пишут о том, что при иммуногистохимическом исследовании в случаях сепсиса было выявлено снижение экспрессии актина и миозина в сочетании с выраженным липофусцинозом. Подобный характер изменений миокарда при клинико-патоморфологическом сопоставлении можно рассматривать, как структурный эквивалент кардиальной дисфункции за счет снижения его сократительной способности [152; 179].

Развитие тяжелой органной дисфункции сердца связано не только с очаговыми некробиотическими и некротическими изменениями кардиомиоцитов [283]. Авторы отмечают важную роль в снижении сократительной способности миокарда при тяжелом сепсисе формирование распространенных дистрофических изменений кардиомиоцитов.

Schmittinger C. A. et al. [175] провели сравнительную оценку частоты развития различных патоморфологических изменений миокарда при сепсисе. Согласно данным, полученным авторами, чаще встречаются контрактурные изменения и миоцитоллизис кардиомиоцитов, которые наблюдали более чем в 95 % случаев. Достаточно частым морфологическим проявлением при сепсисе явилось обнаружение выраженного отека стромы, формирование стромального кардиосклероза. Наряду с указанными изменениями авторы отмечали при сепсисе очаговые кровоизлияния и признаки миокардита. Следует отметить информативность использования в случаях миокардита иммуногистохимического исследования с маркером CD68, которое позволило авторам в 15 раз эффективнее выявлять макрофаги, локализующиеся в строме миокарда, преимущественно периваскулярной локализации [175].

Развитие дистрофических изменений миокарда при сепсисе связано с выраженными микроциркуляторными расстройствами, которые приводят к образованию множественных контрактурных повреждений, миоцитолизиса и глыбчатого распада кардиомиоцитов [58]. Представленные данные согласуются со сведениями, приведенными в литературе авторами, занимающимися изучением патологии сердца при сепсисе [98; 175; 177; 242; 244; 261].

Многие авторы, занимавшиеся изучением патологии миокарда при сепсисе, так же указывают на выраженность микроциркуляторных изменений, связанных с поражением эндотелия, включая формирование васкулитов [28; 29; 59; 275].

Эндотелиоциты кровеносных капилляров миокарда являются связующим звеном между тканью и кровью, способны активироваться под влиянием цитокинов, а клетки эндотелия реагируют на изменения уровня медиаторов воспаления, как в кровеносном русле, так и за его пределами [11; 82]. Циркулирующие лейкоциты с помощью молекул адгезии прикрепляются к эндотелиальным клеткам и проникают сквозь сосудистую стенку в межклеточную ткань [241]. Повышенное количество цитокинов в крови считается одним из критериев синдрома системного воспалительного ответа [82].

Расстройства микроциркуляции миокарда при сепсисе представлены эритроцитарными стазами, сладж-феноменом, формированием фибриновых микротромбов [13; 58; 68]. При этом авторы указывают на раннее развитие поражений сосудистой стенки в виде мукоидного набухания и фибриноидного некроза. В этих случаях значительно возрастает частота развития тромбозов.

К характерным патоморфологическим изменениям при исследовании миокарда в случаях развития сепсиса относят краевое стояние лейкоцитов в просвете сосудов, миграцию за пределы сосудистого русла, образование лейкоцитарных стазов и формирование тромбов. Авторы отмечают, что при развитии васкулита наблюдается повышение проницаемости стенок сосудов и появление диапедезных и периваскулярных кровоизлияний [87].

Причиной поражения сосудов микроциркуляторного русла миокарда при сепсисе является развитие синдрома системной воспалительной реакции [139].

Именно активация фагоцитоза приводит к поражению эндотелия сосудов микроциркуляторного русла нейтрофилами и макрофагами [13; 43; 241].

Ряд авторов рассматривают лейкоцитарные стазы в рамках синдрома системной воспалительной реакции [13]. По мнению других отечественных авторов лейкостазы относятся к характерным гистологическим признакам сепсиса [59].

В литературных источниках встречаются работы по морфологическому исследованию миокарда при ожоговой септикотоксемии, выполненные как на аутопсийном материале, так и в эксперименте на лабораторных животных [73; 74; 75].

Пинчук В. М с соавторами [73] проводили моделирование, воздействуя термическим фактором на белых крыс. Было установлено, что ожоговый сепсис вызывает атрофические и дистрофические изменения мышечных клеток, кроме того развивается очаговый или диффузный миокардит с бактериальными эмболами.

При оценке морфологии миокарда при ожоговой септикотоксемии следует учитывать тот факт, что происходит наслаивание на патоморфологические изменения, возникшие в период ожогового шока. Авторами описаны ультраструктурные изменения кардиомиоцитов в виде разрушения мембран органелл, фрагментацией миофибрилл, гиперплазией и гипертрофией митохондрий [74].

Рекомендуют при патоморфологической оценке изменений миокарда при сепсисе использовать, наряду с иммуногистохимическими исследованиями, возможности других современных методов исследования, включая электронную микроскопию [129]. Это позволяет в значительной степени расширить информативность морфологической оценки выявленных изменений миокарда, имеющих существенное значение при сепсисе. При этом уточняется необходимость соблюдения основных требований по забору и фиксации морфологического материала в случаях выполнения ранних аутопсий для получения корректных результатов при проведении исследования на тканевом и клеточном уровнях.

Таким образом, согласно проведенному анализу данных литературы, можно заключить, что на современном этапе изучения сепсиса морфологические работы, посвященные исследованию сердца с использованием аутопсийного материала, немногочисленны [259]. Основу выполненных за последние десятилетия исследований составляют работы, посвященные изучению патоморфологических изменений сердца при моделировании сепсиса в эксперименте, в которых освещаются преимущественно патофизиологические и молекулярные аспекты этой патологии [259].

Учитывая важность развивающихся при сепсисе микроциркуляторных расстройств, сопровождающихся органной дисфункцией сердца, целесообразно проведение комплексных морфологических исследований с использованием аутопсийного материала и изучение кровеносных капилляров миокарда с применением иммуногистохимических методов, а также – электронно-микроскопического исследования.

1.4 Ультраструктура эндотелия кровеносных капилляров

Эндотелиоциты, выстилающие внутреннюю поверхность кровеносных сосудов, представляют собой полигональные уплощенные клетки с неровными краями, содержащие, как правило, одно ядро. Длина клетки 20–150 мкм, ширина в перинуклеарной области 3–5 мкм, на периферии 0,1–0,4 мкм [44; 200; 296].

В эндотелиальной клетке различают три поверхности: люминальную, аблюминальную и контактную. Ядра эндотелиоцитов овальные с множественными глубокими и мелкими инвагинациями ядерной мембраны. В перинуклеарном пространстве цитоплазмы находятся органеллы, выполняющие пластинчатые и энергетические функции, такие как митохондрии, комплекс Гольджи, многочисленные рибосомы и полисомы, а также гладкий и гранулярный эндоплазматический ретикулум [296]. Округлой или овальной формы митохондрии обладают гомогенным матриксом с умеренной электронной плотностью и короткими кристами, размеры рибосом 0,2–0,6 мкм. Пластический

цитоплазматический комплекс Гольджи расположен ближе к люминальной поверхности, представлен плоскими полостями, ориентированными гладкими мембранами, окруженными немногочисленными крупными электронно-прозрачными вакуолями, первичными и вторичными лизосомами, а также включениями липидов. Цистерны гранулярного эндоплазматического ретикулума усеяны рибосомами [44, 200].

Специфическим элементом ультраструктурной организации эндотелиоцитов являются тельца Вейбеля-Паладе, длиной 2–3 мкм и диаметром 0,15 мкм [298]. Тельца окружены клеточной мембраной, в матриксе содержат микротрубочки. Чаще всего эти органеллы расположены в перинуклеарной области, как и большинство органелл эндотелиоцитов, но их можно встретить вблизи трансэндотелиальных каналов или межклеточных контактов. Эндотелиальные тельца Вейбеля-Паладе содержат большое количество биологически активных веществ, влияющих на ангиогенез, среди них основными являются гистамин и гепарин [71; 211].

В состав плазмолеммы эндотелиоцитов входит гликокаликс, выполняющий рецепторную и барьерную функцию, а также поддерживающий гемостаз [32; 247; 296]. Полисахаридные комплексы обеспечивают селективную адсорбцию макро- и микромолекул и транспорт их с помощью ферментов-переносчиков внутрь клетки [24; 192; 247].

Цитоплазма эндотелиальных клеток в большом количестве содержит микропиноцитозные кавеолы (везикулы) диаметром около 60–70 нм, которые впервые описал Palade G. E. в 1953 году [234]. Согласно автору при трансмиссионном электронно-микроскопическом исследовании везикулы представляют собой мембранные округлые или овальные тельца с гомогенным электронно-прозрачным содержимым диаметром 50–70 нм. Плазмалеммальные пузырьки могут располагаться свободно в цитоплазме эндотелиальных клеток, чаще всего прикреплены или локализованы у цитолеммы эндотелиоцита [27; 55; 94; 214; 235; 270].

Функции везикул эндотелиоцитов капилляров миокарда включают

эндоцитоз, трансцитоз, ремоделирование внеклеточного матрикса, миграцию клеток, передачу сигналов, липидный обмен и регенерацию [84; 272]. Фенестры, участвующие в трофических и метаболических процессах из крови в тканевую среду и в обратном направлении, представляют собой каналы в истонченных участках эндотелиоцитов, закрытые однослойными диафрагмами, соединяющие периэндотелиальное пространство с просветом сосуда, диаметр пор 30–80 нм [20; 48; 257].

Транспортные структуры соединяются между собой, образуя округлые вакуоли с гомогенным электронно-прозрачным содержимым и с последующим формированием эндотелиальных пузырей. Ряд авторов связывает изменения в виде формирования вакуолей и пузырей в большом количестве с влиянием различных патогенных агентов [33; 56; 84; 212; 291]. Активация биологически активными веществами, повышающими проницаемость клеточных мембран, инициирует процесс удаления из эндотелиальных клеток избыточного количества жидкости с растворенными веществами [92; 169].

За счет мембран кавеол площадь плазматической оболочки эндотелиальной клетки капилляра может увеличиться в 1,5–2 раза, что возможно связано с использованием такого мощного депо плазмалеммы при дилатации сосуда [34; 195].

На люминальной поверхности эндотелиоцитов могут наблюдаться мелкие цитоплазматические выступы – микроворсинки, длиной от 90 нм до 1 мкм и шириной от 50 до 100 нм. Данные образования значительно увеличивают общую площадь люминальной поверхности эндотелия, обеспечивая высокую активность переноса различных веществ через клетку. Кроме того микроворсинки служат для выделения различных метаболитов, и есть предположения, что изменяют скорость течения крови [94].

На различные патологические процессы, протекающие в организме, и в нормальных условиях фрагменты клеточных выростов подвергаются деструкции, сдуванию в просвет капилляра и полному разрушению в ходе

протеолиза. Это проявление, названное клазматозом, протекает интенсивнее при заболеваниях [17; 36; 92; 94; 110; 174].

Эндотелиоциты соединяются между собой различными видами контактов: простыми, плотными, щелевыми контактами (нексус), контактами в виде «замка». Межклеточные контакты позволяют обеспечить не только механическую интеграцию клеток и их обменные взаимодействия, рост и дифференцировку эндотелиальных клеток, но и возможность изменения формы и размеров просвета капилляров [86; 88; 123; 270].

Наиболее распространенным типом соединения эндотелиальных клеток являются плотные контакты в виде замыкательных зон. Плазмолеммы соседних эндотелиоцитов в месте контакта утолщаются, становятся осмиофильными, образуя единую структуру [102; 202]. При простом и щелевом контакте, шириной около 15 нм и 3 нм соответственно, межклеточные пространства прямые или дугообразно изогнутые. Соединение в виде «замка» между соседними эндотелиоцитами представляет собой извилистый межклеточный контакт, благодаря сложным изгибам которого усиливается соединение эндотелиоцитов [67; 96: 131].

Ионы кальция, увеличивая плотность межклеточного вещества с формированием кальциевых мостиков, соединяются с мембранными структурами близлежащих клеток, играя тем самым важную роль в адгезии клеток. Также кальций уменьшает взаимное электростатическое отталкивание клеток из-за снижения поверхностного отрицательного заряда [31; 119; 270].

Базальная мембрана относится к неклеточному компоненту, который окружает эндотелиальную трубку кровеносного капилляра. Толщина мембраны около 20–150 нм, внутри располагаются перициты [16; 42; 294]. Мембрана эндотелиоцитов состоит из гетерогенных биологических полимерных соединений, среди которых важную роль играет сеть разнонаправленных миофибрилл, обеспечивающих фиксацию эндотелиальных клеток к базальной мембране [8; 45; 295].

Растяжимость базальной мембраны эндотелиоцитов способствует увеличению

диаметра просвета капилляра. Также базальная мембрана совместно с цитоплазмой эндотелиальных клеток играет важную роль как структурно-функциональная составляющая полупроницаемого барьера в поддержании тканевого гемостаза и регуляции трансапиллярного обмена [41, 101; 232].

Являясь пограничным избирательным фильтром в гематоцеллюлярном барьере, при различных заболеваниях базальная мембрана эндотелиоцитов подвергается выраженным морфологическим и биохимическим изменениям [30; 66; 193].

Как следует из представленных данных эндотелиоциты кровеносных капилляров миокарда являются сложной системой, играющей важную роль в транспорте энергетических и пластических материалов из крови в миокард, кроме этого – обеспечивают динамическое постоянство внутренней среды организма путем регулирования внутриклеточных процессов селективно функционирующих клеток органа.

1.5 Иммуногистохимическое исследование белков-маркеров кровеносных сосудов

В настоящее время современные методы иммуногистохимического исследования дают возможность достоверно точно определять структурные компоненты миокарда, благодаря иммунологической реакции «антиген – антитело». Наряду с общепринятыми микроскопическими исследованиями, иммуногистохимия помогает расширить понимание процессов альтерации, деструкции, компенсаторно-приспособительных реакций, а также процессов репарации [15; 70].

В качестве антигенов могут быть белки, липополисахариды, нуклеиновые кислоты, бактерии, вирусы и другие соединения, предоставляющие возможность установления патологических изменений на молекулярном уровне, которые возникают при различных повреждениях и заболеваниях [10; 54; 72].

Для выявления сосудов применяется иммуногистохимическое окрашивание с помощью специфических белков-маркеров эндотелиальных клеток, таких как

CD31, CD34. Эти гликопротеины широко используются для оценки состояния ангиогенеза в различных предопухолевых процессах и опухолях [9; 76; 89; 100; 134; 153; 245; 248].

Белок-маркер CD31 принадлежит к молекулам адгезии семейства иммуноглобулинов, он является основным белком межклеточных контактов эндотелиальных клеток, представлен на циркулирующих тромбоцитах и гранулоцитах [108]. По данным литературы эндотелиальная молекула адгезии тромбоцитов CD31, известная также как PECAM-I, является наиболее чувствительным белком, экспрессирующим большее количество сосудов, чем остальные эндотелиальные маркеры [154]. Однако следует уточнить, что специфичность антител к CD31 не абсолютная ввиду возможной положительной реакции с плазматическими клетками [10; 37; 93; 121; 300].

Белок-маркер кровеносных сосудов CD31 отвечает за трансмембранную передачу сигнала при межклеточном взаимодействии, что позволяет использовать этот белок в качестве маркера эндотелиальной дисфункции [197; 301]. По выраженности экспрессии маркера CD31 судят о выраженности эндотелиальной дисфункции, о процессах апоптоза, гиперкоагуляции и тромбоза [201; 221]. Проведёнными исследованиями было показано, что CD31 вовлечен в опухолевый ангиогенез и может быть информативным маркером при диагностике в онкоморфологии [286].

Чувствительность эндотелиального маркера CD31 может быть сопоставима с чувствительностью гликозилированной трансмембранной молекулы адгезии клеток CD34. Белок выявляется в гемопоэтических клетках-предшественниках, эндотелиальных клетках сосудов, субпопуляции фибробластоподобных клеток в пределах соединительной ткани [116; 130; 168; 268].

Белок-маркер CD34 представляет собой каркас для присоединения гликанов, способствующих прикреплению стволовых клеток к лектинам, продуцируемым стромальными клетками или другими компонентами костного мозга [185; 226]. При этом он является посредником связывания стволовых клеток с внеклеточным матриксом костного мозга или, напрямую, со стромальными клетками [122]. Необходимо добавить, что эндотелиальный маркер CD31

и эндотелиальный маркер CD34 окрашивают не только покоящийся эндотелий, но и пролиферирующий [1].

Следует отметить исследования, посвящённые изучению ангиогенеза как механизма формирования элементов кровеносного русла в тканях и органах из ранее существующих сосудов, благодаря миграции и пролиферации эндотелиоцитов [51; 38; 120; 151; 173; 178]. При активации эндотелиальных клеток происходит выделение протеаз с последующим разрушением базальной мембраны; мигрирующие в интерстициальное пространство эндотелиоциты начинают пролиферативную активность; формируются новообразованные незрелые петли капилляров сначала с первичной стенкой сосуда, затем с полноценной сосудистой стенкой за счет присоединения гладкомышечных клеток и перицитов [22; 38; 47; 164].

Важными механизмами регуляции неоваскуляризации следует считать высвобождение проангиогенных факторов эндотелиоцитами, тучными клетками, макрофагами, фибробластами, лимфоцитами и другими типами клеток [22; 38; 57; 161]. Несомненно, в физиологических условиях процесс ангиогенеза удерживается в балансе, благодаря стимуляторам образования новых кровеносных сосудов и его ингибиторам [38; 79; 160].

Проведённый литературный анализ показал, что степень выраженности альтерации в диагностическом аспекте позволит научно обосновать процессы, возникающие в клетках и тканях в случаях их повреждения, в том числе при термической травме, при использовании иммуногистохимического окрашивания с применением определенных маркеров.

1.6 Современное представление об аутофагии

Аутофагией принято считать процесс внутриклеточной деградации цитоплазматических компонентов, который участвует в поддержании клеточного гомеостаза, выживаемости и развития организма [303]. За открытие механизмов аутофагии Y. Ohsumi была присуждена Нобелевская премия в области физиологии и медицины [230].

Выделяют три типа аутофагии: макроаутофагия, микроаутофагия и шаперон-опосредованная аутофагия [236]. При микроаутофагии поглощаемый груз попадает путем инвагинации мембраны в лизосому. В шаперон-опосредованной аутофагии может участвовать специфичный материал, содержащий определенную аминокислотную последовательность (KFERQ motif), которая распознается белком-шапероном HSPA8, последний доставляет предназначенный для деградации груз в лизосому [137; 236].

При макроаутофагии первоначально субстрат, предназначенный для деградации, ограничивается мембраной (фагофором), изолирующая мембрана расширяется и удлиняется, после чего материал секвестрирует с образованием аутофагосомы – двумембранной структуры с узкой электронно-прозрачной щелью между ними. Аутофагосома сливается с лизосомой, в результате чего образуется аутолизосома, в которой под действием лизосомальных ферментов груз деградирует [204; 302].

В зависимости от типа деградируемого груза аутофагия может быть селективной (митофагия, липофагия, пексофагия, ретикулофагия) и неселективной [124].

В макроаутофагии (далее – аутофагия) выделяют несколько этапов: инициация и образование фагофора, секвестрация материала, созревание аутофагосомы, слияние с лизосомой, деградация груза в лизосомах, доставка переработанного материала обратно в цитоплазму [277].

Процесс аутофагии активируется в ответ на различные стрессовые факторы, включая недостаточность питательных веществ и изменения в клеточном окружении [277]. При изменениях в поступлении нутриентов запускается сборка комплекса инициации аутофагии, который образует изолирующую мембрану в месте формирования фагофора [217]. Этот процесс происходит рядом с субдоменами эндоплазматической сети, называемые омегасомами [293].

До конца процессы замыкания фагофора и созревания аутофагосом в настоящее время недостаточно изучены [251]. Есть предположения, что разделение внутренней и наружной мембран аутофагосом зависит от систем

конъюгации Atg12–Atg5 и LC3–PE, которая способствует распаду внутренней мембраны аутофагосомы при слиянии с лизосомой [191].

Аутофагосомы могут сливаться, как с поздними эндосомами, образуя амфисомы, так и с лизосомами, приводящими к образованию аутолизосом, в которых происходит разрушение секвестрированного материала [224; 251]. После завершения образования в цитоплазме аутофагосом, происходит их транспортировка в перинуклеарную область с помощью микротрубочек, где локализуются поздние эндосомы и лизосомы [218].

Аутофагия играет важную роль для поддержания клеточного гомеостаза и нормального функционирования клетки, так как является механизмом внутриклеточной системы распада органелл, фрагментов цитоплазмы, белков и макромолекул. Удаление накопленных поврежденных белков и органелл, таких как митохондрии, способствует улучшению функционирования клетки, увеличивает продолжительность жизни клетки, препятствует апоптозу [112; 136; 187; 253; 263].

Аутофагия активно участвует в процессах воспаления и иммунитета, включая контроль провоспалительного ответа, играет определенную роль в регуляции развития иммунной системы и участвует в презентации антигена [162; 228].

Сердечно-сосудистые заболевания и воспаление характеризуются повышенным клеточным и плазменным окислительным стрессом, которые сопровождаются повышением уровня активных форм кислорода и азота [233]. Имеются данные, что липопротеины плазмы подвержены окислительному повреждению из-за высокого содержания липидов; липопротеины низкой плотности оказывают влияние на формирование и прогрессирование атеросклеротического поражения артерий, что приводит к развитию различных форм ишемической болезни сердца и цереброваскулярной патологии. Окислительный стресс способствует накоплению липидов в субэндотелиальном пространстве [210]. Известно, что поглощение липидов эндотелиоцитами происходит при рецептор-опосредованном эндоцитозе [104; 135] и эндотелиальная дисфункция предшествует атерогенезу [243].

Таким образом, аутофагия является высоко консервативным биологическим процессом, связанным с образованием мембранных внутриклеточных везикул, последующим перемещением в лизосомы различных белков, органелл и патогенных микроорганизмов для удаления или рециркуляции материала.

Заключение. На основании проведенного анализа данных литературы можно сделать заключение о том, что работы по ожоговой септикотоксемии выполнены преимущественно клиницистами, при этом в них отсутствуют современные данные об изменениях структуры эндотелиоцитов кровеносных капилляров миокарда, лежащих в основе эндотелиальной дисфункции и выраженных микроциркуляторных расстройств, которые следует рассматривать, как один из существенных механизмов формирования сердечной недостаточности при ожоговой септикотоксемии с развитием летальных исходов. В связи с этим представляется перспективным изучение патоморфологических, иммуногистохимических и ультраструктурных изменений эндотелия кровеносных капилляров миокарда при ожоговой септикотоксемии, которые позволят расширить понимание особенностей развития сердечной недостаточности для снижения летальности при этой патологии.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Объекты исследования

При выполнении исследования на первом этапе проводился анализ данных 94 заключений эксперта и медицинских карт стационарного больного пациентов, находившихся на лечении в Новосибирском областном ожоговом центре ГБУЗ НСО «Новосибирская областная клиническая больница» с заключительным клиническим диагнозом «Ожоговая болезнь, стадия септикотоксемия», за 5-летний период, с 2016 по 2020 гг.

Смерть от ожоговой болезни в результате термической травмы является насильственной, то есть наступившей от действия факторов внешней среды. Трупы лиц, умерших насильственной смертью, подлежат обязательному судебно-медицинскому исследованию для установления причины ее наступления, на основании ст. 196 УПК РФ «Обязательное назначение судебной экспертизы».

На основании ст. 10 «Объекты исследований» Федерального закона от 31 мая 2001 г. № 73-ФЗ «О государственной судебно-экспертной деятельности в Российской Федерации» (с изменениями от 30 декабря 2001 г.), в которой говорится, что «объектами исследований являются вещественные доказательства, документы ... а также материалы дела, по которому производится судебная экспертиза...», осуществлялось знакомство с медицинской документацией, доставленной с трупами из лечебно-профилактических учреждений.

Основу работы составил материал судебно-медицинских исследований трупов и судебно-гистологических исследований, проведенных в танатологическом отделе и судебно-гистологической лаборатории ГБУЗ НСО «Новосибирское областное клиническое бюро судебно-медицинской экспертизы». Исследование было рассмотрено и одобрено на заседании локального этического комитета ГБУЗ НСО «Новосибирское областное клиническое бюро судебно-медицинской экспертизы» (протокол № 2 от 24.11.21г.).

Исследование трупов и забор материала производились на основании Приказа Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 12 мая 2010 г. № 346н «Об утверждении Порядка организации и производства судебно-медицинских экспертиз в государственных судебно-экспертных учреждениях Российской Федерации», в частности ст. 38 «Экспертиза трупа может быть начата лишь после появления ранних трупных изменений...»; ст. 72.1 «... в обязательном порядке производится взятие объектов трупа и его частей и направление их для судебно-гистологической экспертизы в случаях наступления смерти в организациях здравоохранения»; ст. 49 «...для проведения лабораторных и (или) инструментальных экспертных исследований из трупа могут быть взяты какие-либо его части, внутренние органы и ткани...»; ст. 50 «...перечень и количество биологических объектов, виды инструментальных и (или) лабораторных исследований определяет эксперт...».

Условия и порядок изъятия биологических объектов (органов, тканей) как у доноров, так и у трупов определены в законе РФ «О трансплантации органов и (или) тканей человека» (1992), который опирается на основные достижения современной науки. Важным моментом при изъятии органов или тканей у трупа является положение о презумпции согласия на их забор. В Законе (ст. 8.) указывается: «Изъятие органов и (или) тканей у трупа не допускается, если учреждение здравоохранения на момент изъятия поставлено в известность о том, что при жизни данное лицо, либо его близкие родственники или законный представитель заявили о своем несогласии на изъятие его органов и (или) тканей после смерти для трансплантации реципиенту».

При проведении работы с трупным материалом соблюдались требования и условия, изложенные в Федеральном законе «О погребении и похоронном деле» с изменениями от 28 июля 2012 г., в частности, ст. 5 «Волеизъявление лица о достойном отношении к его телу после смерти...». Кроме того, были соблюдены требования и условия, изложенные в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2000).

Для проведения световой, поляризационной микроскопии, а также

иммуногистохимического и трансмиссионного электронно-микроскопического исследований были использованы фрагменты миокарда из области передней, задней и боковой стенок левого желудочка сердца, полученных от умерших с тяжелой ожоговой травмой. Биологический аутопсийный материал для трансмиссионного электронно-микроскопического исследования был забран при проведении ранней аутопсии через 2 часа после констатации биологической смерти.

Все исследования были рассмотрены и одобрены на заседании Комитета по этике ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» (протокол № 138 от 21.10.2021 г.).

2.2 Дизайн исследования

Среди умерших от ожоговой септикотоксемии за 2016–2020 годы преобладали пострадавшие молодого возраста (согласно классификации ВОЗ лица с 18 до 44 лет), они составили 33 % исследуемых. На втором и третьем местах – умершие среднего (25,5 %) и старческого (20,2 %) возрастов. Пожилые люди в возрасте 60–74 лет умерли от ожоговой септикотоксемии в 16 случаях, что составило 7 %. В 4 случаях пострадавшими были дети (Таблица 1). Средний возраст пострадавших с ожоговой септикотоксემией составил $(50,3 \pm 20)$ лет. Количество мужчин превышало количество женщин на 3 случая.

Основной причиной получения термических ожогов в наших наблюдениях был контакт с пламенем (76,6 %). В результате контакта с горячими жидкостями или паром ожоги образовались в 17 % случаев. У пяти пострадавших возникли ожоги при соприкосновении с горячими предметами, в одном случае была электротравма с ожогами пламенем вольтовой дуги.

В 63 случаях площадь ожогов различной степени составляла свыше 30 %, 21 случай – с площадью от 10 до 20 %. По 4 случая умерших от ожоговой септикотоксемии с площадью поражения от 5 до 10 % и от 20 до 30 %. В остальных случаях наблюдалась незначительная площадь ожогов, до 5 %.

Таблица 1 – Структура исследованных случаев по возрасту

Возраст (лет)	Количество случаев	
	Абсолютные (n)	Относительные (%)
До 18	4	4,3
18–44	31	33
45–59	24	25,5
60–74	16	17
75–90	19	20,2
Итого	94	100

Площадь поражения ожогами медиально составила $(43,3 \pm 22,9) \%$.

При анализе данных медицинских карт стационарных больных рассчитывали среднее артериальное давление (АД_{ср}), лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) и лимфоцитарный индекс (ЛИ).

Среднее АД высчитывали по формуле (1):

$$\text{АД}_{\text{ср}} = (2 \times (\text{ДАД}) + \text{САД}) / 3 \quad (1)$$

Нормальные значения среднего артериального давления составляют 70–110 мм рт. ст.

Лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) представляет собой соотношение уровня клеток, количество которых повышается при воспалительных процессах (нейтрофильные лейкоциты – миелоциты, юные, палочкоядерные, сегментоядерные), к клеткам, количество которых при этих процессах может снижаться (лимфоциты, моноциты, эозинофилы, базофилы). Индекс вычислялся по формуле Островского (2) [65]:

$$\text{ЛИИ} = (\text{ПК} + \text{Ми} + \text{Ю} + \text{П} + \text{С}) / (\text{Л} + \text{Мо} + \text{Э} + \text{Б}), \quad (2)$$

где ПК – палочкоядерные нейтрофилы;

Ми – миелоциты;

Ю – юные;
 П – плазматические клетки;
 С – сегментоядерные нейтрофилы;
 Л – лимфоциты;
 Мо – моноциты;
 Э – эозинофилы;
 Б – базофилы.

В норме показатель ЛИИ по формуле Островского составляет $1 \pm 0,6$.
 Лимфоцитарный индекс вычислялся по формуле (3):

$$\text{ЛИ} = \text{Л} / \text{НЛ}, \quad (3)$$

где Л – лимфоциты,
 НЛ – нейтрофильные лейкоциты.

Нормальные значения ЛИ $0,41 \pm 0,03$ [52].

Для световой и поляризационной микроскопии, а также иммуногистохимического исследования была сформирована основная группа, которую составили 32 трупа мужского и женского пола, погибших в возрасте от 18 до 74 лет, в среднем $(47 \pm 17,4)$ лет.

Критерии включения в исследуемую группу:

- умершие от ожоговой болезни в период септикотоксемии с установленным судебно-медицинским диагнозом;
- причиной термических ожогов был контакт с пламенем, с горячими жидкостями, паром или с горячими предметами.

Критерии исключения:

- дети (до 18 лет), старческий возраст (75–90 лет);
- электротравма с ожогами;

- наличие сопутствующих заболеваний органов кровообращения в стадии декомпенсации.

Группу контроля составили 12 случаев скоропостижно умерших мужчин от «внезапной коронарной смерти», их средний возраст составил $(39 \pm 4,5)$ лет ($p < 0,05$). Образцы миокарда из трех областей левого желудочка были забраны при проведении раннего секционного исследования через 2 часа после констатации биологической смерти.

Критерии включения в контрольную группу:

- лица мужского пола в возрасте 35–45 лет;
- умершие были доставлены машиной «Скорая помощь»;
- на аутопсии выявлены начальные поражения коронарных артерий атеросклерозом в стадии липоидоза и липосклероза;
- установлен судебно-медицинский диагноз «внезапная коронарная смерть».

Критерии исключения:

- наличие значимого стеноза венечных артерий и атеросклеротического кардиосклероза.

Для выполнения трансмиссионного электронно-микроскопического исследования из основной группы были взяты 5 случаев погибших в период ожоговой септикотоксемии, 3 случая – из контрольной группы.

2.3 Методы исследования и оборудование

2.3.1 Световая микроскопия

Для проведения гистологического исследования образцы миокарда после маркировки фиксировали в 10 % растворе забуференного формалина (BioVitrum, Россия) в течение 24–36 часов. После проводили стандартную проводку материала в гистопроцессоре TP 1020 («Leica», Германия), подвергали обезвоживанию в спиртах возрастающей концентрации, обезжиривали в ксилоле и помещали

в заливочную станцию EG 1160 («Leica», Германия) кусочки сердечной мышцы в парафин. Затем изготавливали на ротационном микротоме RM 2235 («Leica», Германия) гистологические срезы толщиной около 5 мкм. С каждого блока получали 3–4 среза, окрашивали их гематоксилином и эозином (BioVitrum, Россия) с использованием аппарата Auto Stainer XL («Leica», Германия).

Дополнительно для дальнейшего иммуногистохимического исследования помещали срезы на предметные стекла, покрытые адгезивом.

Микроскопическое исследование проводилось на универсальном микроскопе Leica DM 4000B («Leica», Германия) с фотокамерой Leica DFC 320 («Leica», Германия). При помощи компьютерной программы Leica QWin («Leica», Германия) на световом уровне оценивали патоморфологические изменения в сердечной мышце при увеличении микроскопа $\times 100$, $\times 200$, $\times 400$.

При светооптическом исследовании проводилась оценка патоморфологических изменений кардиомиоцитов и интерстиция, анализировалась реакция сосудов микроциркуляторного русла, наличия и характера воспалительного инфильтрата, кровоизлияний.

2.3.2 Поляризационная микроскопия

Для определения некробиотических и дегенеративно-дистрофических изменений была выполнена микроскопия в поляризованном свете. При исследовании с применением поляризатора и анализатора использовали окрашенные гематоксилином и эозином срезы с продольным расположением кардиомиоцитов. Оценивали выраженность контрактур, наличие некробиотических изменений.

Поляризационная микроскопия проводилась на микроскопе Leica DM 4000B («Leica», Германия), который был оснащен анализатором и поляризатором. Для фотографирования использована цифровая фотокамера Leica DFC 320 («Leica», Германия) и компьютерная программа Leica QWin («Leica», Германия).

2.3.3 Иммуногистохимический метод

Перед проведением иммуногистохимического окрашивания срезы депарафинировали, производили демаскировку антигенов тканей в PT Link модуле (Dako, Дания) в цитратном буфере (Dewax and HIER Buffer H, pH 9.0) при температуре 95 °C в течение 1 часа. После этого блокировали эндогенную пероксидазу при помощи UV Hydrogen Peroxide Block (ThermoScientific, США), проводили протеиновый блок сывороткой UltraVision Protein Block (ThermoScientific, США) с последующим гибридизированием с антителами срезов. Затем срезы отмывали, контрастировали раствором гематоксилина, дегидратировали и заключали в монтирующую среду. Иммуногистохимическое окрашивание выполняли согласно рекомендациям, изложенным в руководствах по иммуногистохимическим исследованиям [72; 118; 140], и инструкциям фирм-производителей.

Для иммуногистохимического исследования использовали антитела: Monoclonal Mouse Antibody CD31 Endothelial Cell (клон JC70, Cell Marque, США), Monoclonal Mouse Antibody CD34 Endothelial Cell (клон QBEnd/10, Cell Marque, США), Monoclonal Mouse Anti-CD45 (клон 2B11&PD7/26, Cell Marque, США). Фотографии получали на микроскопе Axio Scope.A1 («Zeiss», Германия) с помощью фотокамеры AxioCam MRc5 («Zeiss», Германия) и программного обеспечения ZEN blue («Zeiss», Германия).

Экспрессию CD31 и CD34 оценивали количественно путем подсчета объемной плотности позитивных клеток сосудов при увеличении $\times 400$ с использованием открытой тестовой системы в 15 полях зрения каждого препарата. Морфометрическая оценка проводилась с помощью компьютерной программы Image J (Wayne Rasband, США).

Оценка интенсивности результата экспрессии CD45 проводилась качественным способом на всём протяжении исследуемых срезов.

2.3.4 Электронно-микроскопическое исследование

Для проведения трансмиссионной электронной микроскопии эндотелиоцитов кровеносных капилляров миокарда образцы миокарда размером до 1 мм³ фиксировали в 4 % растворе параформальдегида, приготовленном на среде Хенкса. Затем исследуемый материал дополнительно дофиксировали в течение 1 часа в 1 % растворе OsO₄ на фосфатном буфере (pH = 7,4), дегидратировали в растворах этилового спирта возрастающей концентрации, начиная с 30 % до 100 % раствора, заливали эпоксидной смолой «Epon» (Serva, Германия). Следующий этап заключался в изготовлении из полученных блоков (по 10 блоков на каждый участок миокарда от каждого пострадавшего) полутонких срезов толщиной около 1 мкм на ультратоме Leica UC7/FC7 («Leica», Германия) и окрашиванием толуидиновым синим. После чего проводили выборку определенных участков миокарда с капиллярами для ультраструктурного исследования под световым микроскопом Leica DME («Leica», Германия). В последующем полученные ультратонкие срезы толщиной 70–100 нм контрастировали насыщенным водным раствором уранилацетата и цитратом свинца.

В электронном микроскопе JEM 1400 (JEOL, Япония) получали цифровые микрофотографии фрагментов цитоплазмы эндотелиоцитов кровеносных капилляров миокарда.

2.4 Морфометрическое исследование

Морфометрическое исследование проводили с использованием основных принципов стереологии и морфометрии [299].

Образцы цитоплазмы эндотелиальных клеток кровеносных капилляров сердечной мышцы фотографировали при увеличении $\times 30\,000$. Электронограммы ($n = 50$ на каждый исследуемый участок миокарда) морфометрировали с помощью компьютерной программы Image J. По негативным изображениям срезов определяли объемные плотности (Vv) люминальных кавеол, аблюминальных

кавеол, транспортных везикул, мультивезикулярных телец, митохондрий, цистерн гранулярной эндоплазматической сети, аутофагосом, аутолизосом, липидов при использовании открытой тестовой системы. Шаг тестовой системы составлял 60 нм. Суммарную объёмную плотность везикулярных структур получали, складывая объёмные плотности люминальных, аблюминальных кавеол и транспортных везикул.

Методика морфометрии аутофагических структур и их интерпретация были выработаны в соответствии с руководством по мониторингу аутофагии [171]. Термином «аутофагосома» обозначали структуру клетки, имеющую два параллельных мембранных слоя с узкой электронно-прозрачной щелью между ними. Аутофагосомы либо содержали интактную цитоплазму с органеллами или без них, либо участвовали в селективной аутофагии и содержали целевые клеточные компоненты (митохондрии, липиды и т. д.). Под термином «аутолизосома» понималась везикула, имеющая одну пограничную мембрану и содержащая гетерогенный электронно-плотный цитоплазматический материал на разных стадиях деградации.

В процессе морфометрических исследований величины объёмной плотности структур проводили методом подсчета числа попаданий точек, т. е. пересечений линий тестовой решетки на профили исследуемых ультраструктур в срезе. Объёмную плотность исследуемых параметров (V_v) рассчитывали по формуле (4):

$$V_v = P / P, \quad (4)$$

где P – количество точек тестовой системы, попавших на профиль исследуемой ультраструктуры;

P – общее количество точек тестовой системы, попавших на профиль среза всего исследуемого объекта [3].

2.5 Статистический анализ

Статистическая обработка проведена с использованием лицензированного пакета программ Microsoft Office Excel 2010 (Microsoft, США) и STATISTICA v. 6 (StatSoft Inc., США). При оценке клинично-функциональных и лабораторных данных проведен расчет верхней и нижней границы 95 % доверительных интервалов для эмпирических средних значений исследуемых показателей с использованием распределения Стьюдента. Проведена интервальная оценка значимости различий эмпирических средних значений с референсными значениями. При отсутствии перекрытия границ доверительных интервалов средних с границами референсных значений различия признавались статистически значимыми. Результаты в таблицах и диаграммах для количественных величин иммуногистохимических и ультраструктурных показателей представлены в виде средней величины и стандартного отклонения, для качественных величин – как значения и проценты. Полученные цифровые данные представлены в виде $M \pm SD$, где M – средняя арифметическая величина, SD – стандартное отклонение средней величины. Показатели исследования проверялись на нормальность распределения с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Учитывая, что распределение большинства полученных результатов было отличным от нормального, применяли методы непараметрической статистики. Межгрупповые различия оценивали, используя U-критерий Манна – Уитни, при уровне достоверной вероятности 95 % ($p < 0,05$).

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1 Оценка клинико-функциональных и лабораторных данных при ожоговой септикотоксемии

На первом этапе выполняемой работы был проведен анализ данных 94 медицинских карт ожоговых больных с летальным исходом от септикотоксемии. При анализе медицинских документов осуществляли оценку клинико-функциональных проявлений и лабораторных данных, возникающих при ожоговой септикотоксемии, в период, предшествующий терминальному состоянию.

Как последовательно развивающаяся стадия ожоговой болезни, ожоговая септикотоксемия формировалась после шока и токсемии и протекала в сроки от 5 до 88 суток.

Летальность при ожоговой септикотоксемии в течение первой недели составила 34,04 % (32 наблюдения); в сроки до 14 дней этот показатель составил 32,97 % (31 наблюдение); до 1 месяца – 24,46 % (23 наблюдения), до 2 месяцев – 8,51 % (8 наблюдений).

Во всех наблюдениях с ожоговой септикотоксемией отмечали клинико-лабораторные признаки органной дисфункции преимущественно трех органов – сердца, печени и почек. При анализе данных медицинских карт оценивали следующие клинические показатели: температуру тела, частоту сердечных сокращений, среднее артериальное давление. Оценивались так же лабораторные данные: количество лейкоцитов, лимфоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов, значение С-реактивного белка, сывороточного лактата, фибриногена, определяли лейкоцитарный индекс интоксикации и лимфоцитарный индекс.

Клинически дисфункциональные изменения сердца с учетом шкалы SOFA оценивали по наличию артериальной гипотензии и дозе вазопрессорных препаратов, необходимой для ее коррекции. При анализе полученных данных пострадавших с ожоговой болезнью в стадии ожоговой септикотоксемии

прослеживалось статистически значимое снижение среднего АД на 21,98 % относительно нормальных референсных значений (Таблица 2).

Таблица 2 – Характеристика клинико-функциональных и лабораторных показателей у больных с ожоговой септикотоксемией

Показатель	Нормальные значения показателей	Показатели при ожоговой септикотоксемии
АДср, мм рт. ст.	70–110	70,22 [95 % ДИ: 66,93–73,51]*
СРБ, мг/л	0–6	301,41 [95 % ДИ: 278,54–324,28]*
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	1,5–3,5	1,49 [95 % ДИ: 1,32–1,66]*
ЛИИ, усл. ед.	0,4–1,6	6,77 [95 % ДИ: 5,83–7,71]*
ЛИ, усл. ед.	0,38–0,44	0,11 [95 % ДИ: 0,095–0,13]
Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении с нормальными значениями.		

У каждого четвертого пациента в последние сутки пребывания в стационаре до наступления смерти наблюдалась артериальная гипотония, имеющая стойкий некупируемый сепсис-индуцированный характер, при котором АД среднее было < 60 мм рт. ст. Для коррекции гипотонии использовали вазопрессоры со скоростью их введения 4 мл/ч, увеличивая до 10 мл/ч, для поддержания среднего АД ≥ 65 мм рт. ст.

Во всех 94 анализируемых случаях наблюдали тахикардию, которая нарастала по мере развития ожоговой септикотоксемии. В 63 наблюдениях ожоговой болезни в стадии септикотоксемии рентгенологически наблюдался застой в малом круге кровообращения, а электрокардиографически появлялись различные нарушения ритма, чаще в виде желудочковых аритмий или фибрилляции предсердий. Кроме того, у ожоговых больных клинически были отмечены акроцианоз, одышка, слабый нитевидный пульс, холодные влажные конечности, мраморность или бледность кожных покровов.

Лихорадка при ожоговой септикотоксемии с учетом проводимого лечения, в том числе с использованием интенсивной терапии в «Новосибирском областном

ожоговом центре», носила преимущественно субфебрильный характер, иногда с ознобами и резкими колебаниями температуры тела, превышающими 1°C в течение суток.

При анализе лабораторных данных больных с ожоговой септикотоксемией информативной была динамика увеличения показателей лейкоцитов, С-реактивного белка и сывороточного лактата с момента манифестации ожоговой септикотоксемии до развития летального исхода.

У всех больных с ожоговой септикотоксемией был лейкоцитоз, при этом наблюдался нейтрофилез с палочкоядерным сдвигом. В каждом четвертом случае отмечали наличие токсической зернистости лейкоцитов.

Важным диагностическим критерием явились показатели С-реактивного белка. У больных с ожоговой септикотоксемией наблюдали статистически значимый рост количества С-реактивного белка в 100,47 раза относительно нормального референсного интервала (см. таблицу 2). Так же отмечали увеличение сывороточного лактата в плазме крови в динамике развития ожоговой септикотоксемии до летального исхода.

Информативным при анализе лабораторных показателей были данные о развивающейся при ожоговой септикотоксемии статистически значимой лимфопении с выраженной отрицательной динамикой к последним суткам пребывания в стационаре ожоговых больных с летальным исходом (см. таблицу 2). Абсолютное количество лимфоцитов у больных с ожоговой септикотоксемией было меньше на 40,4 % нормальных референсных значений.

Наряду с клинико-функциональными и лабораторными показателями, при оценке прогрессирования и определения тяжести септикотоксемии у ожоговых больных вычисляли лейкоцитарный индекс интоксикации и лимфоцитарный индекс.

Оценивая показатель лейкоцитарного индекса интоксикации, следует отметить, что среднее значение лейкоцитарного индекса интоксикации у ожоговых больных с септикотоксемией статистически возрастал в 6,77 раза относительно нормальных референсных значений.

При анализе значений лимфоцитарного индекса было установлено его постепенное уменьшение в динамике развития ожоговой септикотоксемии на 73,17 %, чем нормальные референсные значения (см. таблицу 2).

В динамике развития ожоговой септикотоксемии происходило уменьшение количества тромбоцитов в крови и снижение коагуляционного потенциала крови за счет увеличения фибриногена.

Таким образом, при оценке клинико-функциональных и лабораторных данных при проведении первого этапа клинико-патоморфологического анализа летальных наблюдений ожоговой септикотоксемии информативными являются показатели, характеризующие развитие выраженных микроциркуляторных расстройств и эндотелиальной дисфункции в виде выраженного повышения показателя лейкоцитарного индекса интоксикации и С-реактивного белка, а также снижения лимфоцитарного индекса, абсолютной лимфопении и стойкой артериальной гипотензии при коррекции вазопрессорными препаратами.

3.2 Оценка патоморфологических и иммуногистохимических изменений миокарда при ожоговой септикотоксемии

3.2.1 Патоморфологические изменения миокарда при световой микроскопии в случаях ожоговой септикотоксемии

При гистологическом исследовании миокарда контрольной группы было обнаружено выраженное полнокровие вен, в отдельных полях зрения агрегация эритроцитов в капиллярах (Рисунок 1). Кроме того в отдельных полях зрения наблюдалась очаговая фрагментация кардиомиоцитов, волнообразная деформация некоторых мышечных волокон.

При исследовании срезов миокарда группы с ожоговой септикотоксемией с использованием световой микроскопии были отмечены острые расстройства кровообращения, дистрофические изменения кардиомиоцитов, а также реакция

стромы в виде выраженного отека, связанные с третьим периодом ожоговой болезни.

Во всех исследуемых срезах миокарда ожоговых больных, умерших в период ожоговой септикотоксемии, была выраженная фрагментация кардиомиоцитов, перифокально визуализировались участки истончённых, за счет перерастяжения и волнообразной деформации, мышечных волокон с отсутствующей поперечной исчерченностью. Просматривалось различной степени выраженности расширение периваскулярных, межпучковых и межмышечных пространств (Рисунок 2).

В наблюдениях ожоговой септикотоксемии фрагментация кардиомиоцитов носила распространенный характер во всех исследуемых срезах миокарда. В отдельных полях зрения с резко выраженной фрагментацией, выявляли фрагменты мышечных клеток прямоугольной формы с узкими пространствами между ними. Возникновение волнообразно измененных участков было связано с чередованием сокращения и расслабления кардиомиоцитов и проявлялось в виде извитых мышечных волокон с резкими перегибами. В отдельных кардиомиоцитах, преимущественно в субэндокардиальных отделах миокарда, саркоплазма клеток была неравномерно выраженной, бледно-эозинофильной окраски (Рисунок 3).

При исследовании миокарда в случаях ожоговой септикотоксемии в саркоплазме кардиомиоцитов были выявлены мелкие зёрна липофусцина бурого цвета, которые располагались не только компактно перинуклеарно, но и в виде истончённых клинообразных полосок на некотором протяжении кардиомиоцитов, как проявление нарушения обмена липидогенных пигментов миокарда.

При световой микроскопии в случаях ожоговой септикотоксемии наблюдали острые расстройства кровообращения в сердечной мышце. Во всех исследуемых образцах миокарда основной группы определялись паретически расширенные, полнокровные вены. Интрамуральные артерии были спазмированы, просветы их имели щелевидную или неправильно геометрическую формы со складчатой интимной оболочкой. Эндотелиальные клетки артерий среднего и мелкого калибра выбухали в сосудистый просвет, наблюдалось вертикальное вытягивание эндотелиоцитов, расположенных в виде «частокола». Кроме того, просматривалось укорочение ядер гладкомышечных клеток средней оболочки стенки сосудов.

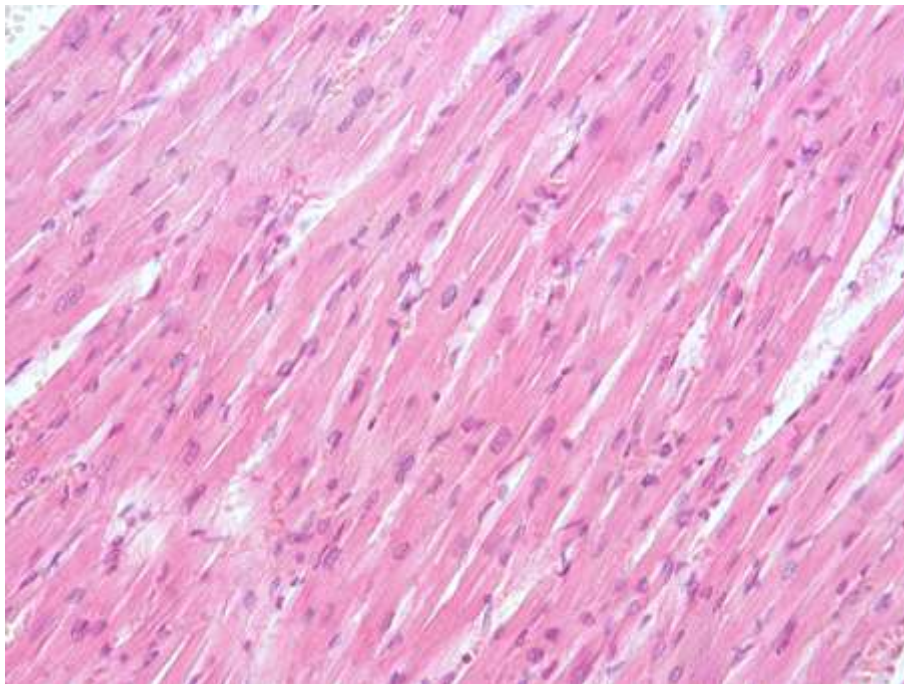


Рисунок 1 – Агрегация эритроцитов в капиллярах миокарда контрольной группы.
× 200. Окраска гематоксилином и эозином

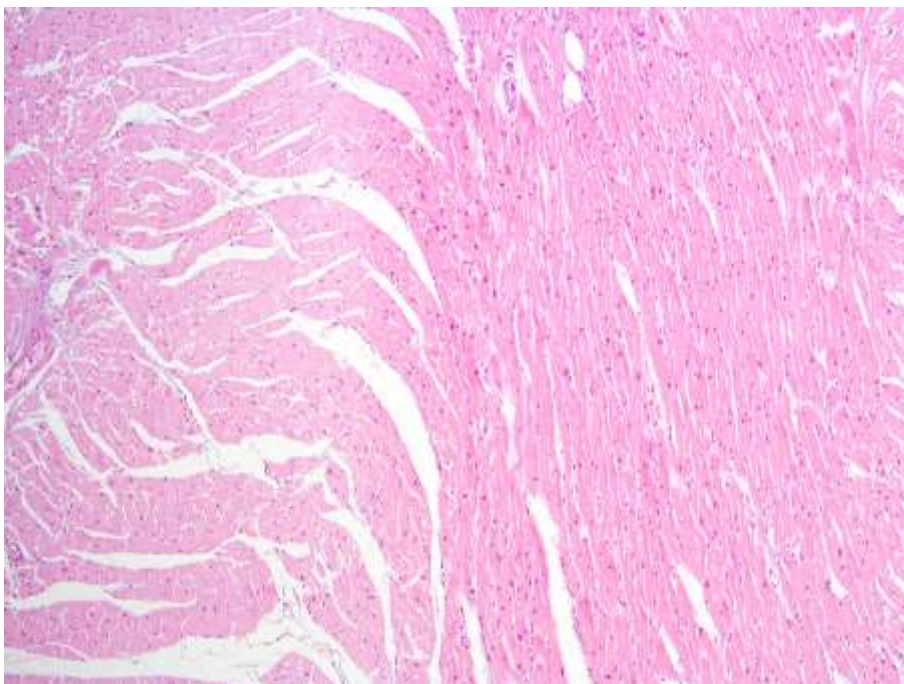


Рисунок 2 – Периваскулярный и стромальный отек миокарда больного с ожоговой септикотоксемией. × 100. Окраска гематоксилином и эозином

Следует отметить выраженное полнокровие кровеносных капилляров, в просветах которых выявляли стазы эритроцитов, местами с явлением сладж-феномена (Рисунки 4 и 5). При умеренном плазматическом пропитывании сосудистой стенки мелких интрамуральных артерий и сосудов микроциркуляторного русла были обнаружены очаговые разрывы интимы с формированием субэндотелиальных «выростов» полукруглой формы, обращённых в просвет сосуда (Рисунок 6).

При ожоговой септикотоксемии во многих полях зрения эндотелиальные клетки были резко набухшими, пролиферирующими, в отдельных полях зрения эндотелиоциты частично располагались «частьколом» (Рисунки 7 и 8). На фоне выраженного полнокровия цитоплазма набухших и деформированных эндотелиоцитов кровеносных капилляров была неравномерной эозинофильной окраски, при этом клетки располагались на относительно одинаковом расстоянии друг от друга.

В большинстве исследуемых случаев наблюдали диапедезные и очаговые кровоизлияния, образование которых было связано с нарушением проницаемости сосудистой стенки. Кровоизлияния выглядели как скопления рыхло и компактно лежащих эритроцитов эозинофильной и оранжевой окраски, расположенных периваскулярно, с хорошо различимыми контурами. Особое внимание обращало на себя наличие в просвете отдельных сосудов лейкостазов, кроме того, в некоторых сосудах было обнаружено краевое стояние лейкоцитов и их миграция в окружающую ткань (Рисунки 9, 10 и 11).

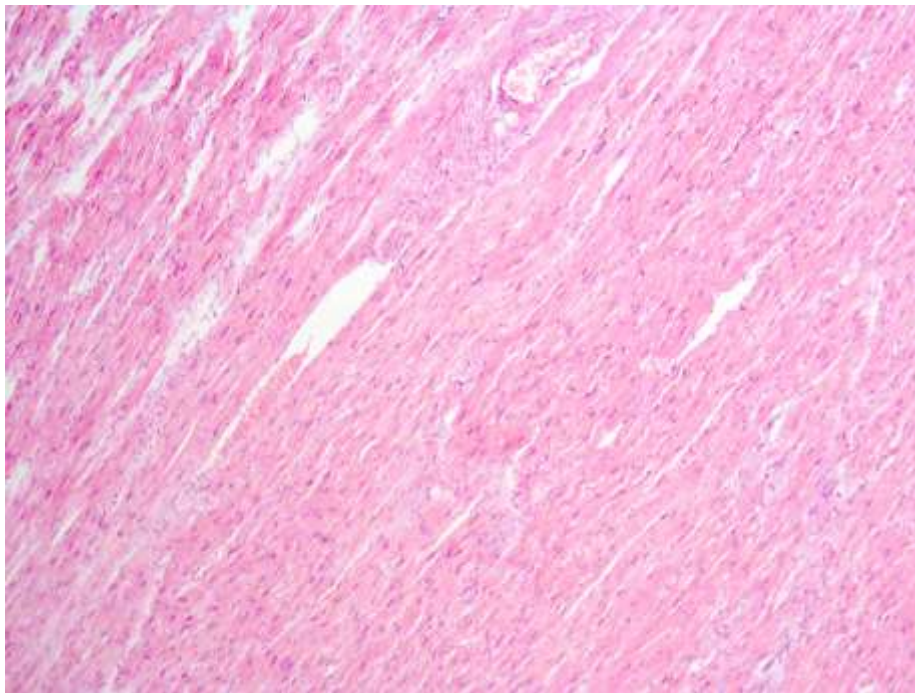


Рисунок 3 – Волнообразная деформация, метахромазия кардиомиоцитов больного с ожоговой септикотоксемией. $\times 100$. Окраска гематоксилином и эозином

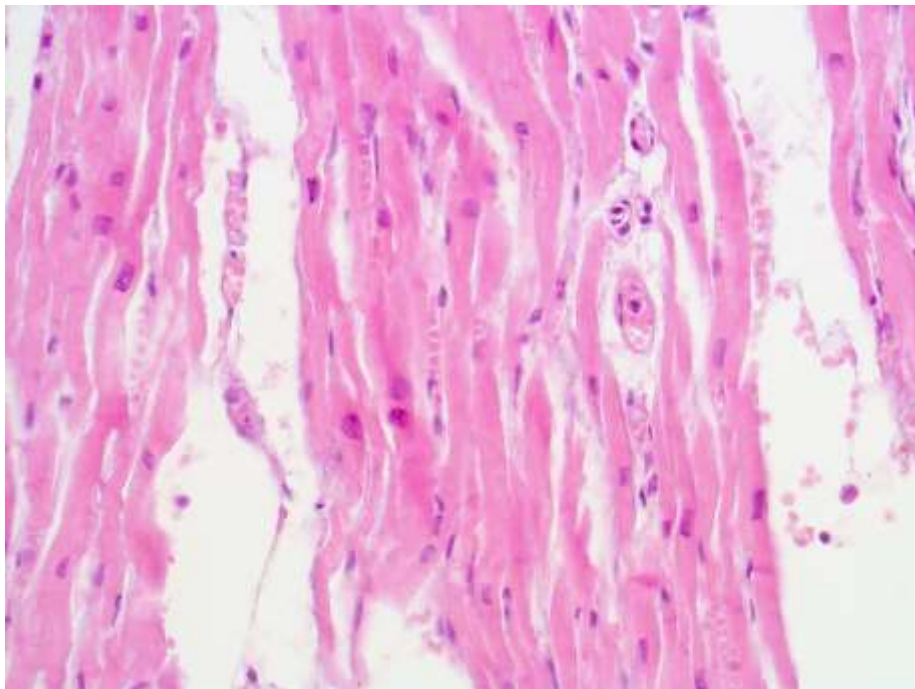


Рисунок 4 – Стазы эритроцитов, клетки белой крови в просвете капилляров. $\times 400$.
Окраска гематоксилином и эозином

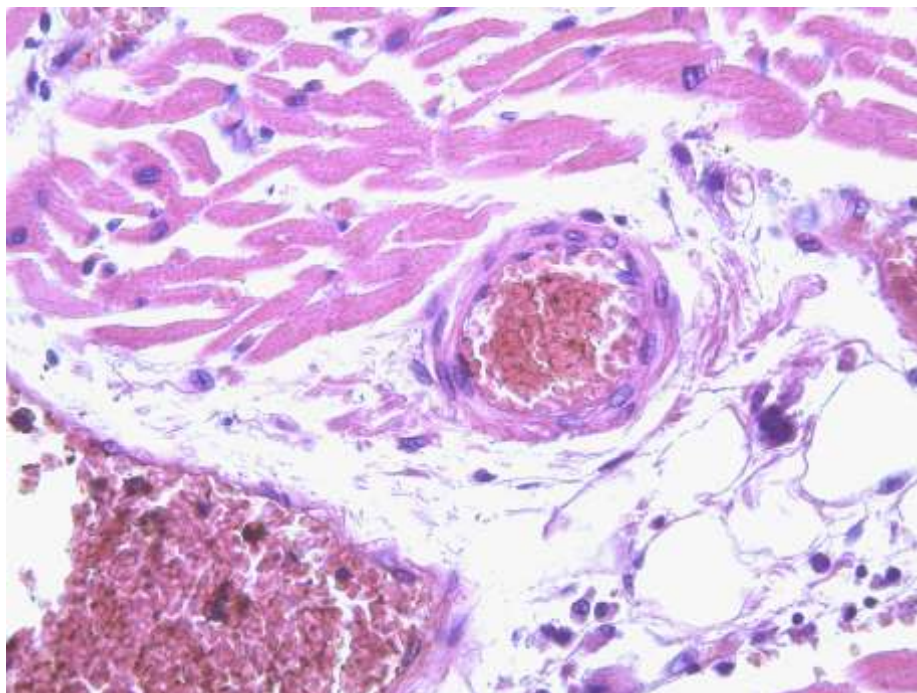


Рисунок 5 – Агрегация эритроцитов в просвете артерии. $\times 400$. Окраска гематоксилином и эозином

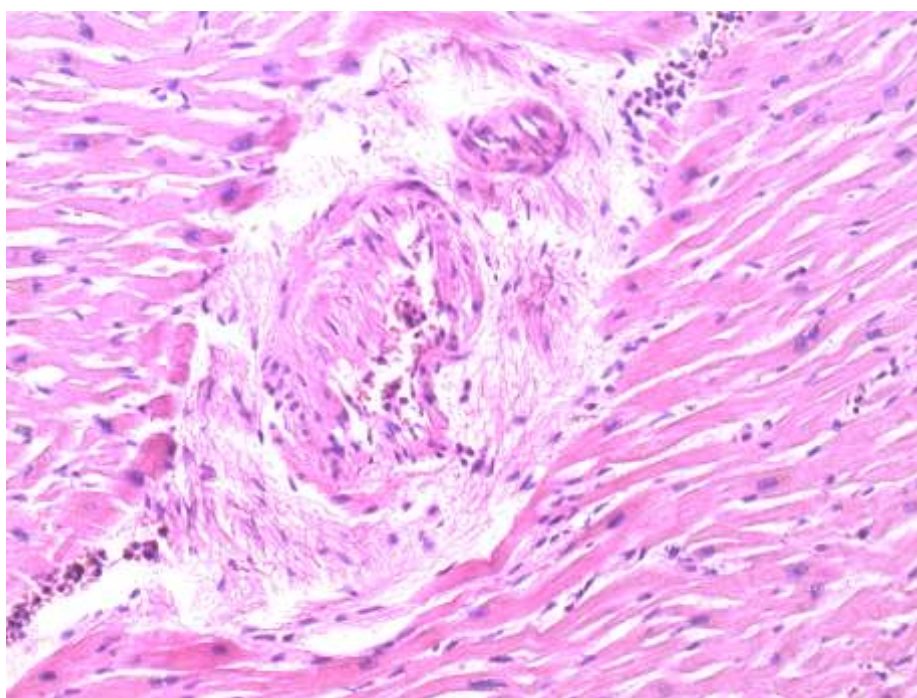


Рисунок 6 – Выбухание эндотелиоцитов артерии в просвет с формированием субэндотелиального «выроста». $\times 100$. Окраска гематоксилином и эозином

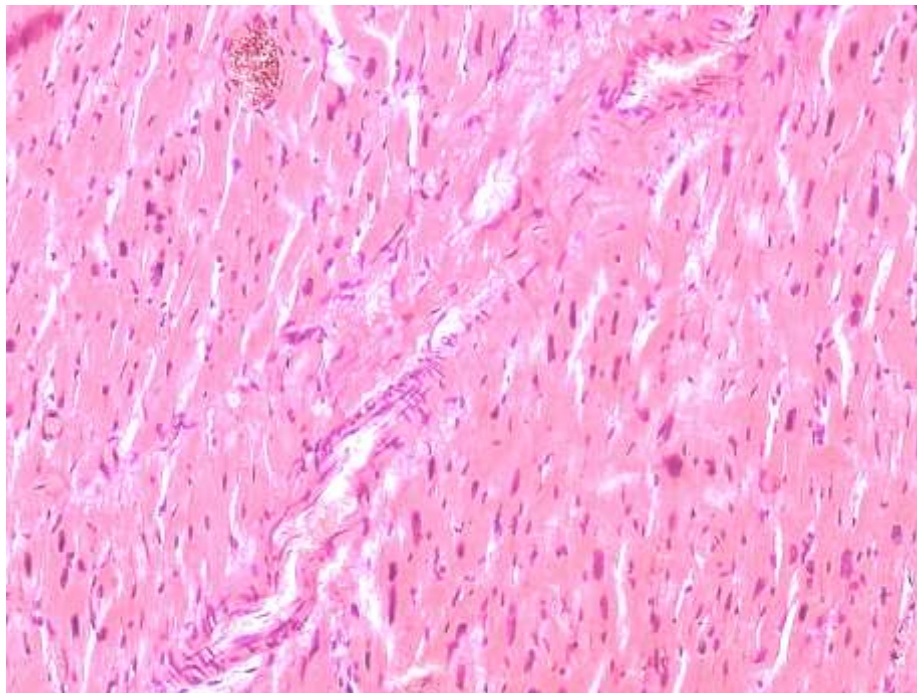


Рисунок 7 – Набухшие эндотелиоциты кровеносных капилляров с признаками пролиферации. $\times 200$. Окраска гематоксилином и эозином

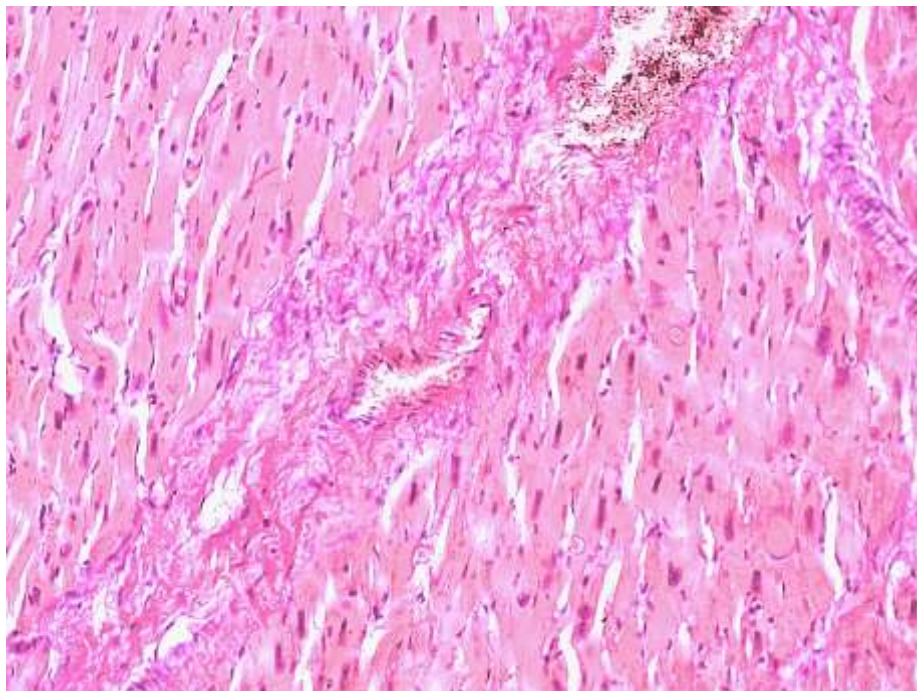


Рисунок 8 – Эндотелий кровеносного капилляра в виде «частокола» больного с ожоговой септикотоксемией. $\times 200$. Окраска гематоксилином и эозином

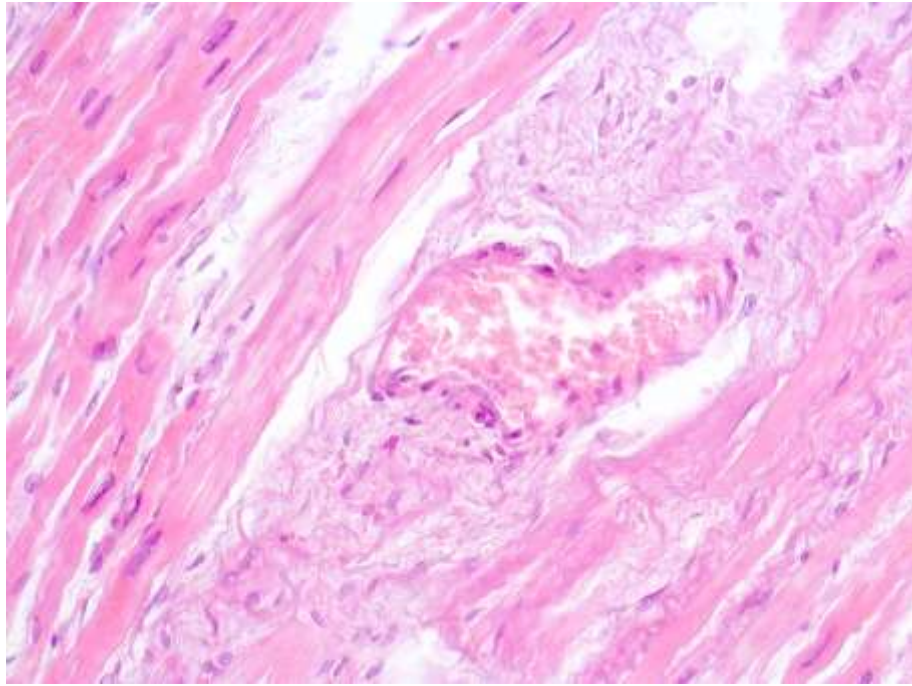


Рисунок 9 – Краевое стояние лейкоцитов с миграцией в периваскулярное пространство. $\times 400$. Окраска гематоксилином и эозином

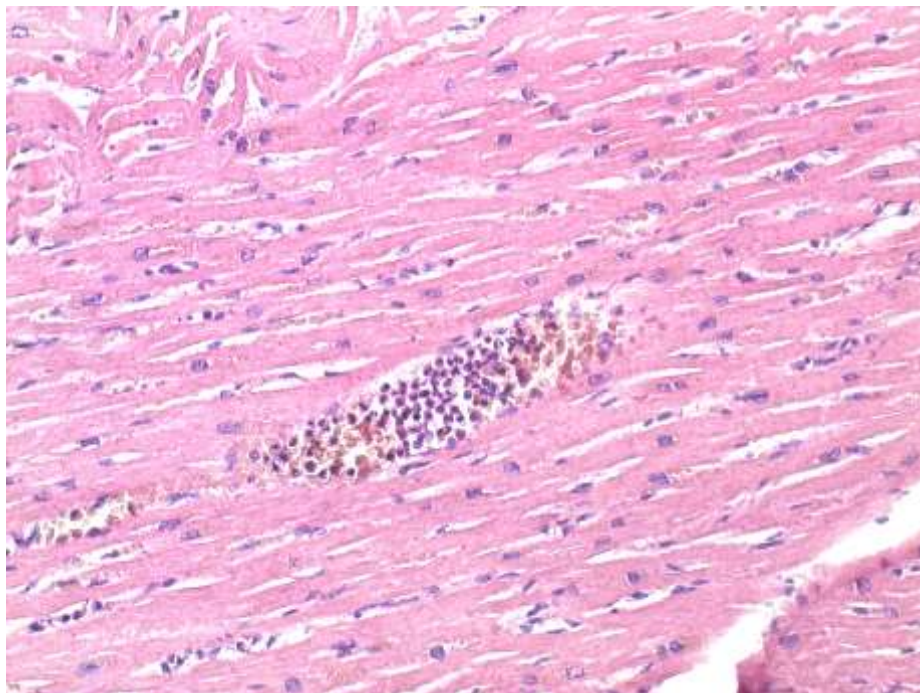


Рисунок 10 – Лейкостазы в просвете вены и капилляров при ожоговой септикотоксемии. $\times 200$. Окраска гематоксилином и эозином

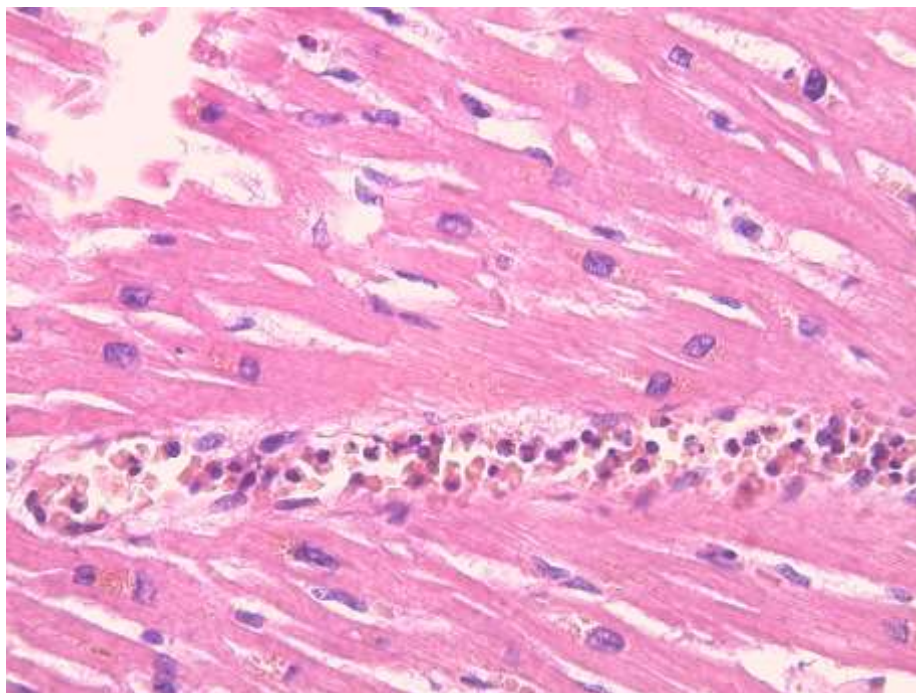


Рисунок 11 – Лейкостазы в просвете капилляра больного с ожоговой септикотоксемией. $\times 400$. Окраска гематоксилином и эозином

3.2.2 Патоморфологические изменения миокарда при поляризационной микроскопии в случаях ожоговой септикотоксемии

Для выявления острых дистрофических изменений миокарда было проведено исследование срезов, окрашенных гематоксилином и эозином, в поляризованном свете с учетом имеющихся рекомендаций [39; 77; 91].

При исследовании срезов миокарда контрольной группы с использованием эффекта поляризации были выявлены преимущественно субсегментарные и сегментарные контрактуры I степени и II степени в единичных кардиомиоцитах, локализующихся чаще в интрамуральных отделах миокарда левого желудочка (Рисунок 12).

При поляризационной микроскопии срезов миокарда в случаях ожоговой септикотоксемии отмечали различной степени контрактурные повреждения кардиомиоцитов. Субсегментарные контрактуры были выявлены во всех исследуемых случаях. Это были мелкие участки пересокращения отдельных групп

миофибрилл с однородным свечением участков саркоплазмы с исчезновением в них поперечной исчерченности, они захватывали от 3–5 до 8–10 саркомеров.

Кроме того, можно было обнаружить в сердечной мышце умерших в период ожоговой септикотоксемии сегментарные контрактуры I, II и III степени, чаще всего не более 2–3 контрактур в одном поле зрения. Сегментарные контрактурные повреждения с помощью поляризационной микроскопии просматривались в виде свечения однородного характера, захватывающего весь кардиомиоцит. При сегментарных контрактурах I степени происходило усиление анизотропии А-дисков, длина саркомеров незначительно уменьшалась, поперечная исчерченность оставалась достаточно четкой (Рисунок 13). В случаях сегментарных контрактур II степени происходило уже заметное сближение саркомеров, истончение I-дисков, Z-полосы становились размытые.

Сегментарные контрактуры III степени характеризовались исчезновением I-дисков, уплотнением миофибрилл за счет слияния анизотропных дисков, поперечная исчерченность не определялась. Выраженность контрактурных повреждений кардиомиоцитов была неравномерно выраженной, наблюдали ее преимущественно в субэндокардиальных слоях миокарда левого желудочка.

Кроме обнаруженных контрактур кардиомиоцитов, при исследовании срезов миокарда в поляризованном свете визуализировались единичные кардиомициты или небольшие группы клеток с признаками миоцитолиза, так же преимущественно в субэндокардиальных слоях левого желудочка. При развитии миоцитолиза кардиомиоцитов, отмечали исчезновения саркоплазмы с истончением и расплавлением части клетки.

В отдельных полях зрения при исследовании миоцитолизические изменения кардиомиоцитов были представлены распадом и растворением миофибрилл в отдельных участках кардиомиоцита с исчезновением поперечной исчерченности за счёт разрушения I-дисков. При этом создавалась патоморфологическая картина, описанная в литературе как «ткань изъеденная молью» [61].

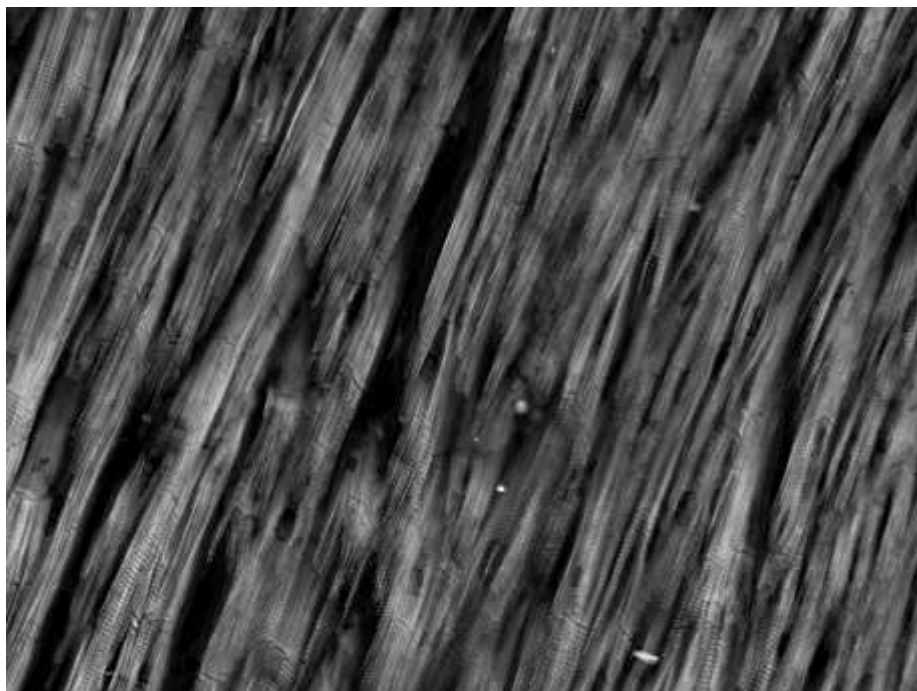


Рисунок 12 – Миокард контрольной группы. $\times 400$. Поляризационная микроскопия

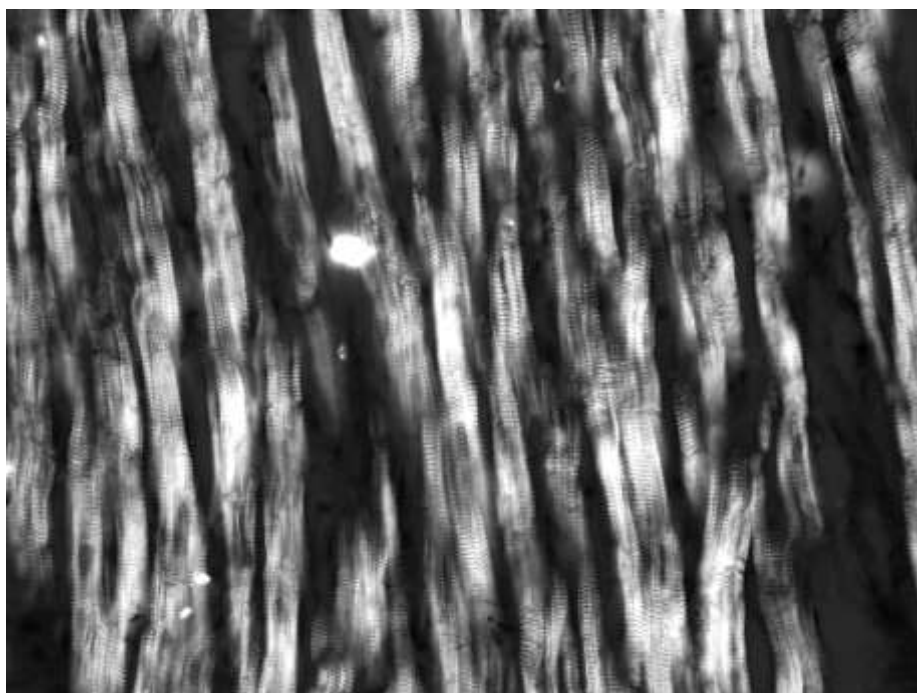


Рисунок 13 – Сегментарные контрактуры кардиомиоцитов II и III степени больного с ожоговой септикотоксемией. $\times 400$. Поляризационная микроскопия

При исследовании срезов миокарда в поляризованном свете в отдельных мышечных волокнах просматривались кардиомиоциты с первичным глыбчатым распадом, который возникал в результате сочетания в одной клетке участков пересокращения отдельных групп саркомеров и миоцитолизиса. Первичный глыбчатый распад миофибрилл определялся в участках миокарда с большой плотностью сегментарных контрактур, чаще первичный глыбчатый распад наблюдали в субэндокардиальных отделах левого желудочка сердца.

При сравнительной оценке патоморфологических изменений выявленных при световой микроскопии и микроскопии в поляризованном свете, было отмечено, что саркоплазма миофибрилл кардиомиоцитов с первичным глыбчатым распадом в световом микроскопе выглядела неравномерно окрашенной в виде чередования плотных и светлых участков, при этом, нередко просматривались гиперхромные и деформированные ядра. В поляризационном свете патоморфология этих поврежденных кардиомиоцитов, находящихся в состоянии первичного глыбчатого распада, характеризовалась наличием в клетках анизотропных глыбчатых субстанций, между глыбками располагались изотропные промежутки, при этом поперечная исчерченность отсутствовала (Рисунок 14).

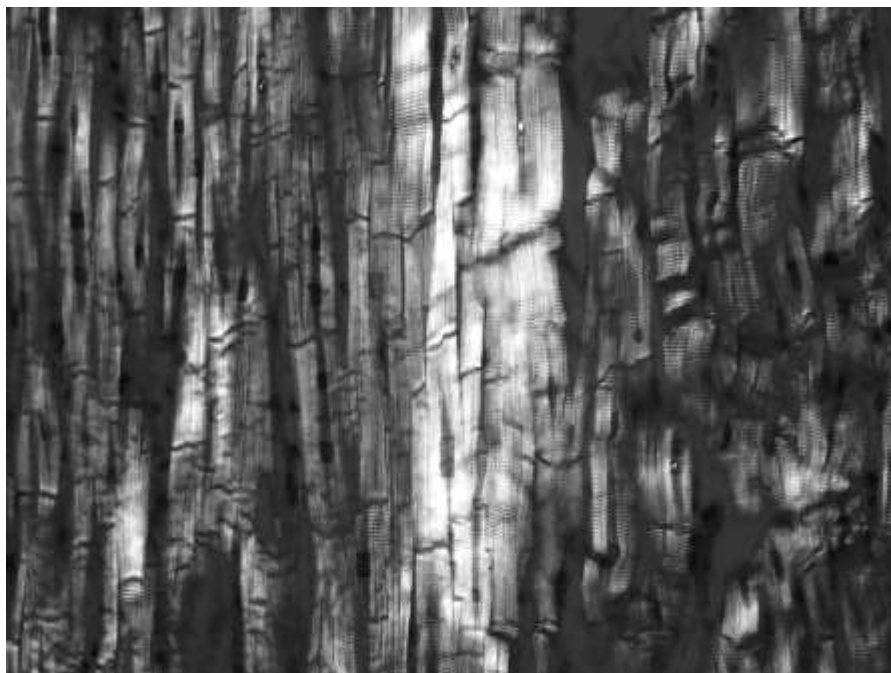


Рисунок 14 – Контрактурные повреждения и глыбчатый распад в кардиомиоцитах больного с ожоговой септикотоксемией. $\times 400$. Поляризационная микроскопия

3.2.3 Оценка экспрессии CD45 в сердечной мышце при ожоговой септикотоксемии

На фоне периваскулярного и стромального отека при окраске гематоксилином и эозином в большинстве исследуемых случаев ожоговой септикотоксемии наблюдали вокруг сосудов и между мышечными волокнами небольшие скопления лимфоцитов, макрофагов, нейтрофильных лейкоцитов, тучных клеток (Рисунки 15 и 16).

Для оценки воспалительного процесса в миокарде при ожоговой септикотоксемии применяли иммуногистохимическое окрашивание срезов с использованием моноклональных антител к общему лейкоцитарному антигену CD45 (Anti-Leukocyte Common Antigen).

В исследуемых случаях контрольной группы общим лейкоцитарным антигеном CD45 экспрессировались единичные клетки лимфоидного и миелоидного рядов, расположенные в просветах кровеносных сосудов (Рисунок 17).

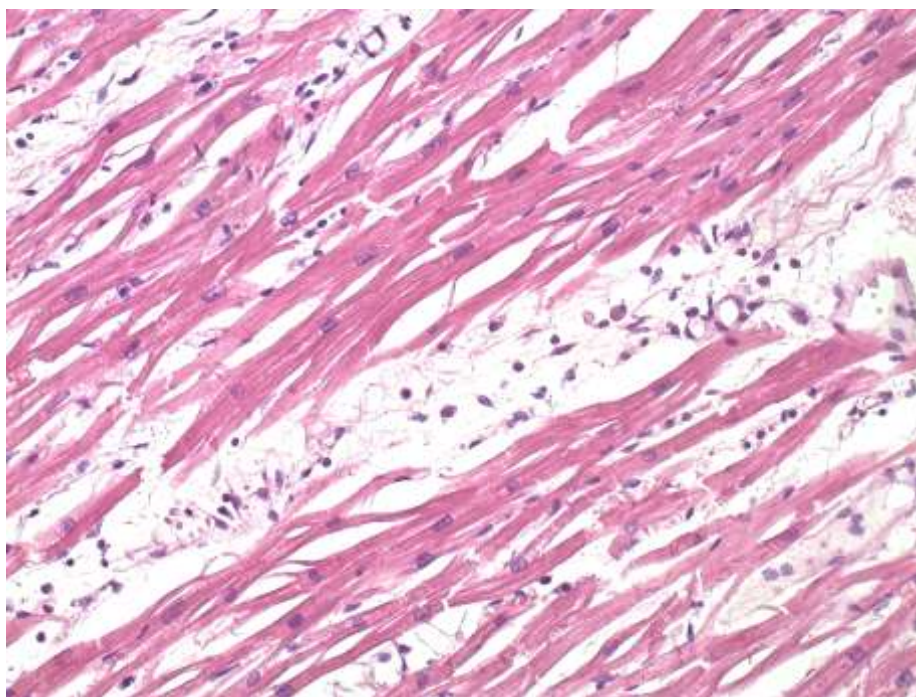


Рисунок 15 – Межуточный миокардит при ожоговой септикотоксемии. × 200.

Окраска гематоксилином и эозином

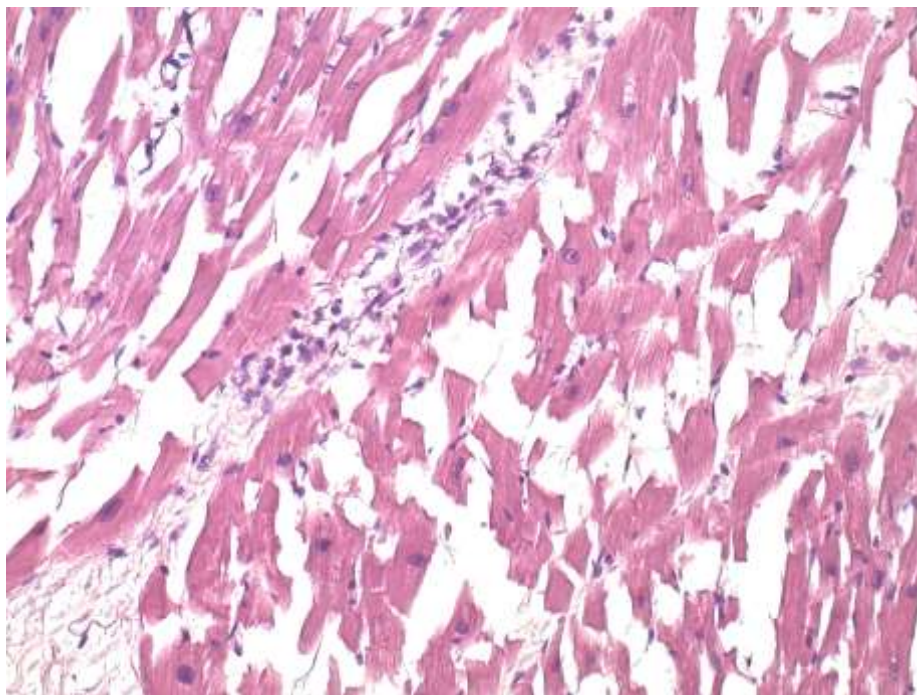


Рисунок 16 – Межуточный миокардит больного с ожоговой септикотоксемией.

× 200. Окраска гематоксилином и эозином

Иммуногистохимическое окрашивание срезов миокарда во всех случаях ожоговой септикотоксемии показало значительное увеличение позитивно окрашенных клеток с помощью маркера CD45 по сравнению с контрольной группой (Рисунок 18). Экспрессия общим лейкоцитарным антигеном образцов миокарда ожоговых больных была визуализирована в межмышечных пространствах и периваскулярно. CD45-позитивная ядерная реакция основной группы выявлялась в отдельных полях зрения при исследовании сердечной мышцы, что свидетельствовало о развитии межуточного миокардита. Кроме того обращало на себя внимание повышение количества позитивно окрашенных клеток лимфоидного и миелоидного рядов с помощью белка CD45 в просветах кровеносных сосудов, в том числе в сосудах микроциркуляторного русла (Рисунок 19).

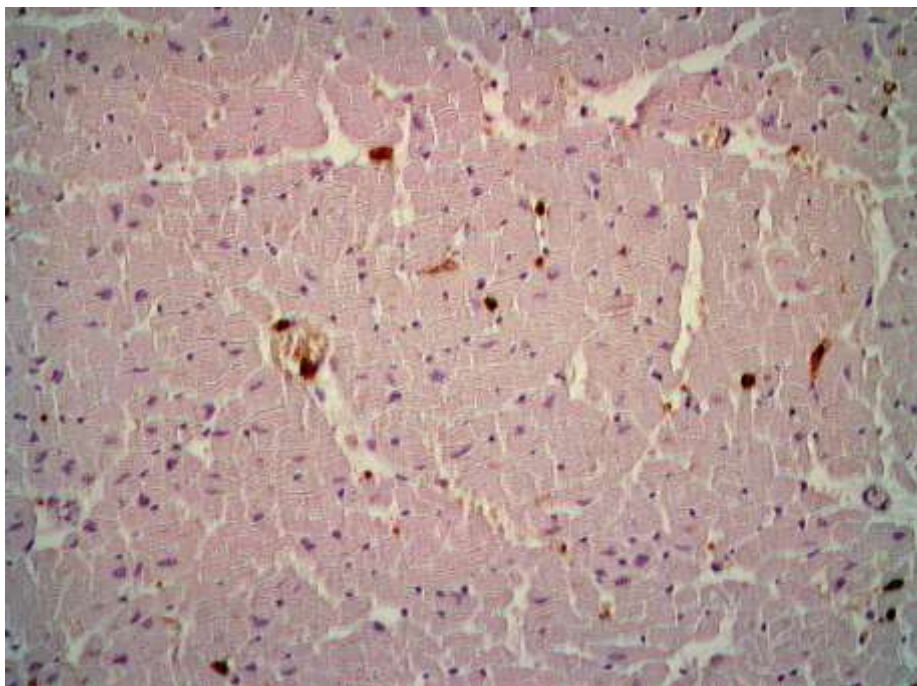


Рисунок 17 – Экспрессия общего лейкоцитарного антигена CD45 контрольной группы. $\times 200$. Иммуногистохимическое исследование

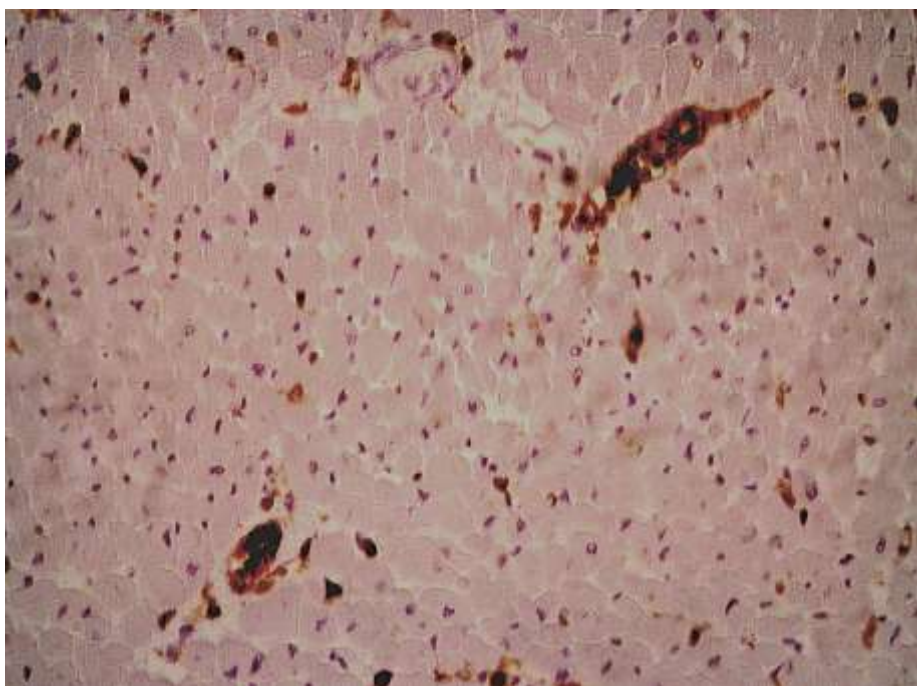


Рисунок 18 – Выраженная экспрессия общего лейкоцитарного антигена CD45 в миокарде больного с ожоговой септикотоксемией. $\times 200$.
Иммуногистохимическое исследование

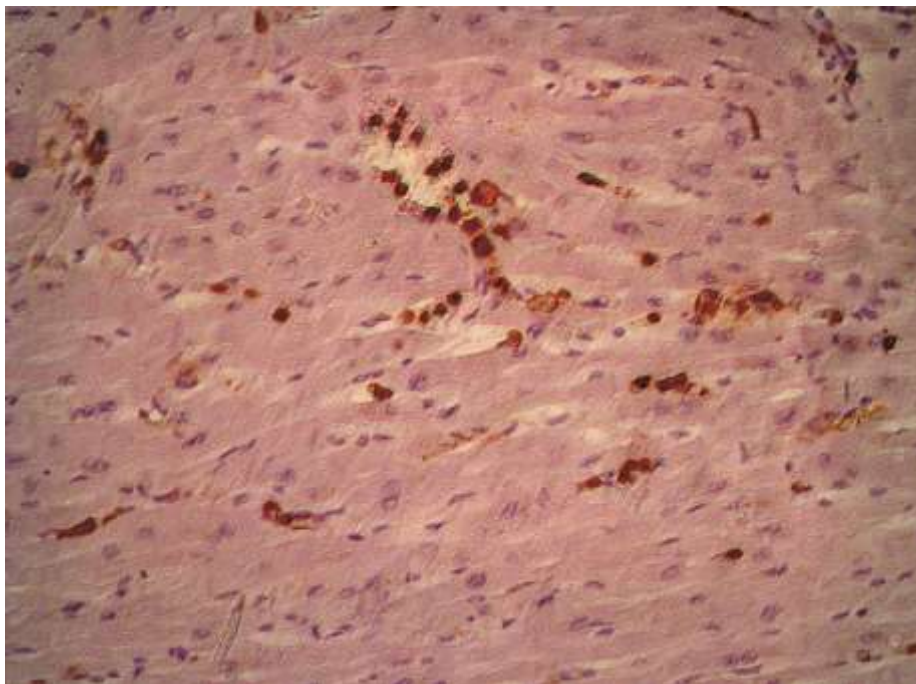


Рисунок 19 – Выраженная экспрессия общего лейкоцитарного антигена CD45 в миокарде больного с ожоговой септикотоксемией. × 200.

Иммуногистохимическое исследование

3.2.4 Иммуногистохимический анализ клеточных белков CD31 и CD34 эндотелиоцитов кровеносных сосудов миокарда в случаях ожоговой септикотоксемии

Для оценки экспрессии белков-маркеров эндотелия кровеносных сосудов фрагменты миокарда контрольной и основной групп были окрашены с использованием моноклональных антител к эндотелиальному фактору – CD31 и CD34.

При анализе экспрессии данных маркеров в образцах миокарда контрольной группы было выявлено, что гликопротеины локализовались в эндотелиальной выстилке кровеносных сосудов в виде интенсивного коричневого равномерного окрашивания цитоплазмы эндотелиоцитов.

Иммуногистохимическое окрашивание срезов миокарда при ожоговой

септикотоксемии отличалось уменьшением позитивно окрашенных эндотелиальных клеток с помощью клеточного маркера CD31 в сравнении с контрольной группой. Показатель объемной плотности сосудов при оценке экспрессии CD31 у ожоговых больных, умерших от ожоговой септикотоксемии, был достоверно ниже относительно площади сосудов контрольной группы на 23,9 % (Таблица 3, Рисунки 20, 21 и 22).

При оценке экспрессии эндотелиального фактора CD34 было установлено, что в основной группе отмечалось уменьшение распределения CD34-позитивных клеток по сравнению с группой контроля (Рисунки 23, 24 и 25). Наблюдались различия в интенсивности экспрессии эндотелиоцитов в исследуемых образцах миокарда погибших от ожоговой болезни в период септикотоксемии, которая выражалась в виде слабовыраженного неравномерного окрашивания клеток.

По результатам морфометрического исследования наблюдалось статистически значимое снижение объемной плотности сосудов основной группы на 20,1 % по сравнению с объемной плотностью вышеуказанного показателя контрольной группы (Таблица 3).

Таблица 3 – Иммуногистохимическое исследование объемной плотности (V_v , %) сосудов миокарда при экспрессии эндотелиального фактора CD31 и эндотелиального фактора CD34 в основной и контрольной группах ($M \pm SD$)

Параметры исследования	Контрольная группа	Основная группа
CD31	$3,73 \pm 1,38$	$(2,61 \pm 1,13)^*$
CD34	$10,27 \pm 2,39$	$(8,2 \pm 2,75)^*$
Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении с контрольной группой.		

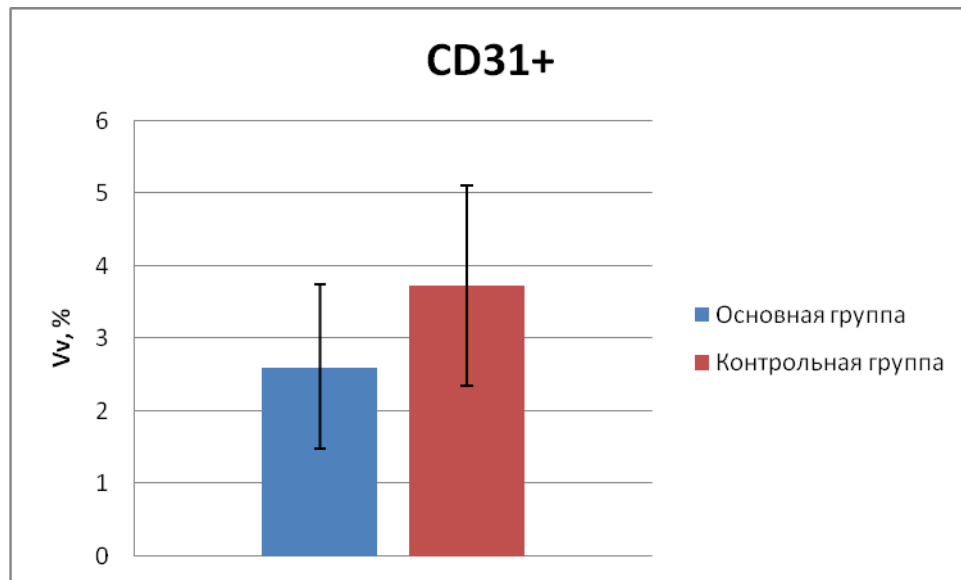


Рисунок 20 – Объемная плотность (V_v , %) сосудов миокарда при экспрессии эндотелиального фактора CD31 в основной и контрольной группах ($M \pm SD$)

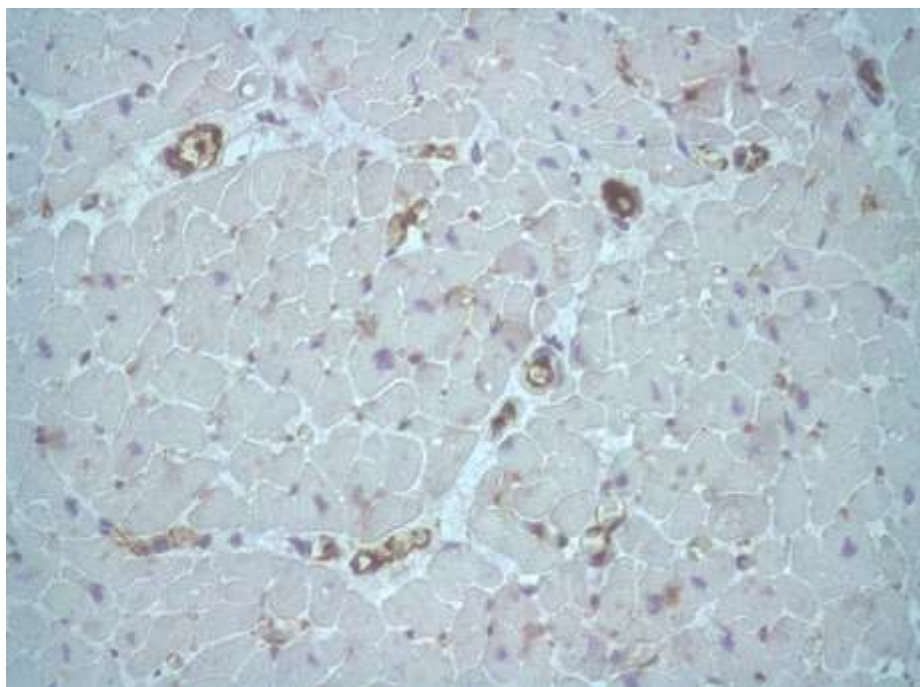


Рисунок 21 – Экспрессия эндотелиального фактора CD31 кровеносных сосудов контрольной группы. $\times 400$. Иммуногистохимическое исследование

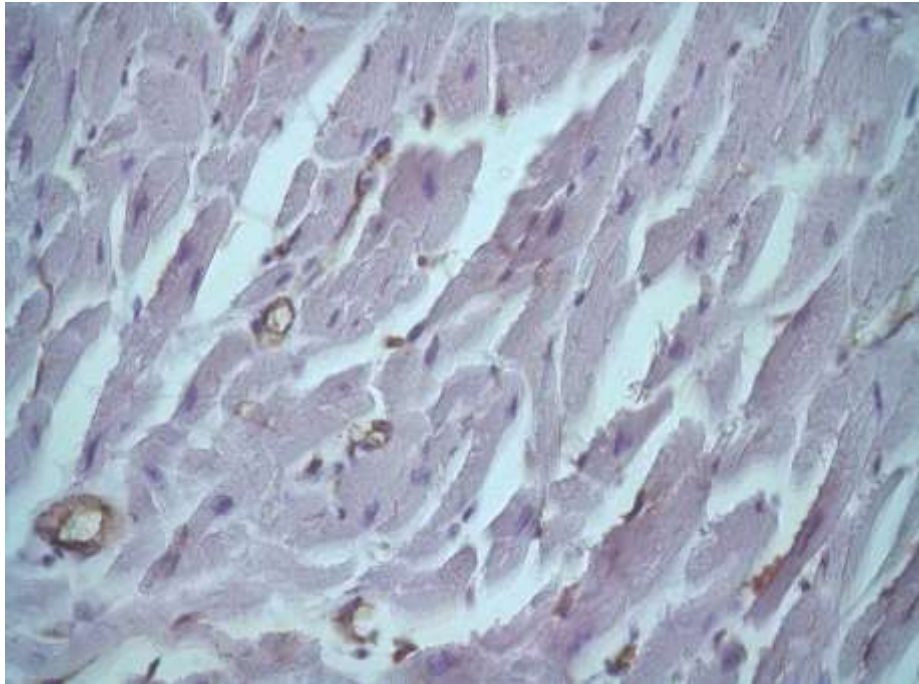


Рисунок 22 – Снижение экспрессии эндотелиального фактора CD31 кровеносных сосудов миокарда больного с ожоговой септикотоксемией. $\times 400$.

Иммуногистохимическое исследование

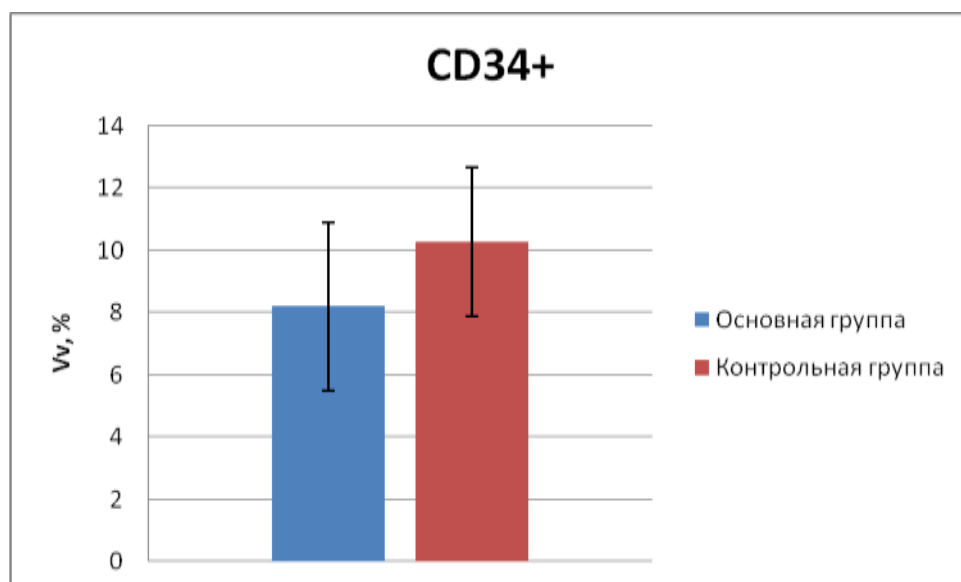


Рисунок 23 – Объемная плотность (Vv, %) сосудов миокарда при экспрессии эндотелиального фактора CD34 в основной и контрольной группах ($M \pm SD$)

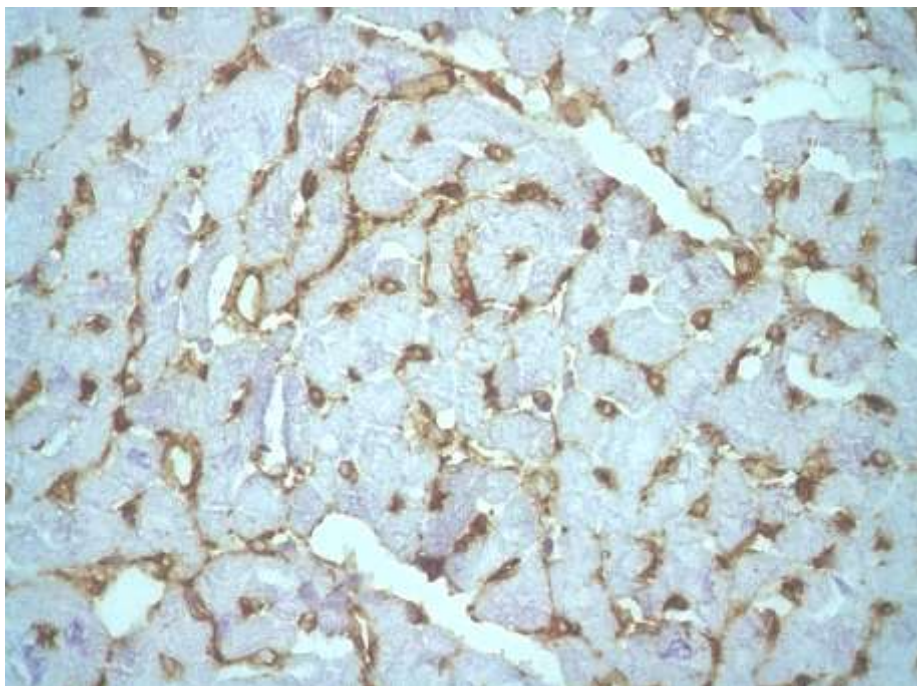


Рисунок 24 – Экспрессия эндотелиального фактора CD34 кровеносных сосудов контрольной группы. $\times 400$. Иммуногистохимическое исследование

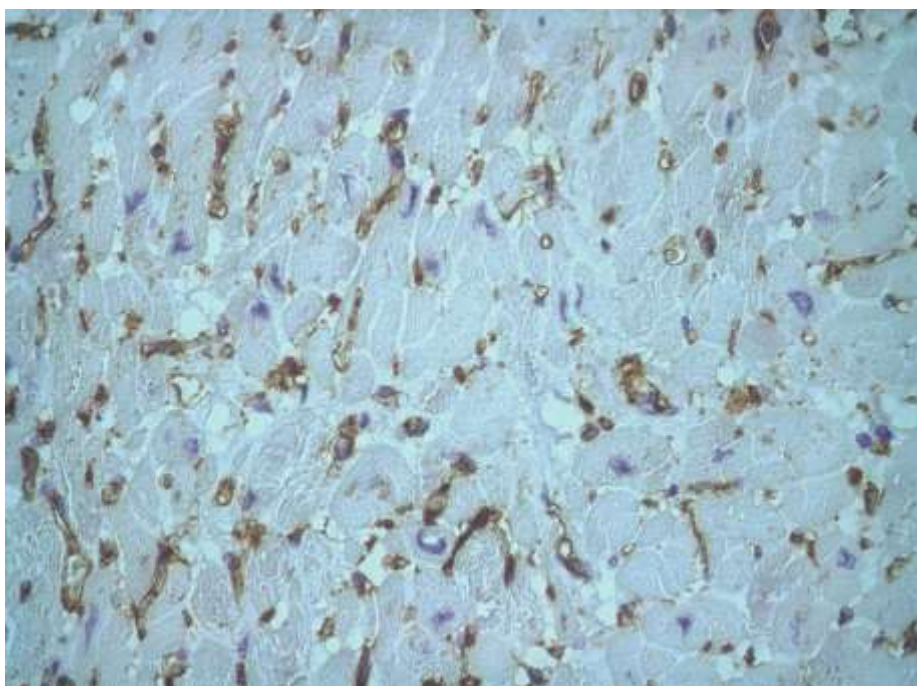


Рисунок 25 – Снижение экспрессии эндотелиального фактора CD34 кровеносных сосудов миокарда больного с ожоговой септикотоксемией. $\times 400$.

Иммуногистохимическое исследование

Таким образом, патоморфологические изменения мышцы сердца при ожоговой септикотоксемии представлены острыми расстройствами кровообращения, пролиферацией эндотелия кровеносных сосудов, острыми очаговыми повреждениями миокарда (контрактурами, миоцитолизисом и глыбчатым распадом кардиомиоцитов), а так же развитием межочного миокардита.

Альтерация эндотелиоцитов при ожоговой септикотоксемии характеризуется изменениями структуры клеточных белков эндотелия кровеносных сосудов в виде снижения экспрессии белков-маркеров эндотелиоцитов – CD31 и CD34.

Проведение комплексной оценки патоморфологических изменений и характера экспрессии белков-маркеров (CD31, CD34) эндотелия кровеносных сосудов миокарда свидетельствует о развивающихся при ожоговой септикотоксемии выраженных нарушениях процесса трансэндотелиального обмена, сопровождающегося выраженными микроциркуляторными расстройствами мышцы сердца, образованием острых очаговых повреждений кардиомиоцитов, и позволяет охарактеризовать механизмы, лежащие в основе летальных исходов у больных с ожоговой септикотоксемией.

3.3 Ультраструктурная организация эндотелиоцитов кровеносных капилляров миокарда при ожоговой септикотоксемии

С целью изучения особенностей ультраструктуры эндотелиоцитов кровеносных капилляров миокарда было выполнено электронно-микроскопическое исследование образцов мышцы сердца ожоговых больных умерших от септикотоксемии и контрольной группы. В контрольную группу вошли наблюдения скоропостижно умерших от острой коронарной смерти.

Было проведено сравнительное изучение выявленных изменений объемной плотности (Vv) органелл эндотелиоцитов капилляров миокарда с учетом

локализации исследуемого образца миокарда. Анализировали ультраструктурные изменения эндотелиоцитов кровеносных капилляров, локализующихся в области передней, боковой и задней стенок левого желудочка сердца.

Эндотелиальные клетки кровеносных капилляров миокарда левого желудочка сердца в контрольной группе имели характерное строение капилляров непрерывного типа (Рисунок 26). Цитоплазма эндотелиоцитов содержала большое количество везикул и везикуло-подобных структур. Плазмалемма эндотелиальных клеток характеризовалась обилием кавеол, как с люминальной, так и с аблюминальной стороны, что свидетельствовало об активности обменных процессов в клетке (Рисунок 27).

В структуре кровеносных капилляров миокарда левого желудочка больных с ожоговой септикотоксемией отмечали наличие эндотелиоцитов с признаками отека цитоплазмы (Рисунки 28 и 29). Такие капилляры локализовались преимущественно в участках передней и задней стенок левого желудочка, и в меньшей степени в боковой стенке.

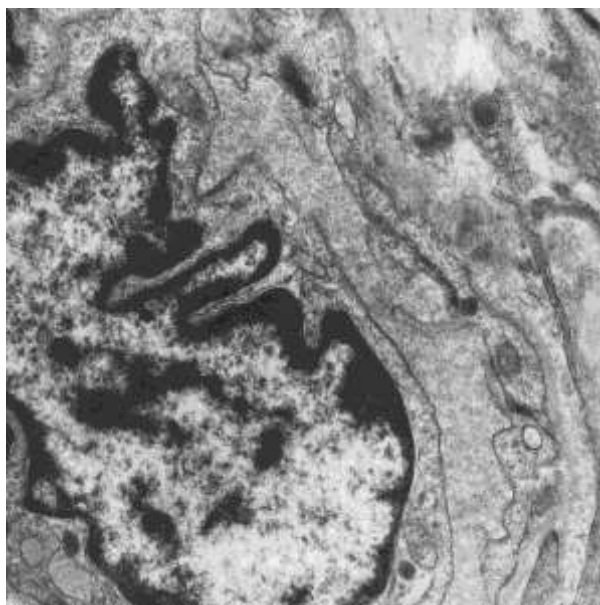


Рисунок 26 – Типичное строение капилляра 1-го типа в эндотелиальных клетках кровеносных капилляров миокарда левого желудочка в контрольной группе.

Электроннограмма, $\times 30\,000$

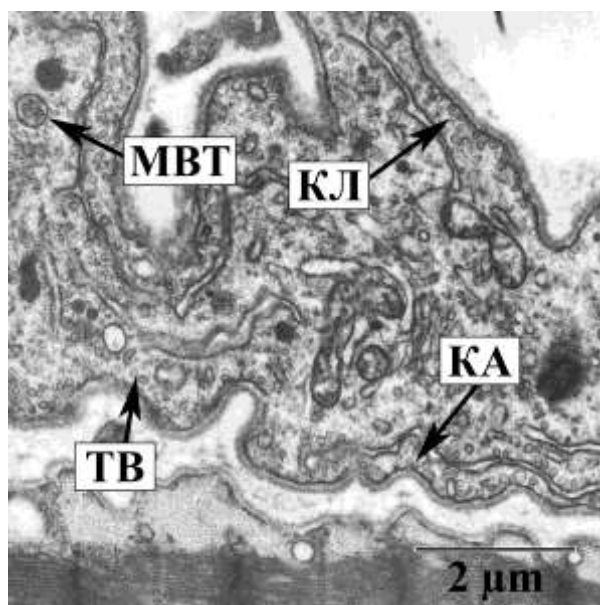


Рисунок 27 – Активность транспортных и обменных процессов в эндотелиоцитах кровеносных капилляров миокарда левого желудочка контрольной группы.

КЛ – люминальные кавеолы; КА – аблюминальные кавеолы;
 MBT – мультивезикулярное тельце; ТВ – транспортные везикулы.

Электроннограмма, $\times 30\,000$

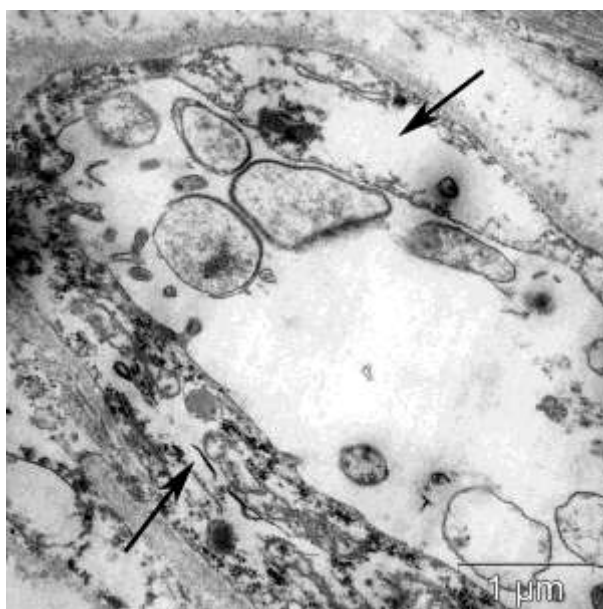


Рисунок 28 – Набухание эндотелиоцита кровеносного капилляра миокарда передней стенки левого желудочка больного с ожоговой септикотоксемией.

Электроннограмма, $\times 30\,000$

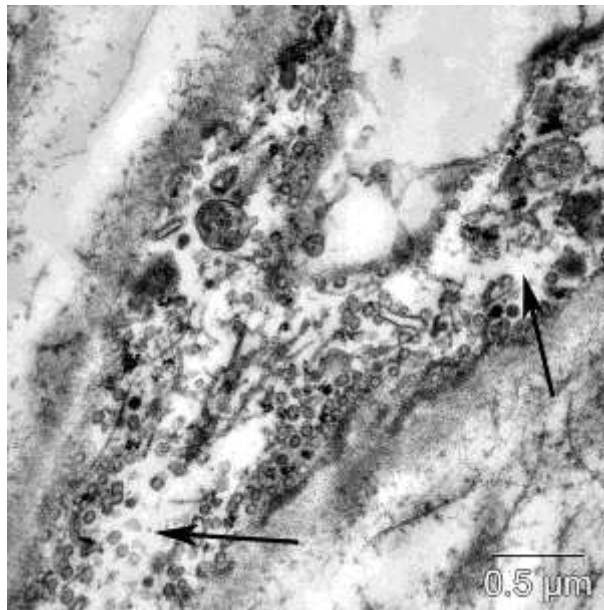


Рисунок 29 – Набухание эндотелиоцита кровеносного капилляра миокарда задней стенки левого желудочка больного с ожоговой септикотоксемией.

Электроннограмма, $\times 30\,000$

При исследовании отмечали различные типы контактов эндотелиальных клеток между собой – конец в конец, наложения и интердигитации (Рисунки 30, 31, 32, 33, 34 и 35).

При исследовании обращали внимание на повышенную складчатость мембраны эндотелиоцитов за счет инвагинаций и наличия выростов цитоплазмы с образованием микровыростов различной величины. Такая складчатость люминальной поверхности увеличивала общую обменную поверхность плазмолеммы эндотелиальных клеток, что указывает на активный трансэндотелиальный перенос веществ.

При оценке ультраструктуры эндотелиальных клеток кровеносных капилляров миокарда информативным было выявление клазматоза люминальной поверхности эндотелиоцитов во всех изучаемых отделах левого желудочка за счет истончения «ножек» микровыростов клеток и отрыва их от тел клеток в окружающее пространство (Рисунок 36).

При изучении миокарда контрольной группы отмечали более высокий

показатель объемной плотности суммарных везикулярных структур в эндотелиоцитах левого желудочка сердца по сравнению с эндотелиальными клетками ожоговых больных с септикотоксемией (Таблица 4).

В результате развития ожоговой септикотоксемии в эндотелиоцитах капилляров миокарда боковой стенки левого желудочка сердца происходило увеличение объемной плотности люминальных кавеол на 40 % по сравнению с контрольной группой, в передней стенке этот показатель уменьшался на 47 %. Объемная плотность люминальных кавеол задней стенки левого желудочка была сопоставима с контролем.

Объемная плотность аблюминальных кавеол в эндотелиоцитах кровеносных капилляров миокарда передней стенки левого желудочка основной группы была больше на 81 %, чем объемная плотность аблюминальных кавеол в эндотелиоцитах контрольной группы, в задней стенке больше на 49 %, в боковой – на 34 %.

Таблица 4 – Объемная плотность (V_v , %) везикулярных структур эндотелиоцитов кровеносных капилляров миокарда в контрольной группе и при ожоговой септикотоксемии ($M \pm SD$)

Исследуемые органеллы	Контрольная группа	Ожоговая септикотоксемия		
		Передняя стенка ЛЖ	Боковая стенка ЛЖ	Задняя стенка ЛЖ
Люминальные кавеолы	$3,46 \pm 1,18$	$1,84 \pm 0,92$	$5,81 \pm 1,55$	$3,35 \pm 1,22$
Аблюминальные кавеолы	$10,88 \pm 2,79$	$(2,06 \pm 1,36)^*$	$(7,15 \pm 1,31)^*$	$(5,59 \pm 1,99)^*$
Транспортные везикулы	$12,18 \pm 2,74$	$(3,83 \pm 1,43)^*$	$(5,42 \pm 2,48)^*$	$(6,33 \pm 1,92)^*$
МВТ	$0,85 \pm 0,09$	$(4,61 \pm 2,33)^*$	$(2,24 \pm 1,05)^*$	$(6,38 \pm 1,19)^*$
Везикулярные структуры	$26,52 \pm 2,24$	$(7,73 \pm 1,25)^*$	$(18,38 \pm 1,78)^*$	$(15,27 \pm 1,71)^*$
Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении с контрольной группой.				

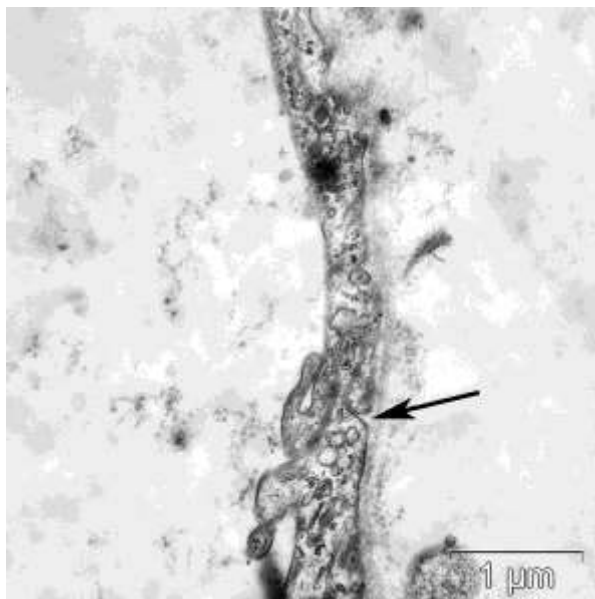


Рисунок 30 – Контакт типа интердигитации эндотелиальных клеток кровеносного капилляра миокарда боковой стенки левого желудочка больного с ожоговой септикотоксемией. Электронограмма, $\times 30\,000$

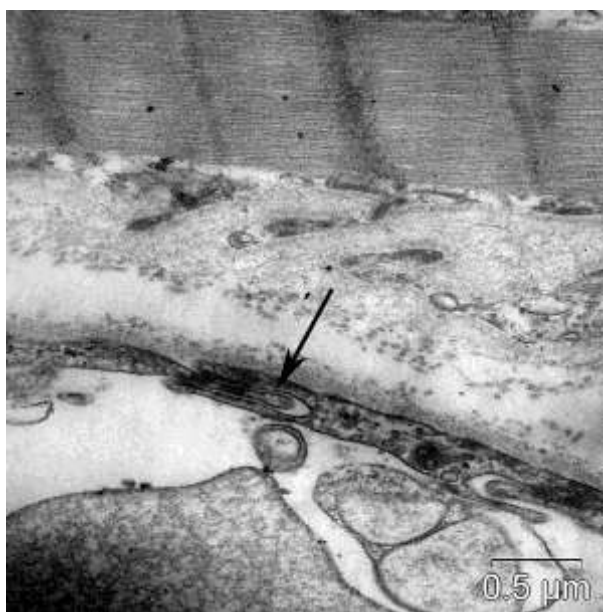


Рисунок 31 – Контакт эндотелиоцитов кровеносного капилляра типа интердигитации в передней стенке миокарда левого желудочка больного с ожоговой септикотоксемией. Электронограмма, $\times 30\,000$

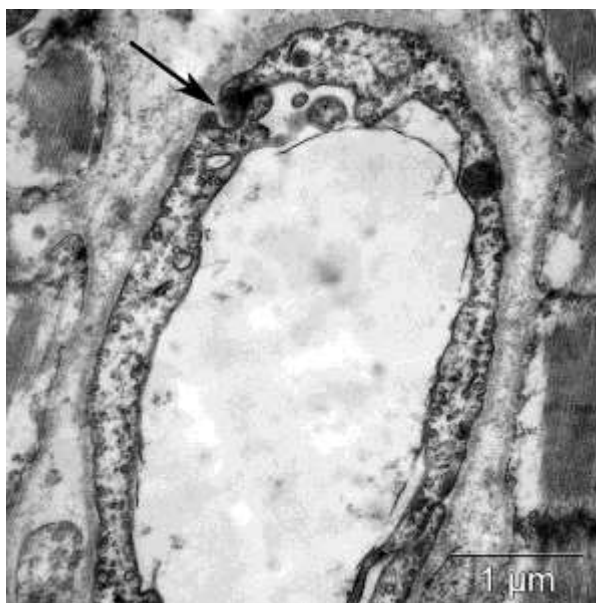


Рисунок 32 – Неплотный контакт типа интердигитации эндотелиальных клеток кровеносных капилляров миокарда боковой стенки левого желудочка больного с ожоговой септикотоксемией. Электронограмма, $\times 30\,000$

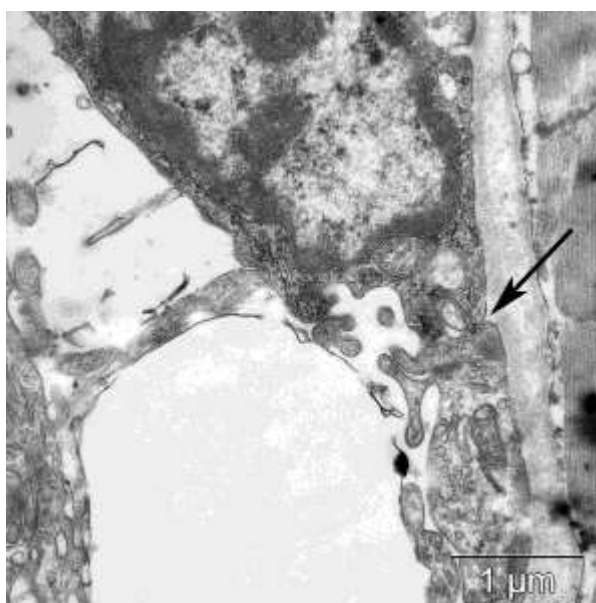


Рисунок 33 – Контакт типа конец в конец эндотелиальных клеток кровеносных капилляров миокарда боковой стенки левого желудочка больного с ожоговой септикотоксемией. Электронограмма, $\times 30\,000$

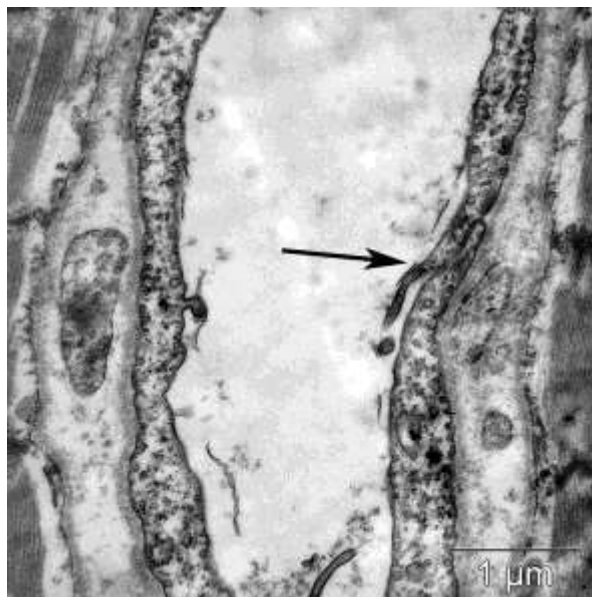


Рисунок 34 – Контакт типа наложения эндотелиоцитов кровеносных капилляров миокарда боковой стенки левого желудочка больного с ожоговой септикотоксемией. Электронограмма, $\times 30\,000$

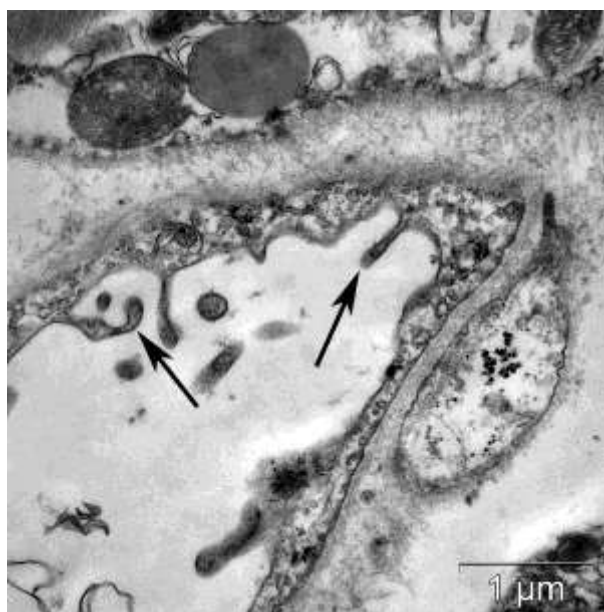


Рисунок 35 – Микровыросты люминальной поверхности эндотелиоцитов кровеносного капилляра боковой стенки левого желудочка больного с ожоговой септикотоксемией. Электронограмма, $\times 30\,000$

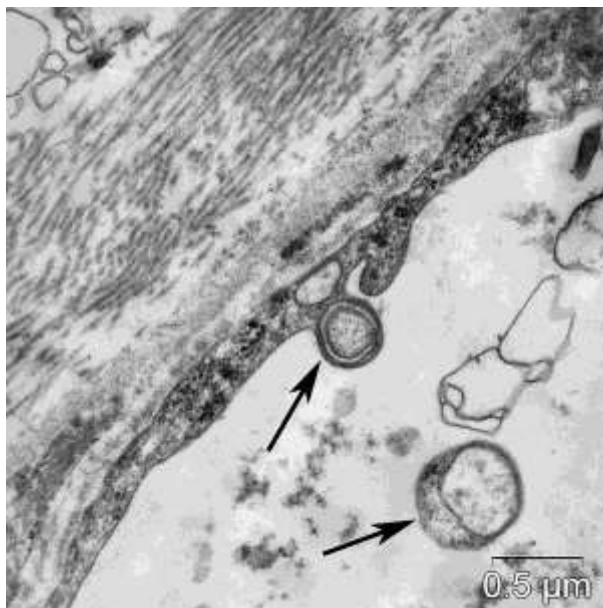


Рисунок 36 – Клазматоз в эндотелиоците кровеносных капилляров задней стенки левого желудочка больного с ожоговой септикотоксемией. Электронограмма, $\times 40\,000$

Эндотелий кровеносных капилляров миокарда левого желудочка отличался от контрольной группы объемной плотностью свободных транспортных везикул: в передней стенке этот параметр был ниже на 59 %, в боковой – на 56 %, в задней – на 48 % (Рисунок 37).

При ожоговой септикотоксемии в эндотелиоцитах кровеносных капилляров миокарда задней стенки левого желудочка сердца наблюдалось увеличение объемной плотности мультивезикулярных телец в 7,5 раза по сравнению с объемной плотностью вышеуказанного показателя эндотелиоцитов капилляров миокарда левого желудочка сердца контрольной группы, в передней стенке – в 5,42 раза, в боковой – в 2,64 раза больше (Рисунки 38 и 39).

Суммарная объёмная плотность везикулярных структур в эндотелиоцитах кровеносных капилляров миокарда передней стенки левого желудочка сердца ожоговых больных была на 71 % меньше, чем в эндотелиальных клетках контрольной группы; в задней стенке меньше на 42 %, в боковой – на 31 %.

Выявленное снижение объемной плотности люминальных и аблюминальных кавеол может свидетельствовать о повышении проницаемости

эндотелиальных клеток кровеносных капилляров миокарда больных с ожоговой септикотоксемией. В совокупности со снижением объемной плотности транспортных везикул в трех отделах левого желудочка, можно предположить, что данные различия закономерно обусловлены снижением транспортной функции эндотелия кровеносных сосудов.

В результате развития ожоговой септикотоксемии в эндотелиоцитах кровеносных капилляров миокарда левого желудочка сердца происходило увеличение объемных плотностей митохондрий и снижение объемных плотностей цистерн гранулярного эндоплазматического ретикулума по сравнению с показателями объемной плотности указанных параметров эндотелиальных клеток миокарда левого желудочка сердца контрольной группы (Таблица 5).

Наряду с этим, при исследовании было выявлено, что объемная плотность митохондрий в эндотелиоцитах капилляров миокарда передней стенки левого желудочка умерших от ожоговой септикотоксемии была на 66 % больше по сравнению с контрольной группой, в боковой – на 9 %. В задней стенке левого желудочка у ожоговых больных объемная плотность митохондрий была примерно равна объемной плотности вышеуказанного показателя эндотелиальных клеток кровеносных капилляров миокарда контрольной группы.

Таблица 5 – Объемная плотность (V_v , %) органелл эндотелиоцитов кровеносных капилляров миокарда в контрольной и основной группах ($M \pm SD$)

Исследуемые органеллы	Контрольная группа	Ожоговая септикотоксемия		
		Передняя стенка ЛЖ	Боковая стенка ЛЖ	Задняя стенка ЛЖ
Митохондрии	$5,75 \pm 1,75$	$9,55 \pm 4,71$	$6,24 \pm 2,68$	$5,76 \pm 2,05$
ГЭР	$6,11 \pm 1,48$	$5,77 \pm 1,09$	$5,15 \pm 1,71$	$5,72 \pm 1,93$
Аутолизосомы	$2,56 \pm 1,08$	$(5,18 \pm 2,37)^*$	$(3,61 \pm 0,83)^*$	$3,22 \pm 1,16$
Аутофагосомы	$0,82 \pm 0,35$	$(5,36 \pm 0,28)^*$	$(11,0 \pm 1,41)^*$	$(6,18 \pm 0,94)^*$
Липиды	$0,06 \pm 0,03$	$(1,49 \pm 0,63)^*$	$(3,43 \pm 0,75)^*$	$(2,36 \pm 0,58)^*$
Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении с контрольной группой.				

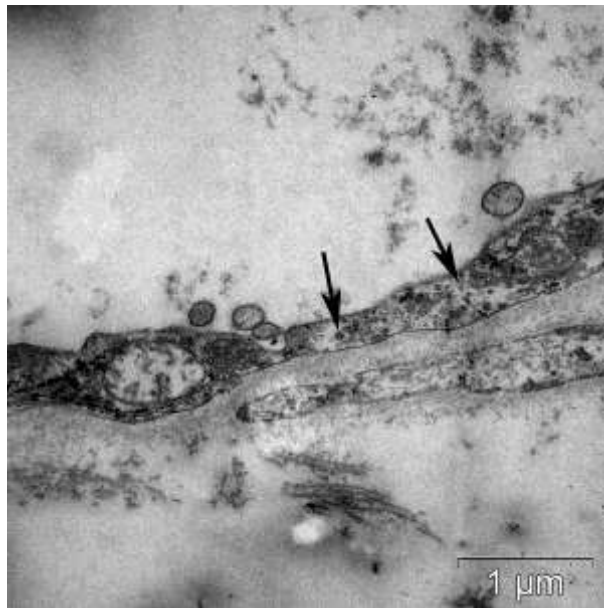


Рисунок 37 – Транспортные везикулы в эндотелиоците кровеносного капилляра передней стенки левого желудочка больного с ожоговой септикотоксемией.

Электроннограмма, $\times 30\,000$

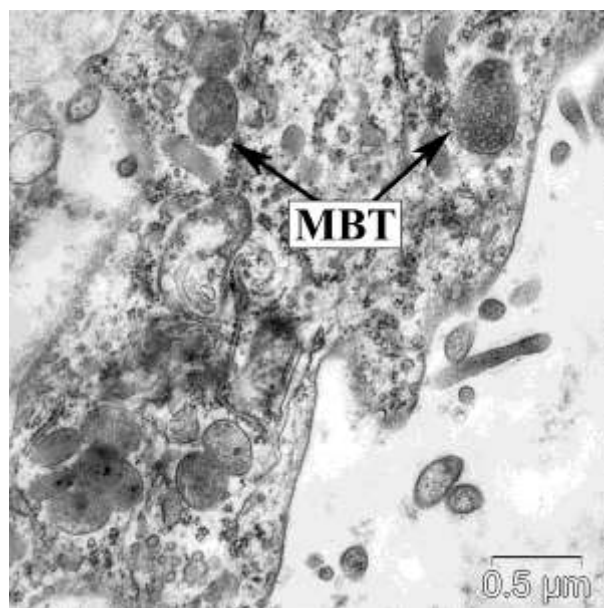


Рисунок 38 – Мультивезикулярные тельца в эндотелиоцитах кровеносных капилляров боковой стенки левого желудочка больного с ожоговой септикотоксемией. MBT – мультивезикулярное тельце. Электроннограмма,

$\times 30\,000$

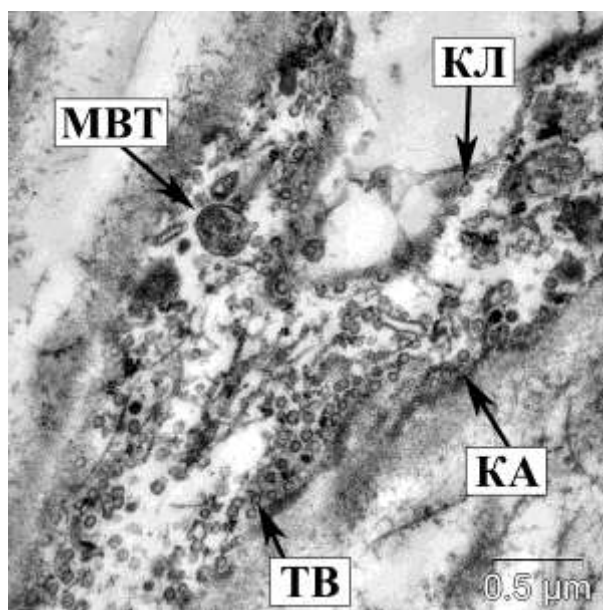


Рисунок 39 – Везикулярный транспорт в эндотелиальных клетках кровеносных капилляров миокарда задней стенки левого желудочка больного с ожоговой септикотоксемией. КЛ – люминальные кавеолы; КА – аблюминальные кавеолы; MBT – мультивезикулярное тельце; ТВ – транспортные везикулы.

Электроннограмма, $\times 30\,000$

Увеличение объемной плотности митохондрий эндотелиальных клеток кровеносных капилляров у ожоговых больных, умерших в период ожоговой септикотоксемии, было связано с набуханием органелл. Морфологическими проявлениями набухания митохондрий было округление и увеличение размеров органелл, деформация и деструкция крист, увеличение межкристных пространств, просветление и гомогенизация матрикса митохондрий (Рисунок 40).

Объемная плотность цистерн гранулярного эндоплазматического ретикулума в эндотелиальных клетках кровеносных капилляров миокарда боковой стенки левого желудочка у ожоговых больных была на 19 % меньше, чем в эндотелиоцитах контрольной группы; в задней стенке левого желудочка данный показатель уменьшался на 7 %, в передней – на 6 %. Показатели объемной плотности цистерн гранулярной эндоплазматической сети достоверно не отличались от величин в контроле, что было связано с их набуханием.

При проведении исследования были обнаружены изменения объемной

плотности аутофагосом и аутолизосом эндотелиоцитов кровеносных капилляров миокарда левого желудочка сердца у ожоговых больных с септикотоксемией по сравнению с показателями объемной плотности указанных параметров эндотелиоцитов капилляров миокарда левого желудочка сердца контрольной группы (см. таблицу 5).

Объемная плотность аутолизосом в эндотелиоцитах капилляров миокарда передней стенки левого желудочка при ожоговой септикотоксемии была в 2,02 раза больше по сравнению с контрольной группой, в боковой стенке этот показатель увеличивался в 1,47 раза, в задней – в 1,26 раза. В среднем, отмечалось увеличение объемной плотности аутолизосом эндотелиальных клеток кровеносных капилляров миокарда левого желудочка у ожоговых больных относительно вышеуказанного параметра контрольной группы в 1,56 раза. В аутолизосомах можно было идентифицировать частично деградированный материал липидов (Рисунок 41).

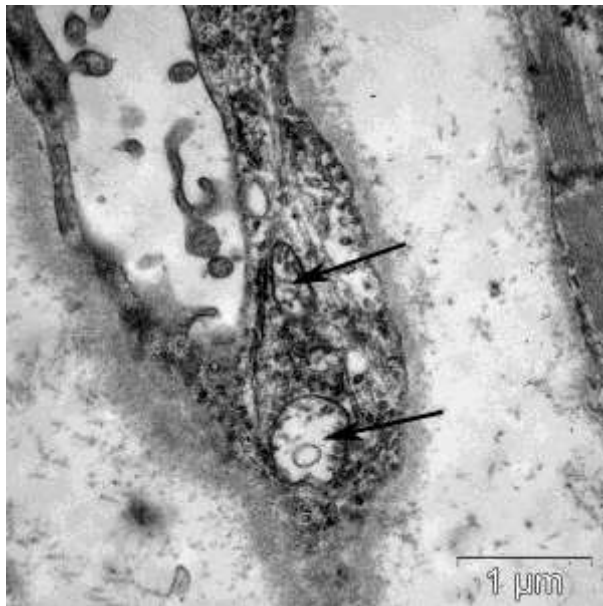


Рисунок 40 – Набухание митохондрий в цитоплазме эндотелиоцитов кровеносных капилляров миокарда больного с ожоговой септикотоксемией. Электронограмма,

× 30 000

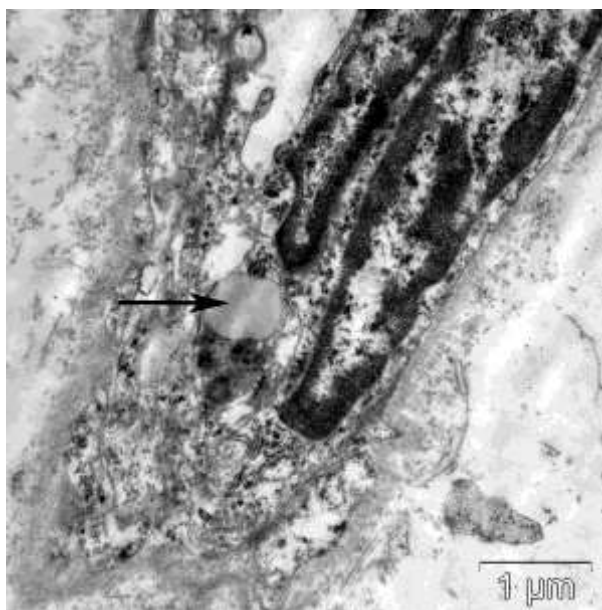


Рисунок 41 – Аутолизосома с частично деградированным материалом и липидами в эндотелиальных клетках кровеносных капилляров миокарда больного с ожоговой септикотоксемией. Электронограмма, $\times 30\,000$

При морфометрии ультратонких срезов в эндотелиоцитах кровеносных капилляров миокарда левого желудочка сердца ожоговых больных с септикотоксемией показатель объемной плотности аутофагосом значительно превышал объемную плотность аутофагосом контрольной группы. Данный параметр был выше всего в боковой стенке левого желудочка по сравнению с контрольной группой – в 13,41 раз, в задней стенке отмечалось увеличение этого параметра – в 7,54 раза, в передней стенке – в 6,54 раза. В среднем, в эндотелиоцитах кровеносных капилляров миокарда левого желудочка у ожоговых больных, умерших от септикотоксемии, объемная плотность аутофагосом была увеличена в 9,16 раза относительно объемной плотности аутофагосом эндотелиальных клеток кровеносных капилляров левого желудочка контрольной группы. Аутофагосомы содержали фрагменты цитоплазмы, митохондрии, везикулы и липиды (Рисунки 42, 43, 45 и 46).

В результате развития ожоговой септикотоксемии в эндотелиоцитах капилляров миокарда левого желудочка сердца происходило увеличение объемной плотности липидов по сравнению с контрольной группой в боковой, задней и передней стенках в 57,17 раза, в 39,33 и в 24,83 раза соответственно (Рисунок 47).

На основании вышеизложенного, можно заключить, что при морфометрическом анализе ультраструктуры эндотелиоцитов кровеносных капилляров трех различных отделов миокарда левого желудочка сердца у больных с ожоговой септикотоксемией были выявлены статистически значимые морфологические изменения в сравнении с эндотелиальными клетками контрольной группы.

Более выраженные изменения ультраструктуры были отмечены в цитоплазме эндотелиальных клеток из участков передней и боковой стенок левого желудочка сердца; в меньшей степени изменения ультраструктуры эндотелиоцитов кровеносных капилляров были выявлены в эндотелиальных клетках кровеносных капилляров миокарда задней стенки левого желудочка.

Характерными ультраструктурными изменениями эндотелиоцитов кровеносных капилляров явилось наличие морфологических признаков, свидетельствующих о снижении транспортной функции клеток за счет уменьшения в цитоплазме аблюминальных кавеол, транспортных везикул и нарушения структуры клетки в виде внутриклеточного отека и деструкции мембранных органелл, появления в цитоплазме аутофагосом и аутолизосом.

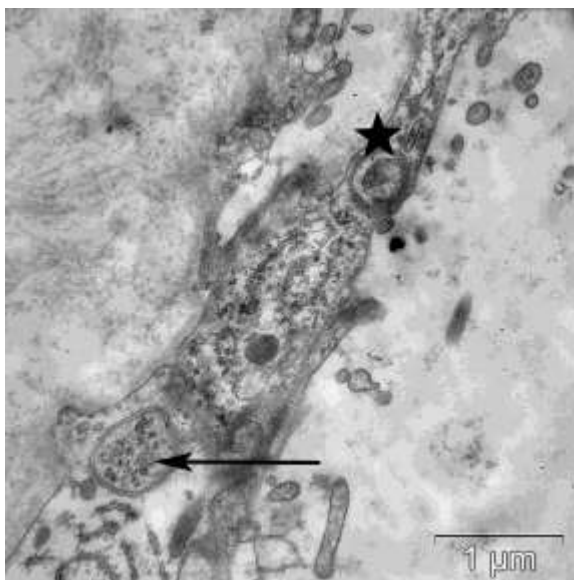


Рисунок 42 – Аутофагосома с фрагментом цитоплазмы (стрелка), аутофагосома с митохондрией (звездочка) в эндотелиоците больного с ожоговой септикотоксемией. Электронограмма, $\times 30\,000$

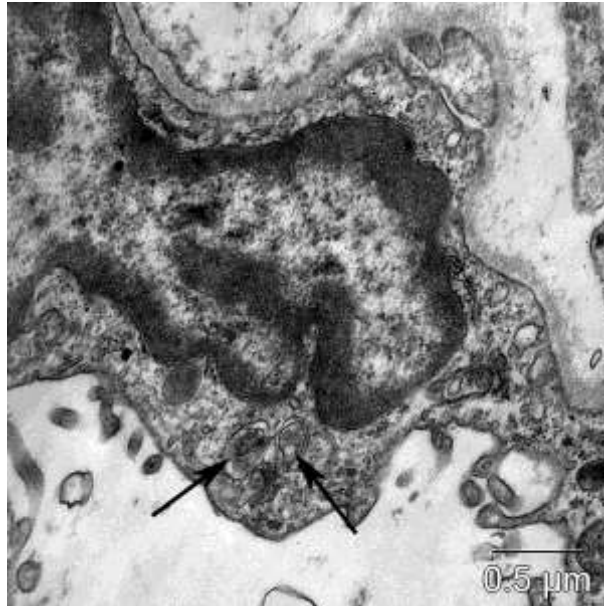


Рисунок 43 – Аутофагосомы с везикулярными структурами в эндотелиальных клетках больного с ожоговой септикотоксемией. Электронограмма, $\times 30\,000$

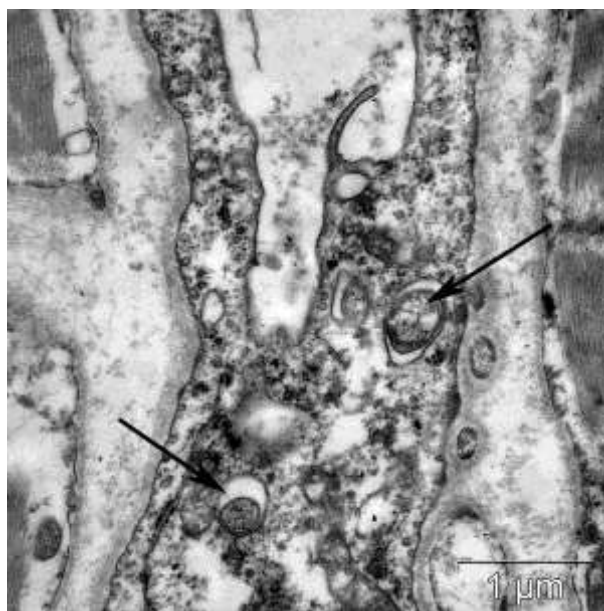


Рисунок 44 – Аутофагия в цитоплазме эндотелиоцитов кровеносных капилляров миокарда больного с ожоговой септикотоксемией. Электронограмма, $\times 30\,000$

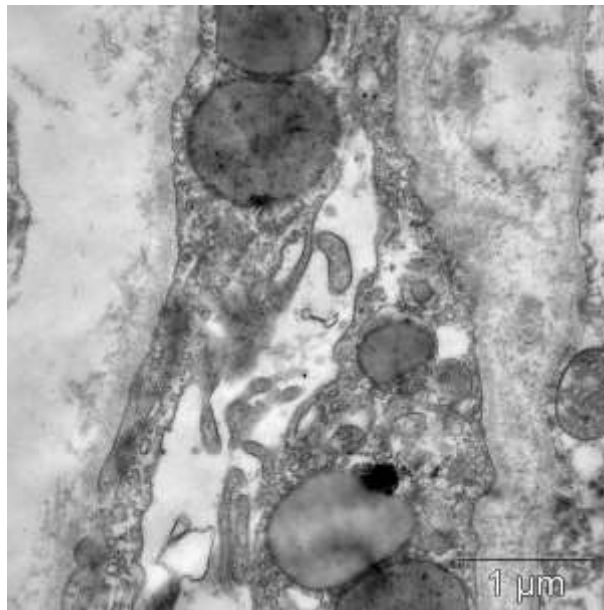


Рисунок 45 – Аутофагосомы с липидами в эндотелиальных клетках кровеносных капилляров миокарда левого желудочка больного с ожоговой септикотоксемией. Электронограмма, $\times 30\,000$

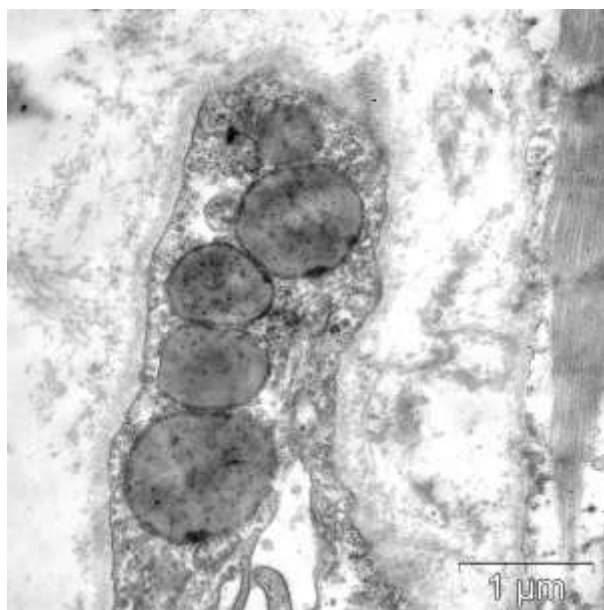


Рисунок 46 – Липофагия в эндотелиоците кровеносного капилляра миокарда больного с ожоговой септикотоксемией. Электронограмма, $\times 30\,000$

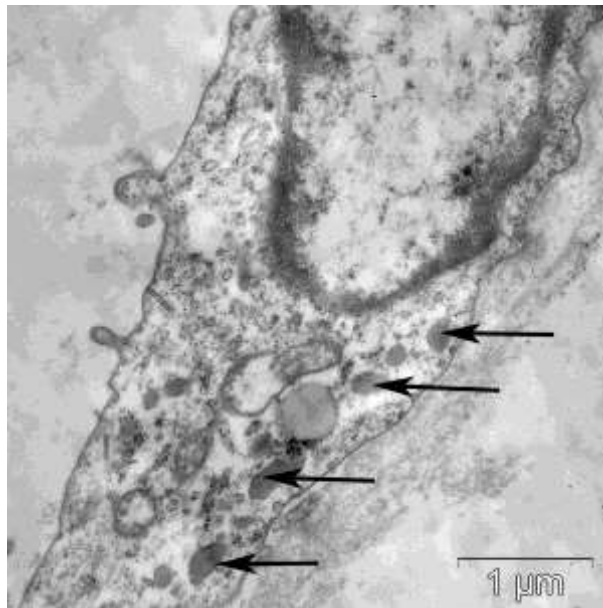


Рисунок 47 – Липидные включения в цитоплазме эндотелиальных клетках кровеносных капилляров миокарда больного с ожоговой септикотоксемией.

Электроннограмма, $\times 30\,000$

3.4 Обсуждение результатов проведенного исследования

Ожоговая септикотоксемия является одной из самых частых причин летальности при ожоговой болезни [148; 281]. Летальность при ожоговой септикотоксемии обусловлена развитием устойчивости патогенной флоры к антибиотикам, вторичным иммунодефицитным состоянием, протеолитической активностью крови с усиленным распадом плазменных и тканевых белков, приводящих к септической и метаболической интоксикации, а так же к гипоксии и выраженным микроциркуляторным расстройствам [126; 274; 292].

Развитие микроциркуляторных расстройств при септических состояниях связано с эндотелиальной дисфункцией за счет структурных изменений эндотелия кровеносных капилляров [127; 148].

Эндотелию сосудов принадлежит ключевая роль в функционировании и регуляции системы микроциркуляции органов и тканей, поэтому альтерация эндотелия кровеносных капилляров сопровождается выраженными нарушениями

функционирования гистогематического барьера, проницаемости сосудистой стенки, регуляции гомеостаза [146; 208; 287]. Альтерация эндотелия приводит к прогрессирующим микроциркуляторным расстройствам и развитию полиорганной недостаточности [62; 167; 292].

Сердце следует рассматривать, как один из основных органов-мишеней, страдающих при развитии полиорганной недостаточности в результате прогрессирующих микроциркуляторных расстройствах при сепсисе [98; 117; 209; 237; 276].

Щеголев А. И. с соавторами [98] указывают на информативность проведения полноценных клинико-патологоанатомических сопоставлений при изучении механизмов развития органной недостаточности и танатогенеза у больных с сепсисом. В связи с изложенным представилось целесообразным провести комплексную оценку клинико-морфологических проявлений ожоговой септикотоксемии, основанную на изучении 94 медицинских карт ожоговых больных, результатов аутопсии, патоморфологического, иммуногистохимического и ультраструктурного исследования эндотелия кровеносных сосудов миокарда при летальной ожоговой септикотоксемии.

При клинико-морфологическом анализе летальных случаев ожоговой септикотоксемии характерным явилось наличие стойкой артериальной гипотензии при непрерывной коррекции вазопрессорными препаратами, в лабораторных данных отмечали выраженное повышение показателя лейкоцитарного индекса интоксикации, С-реактивного белка, а также снижения лимфоцитарного индекса и абсолютную лимфопению.

Полученные данные при ожоговой септикотоксемии коррелируют со сведениями, описанными в литературе авторами, наблюдавшими подобные клинико-лабораторные изменения при сепсисе, среди которых важными критериями при оценки тяжести состояния больного являются стойкая гипотония при поддержке вазопрессорами и абсолютная лимфопения [129; 156; 163; 209; 242; 254; 261]. При этом, по данным авторов, более чем в 50 % случаев у больных с сепсисом отмечали, наряду с систолической, диастолическую недостаточность левого желудочка,

которую следует рассматривать, как предиктор летального исхода.

Мишнев О. Д. с соавторами [58] называют определяющими патоморфологическими изменениями при сепсисе выраженные нарушения в системе микроциркуляции и очаговую ишемию миокарда с мозаичностью поражений, представленных контрактурами, миоцитолизисом и глыбчатым распадом кардиомиоцитов. На подобный характер патоморфологических изменений указывают большинство авторов, занимавшихся изучением морфологии сердца при сепсисе [98; 177; 175; 242; 244; 261].

При выполнении работы микроскопическое исследование срезов миокарда в случаях ожоговой септикотоксемии позволило выявить патоморфологические изменения, представленные острыми расстройствами кровообращения, пролиферацией эндотелия кровеносных капилляров, острыми очаговыми повреждениями миокарда, а также повышением экспрессии общего лейкоцитарного антигена (CD45).

Таким образом, согласно полученным данным патоморфологические изменения микроциркуляторного русла миокарда при ожоговой септикотоксемии, обусловленные поражением эндотелия, закономерно сочетались с образованием контрактур, очагов глыбчатого распада и миоцитолизиса, что согласуется с данными выполненных исследований при сепсисе [175; 177; 242; 244].

Выявленные особенности поражения эндотелия при ожоговой септикотоксемии нашли подтверждение в полученных данных при проведении иммуногистохимического исследования, проводившегося с целью выявления уровня экспрессии белков-маркеров кровеносных сосудов (CD31, CD34). Особенности экспрессии эндотелиоцитами кровеносных сосудов миокарда при ожоговой септикотоксемии характеризовались снижением уровня белков-маркеров кровеносных сосудов CD31 и CD34.

Таким образом, патоморфологические изменения в виде пролиферации эндотелия кровеносных капилляров миокарда и снижение экспрессии белков-маркеров CD31 и CD34, могут свидетельствовать о нарушении барьерной

функции эндотелия и истощении пула его регенерации при ожоговой септикотоксемии.

Полученные результаты согласуются с данными литературы о том, что воспалительная реакция и сепсис являются важными факторами для развития выраженных микроциркуляторных расстройств, сопровождающихся активацией эндотелиоцитов, эндотелиальной дисфункцией и эндотелиальной деструкцией [177; 275; 289]. В этом контексте Sponk P. E. et al. [275] пишут о том, что сепсис следует рассматривать, как «болезнь микроциркуляции», а Hotchkiss R. S. и Karl L. T. [177] указывали на важность того факта, что активацию эндотелия и его дисфункцию следует рассматривать не только, как «инициацию сепсиса», но и как развитие полиорганной недостаточности.

С учетом изложенного, на следующем этапе работы был проведен морфометрический анализ ультраструктурной организации эндотелиоцитов кровеносных капилляров миокарда при ожоговой септикотоксемии.

Было показано, что ультраструктурная организация эндотелиоцитов кровеносных капилляров миокарда при ожоговой септикотоксемии характеризуется нарушением структуры клетки в виде внутриклеточного отека и деструкции мембранных органелл, редукции везикулярного трансэндотелиального транспорта, а так же активацией аутофагии за счет появления в цитоплазме аутофагосом и аутолизосом.

Полученные данные об изменении ультраструктуры эндотелия кровеносных капилляров миокарда свидетельствуют о выраженных нарушениях транспортной функции эндотелиоцитов, что является значимым при развитии прогрессирующих микроциркуляторных расстройств при ожоговой септикотоксемии, приводящих к полиорганной недостаточности. Эти данные согласуются со сведениями, приведенными в работе Deutchman C. S. et al. [146], которые в своей крупной обзорной статье «Sepsis: Current dogma and new perspectives» представили информативные данные о значении расстройств эндотелиальной системы в развитии полиорганной недостаточности. При этом авторы, рассуждая

о полиорганной недостаточности, предлагают даже отдельно выделять, как органную – эндотелиальную недостаточность.

При сравнительном морфометрическом анализе была выявлена гетерогенность ультраструктурных изменений эндотелиоцитов кровеносных капилляров в различных отделах левого желудочка сердца. Так в эндотелиоцитах кровеносных капилляров миокарда передней стенки левого желудочка сердца было выявлено уменьшение объемных плотностей люминальных, аблюминальных кавеол и транспортных везикул в 1,88 раза, 5,28 раза и 3,18 раза соответственно по сравнению с эндотелиоцитами контрольной группы. Кроме того было установлено, что объемная плотность мультивезикулярных телец в эндотелиальных клетках кровеносных капилляров миокарда передней стенки левого желудочка сердца основной группы была больше в 5,42 раза, объемная плотность аутолизосом – в 2,02 раза, аутофагосом – в 5,36 раза, объемная плотность липидов – в 24,83 раза относительно указанных параметров группы контроля.

При морфометрическом анализе миокарда боковой стенки левого желудочка сердца у ожоговых больных с септикотоксемией наблюдали снижение объемной плотности аблюминальных кавеол в 1,52 раза, объемная плотность транспортных везикул уменьшилась в 2,25 раза по сравнению с контрольной группой. Кроме того при исследовании было выявлено, что объемная плотность люминальных кавеол эндотелиоцитов кровеносных капилляров миокарда боковой стенки левого желудочка основной группы была больше в 1,6 раза; объемная плотность мультивезикулярных телец – в 2,64 раза; объемная плотность аутолизосом – в 1,41 раза; объемная плотность аутофагосом – в 13,41 раза и объемная плотность липидов – в 57,17 раза, чем вышеуказанные показатели эндотелиоцитов кровеносных капилляров миокарда контрольной группы.

При морфометрии объемных плотностей аблюминальных кавеол и транспортных везикул в эндотелиальных клетках кровеносных капилляров миокарда задней стенки левого желудочка сердца при ожоговой септикотоксемии отмечали снижение этих параметров почти в 2 раза в сравнении

с эндотелиоцитами контрольной группы. Обращало на себя внимание то, что объемная плотность мультивезикулярных телец эндотелиальных клеток кровеносных капилляров исследуемого миокарда задней стенки левого желудочка сердца умерших от ожоговой септикотоксемии была больше в 7,5 раз, аутолизосом – в 1,26 раза, аутофагосом – в 7,54 раза, липидов – в 39,33 раза относительно вышеуказанных параметров группы контроля.

Выявленные изменения согласуются с данными Guillory A. N. et al. [117], согласно которым ожоговая септикотоксемия характеризуется повышенной секрецией провоспалительных медиаторов на фоне выраженной интоксикации, способствующих развитию системного воспалительного ответа, нарушению кровоснабжения и повышению проницаемости микрососудистого русла миокарда.

Полученные при выполнении исследования данные об ультраструктурных изменениях эндотелиоцитов кровеносных капилляров в виде набухания цитоплазмы и органелл, а также снижения концентрации везикулярных структур, по-видимому, обусловлены воздействием медиаторов воспаления, а большая степень выраженности этого процесса в капиллярах передней стенки миокарда левого желудочка связана с особенностями кровоснабжения данной области сердца, которая является самой частой локализацией развития острых инфарктов.

Кроме того, различная степень выраженности ультраструктурных изменений эндотелиоцитов кровеносных капилляров миокарда из участков передней, боковой и задней стенок левого желудочка сердца может быть связана с гетерогенностью альтерации эндотелия и компенсаторных возможностей в различных отделах микроциркуляторного русла мышцы сердца.

Выявленную при ожоговой септикотоксемии активацию аутофагии с усилением эндоцитоза, следует рассматривать, как закономерно развивающуюся компенсаторно-приспособительную реакцию, направленную на сохранение клеточного пула эндотелиоцитов кровеносных капилляров миокарда в ответ на альтеративное воздействие в результате развития ожоговой септикотоксемии.

Известно, что существует базальный уровень аутофагических процессов,

который поддерживает клеточный гомеостаз путем удаления поврежденных органелл, неправильно свернутых белков и патогенных микроорганизмов [216]. Нарушенный аутофагический ответ может играть важную роль в реакции организма при выраженном стрессовом воздействии, например таком, как ожоговая септикотоксемия. В ряде исследований, посвященных аутофагии, было показано ее важное влияние на многие ассоциированные с эндотелиальной дисфункцией процессы, протекающие при различной патологии сердца [104; 113; 135; 210; 216; 233; 243]. Было показано, что аутофагия в эндотелиоцитах сосудов микроциркуляторного русла регулируется рядом биологических факторов и химических веществ, что сопровождается морфофункциональными изменениями эндотелиальных клеток.

Об актуальности изучения различных звеньев аутофагии на современном этапе свидетельствует оценка Нобелевским комитетом цикла работ по аутофагии Y. Ohsumi [230].

Полученные новые данные о структуре эндотелиоцитов кровеносных капилляров миокарда и развивающихся микроциркуляторных расстройствах расширяют понимание патогенетических особенностей, лежащих в основе развития сердечной недостаточности при ожоговой септикотоксемии, и могут позволить провести корректировку лечения и снизить летальность.

ВЫВОДЫ

1. Патоморфологические изменения миокарда при ожоговой септикотоксемии с летальным исходом характеризуются острыми расстройствами кровообращения, пролиферацией эндотелия кровеносных капилляров, острыми очаговыми повреждениями миокарда, увеличением экспрессии общего лейкоцитарного антигена (CD45), которые развиваются на фоне выраженного повышения показателя лейкоцитарного индекса интоксикации и С-реактивного белка, а также снижения лимфоцитарного индекса, абсолютной лимфопении и стойкой артериальной гипотензии при коррекции вазопрессорными препаратами.

2. Особенности экспрессии CD31 и CD34 эндотелиоцитами кровеносных сосудов миокарда при летальной ожоговой септикотоксемии характеризуются статистически значимым снижением уровня белков-маркеров, что свидетельствует о нарушении барьерной функции эндотелия и истощении пула его регенерации.

3. Выявлен комплекс ультраструктурных изменений эндотелиоцитов кровеносных капилляров миокарда левого желудочка при ожоговой септикотоксемии, который свидетельствует о нарушении структуры клетки в виде внутриклеточного отека и деструкции мембранных органелл, редукции везикулярного трансэндотелиального транспорта и активации аутофагии.

4. При сравнительном электронно-микроскопическом исследовании кровеносных капилляров отмечены более выраженные ультраструктурные изменения эндотелиоцитов кровеносных капилляров из участков передней и боковой стенок левого желудочка сердца, в меньшей степени изменения ультраструктуры были выявлены в эндотелиоцитах задней стенки левого желудочка, что может быть связано с гетерогенностью альтерации эндотелия и выраженностью компенсаторных возможностей различных отделов миокарда.

5. Активацию аутофагии с увеличением объемной плотности аутофагосом в среднем в 9,16 раза, аутолизосом – в 1,56 раза с усилением

эндоцитоза, следует рассматривать как закономерно развивающуюся компенсаторную реакцию, направленную на сохранение клеточного пула эндотелиоцитов кровеносных капилляров миокарда в ответ на альтеративное воздействие в результате ожоговой септикотоксемии, что служит обоснованием развития сердечной недостаточности, являющейся следствием прогрессирующих микроциркуляторных расстройств и эндотелиальной дисфункции.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Полученные результаты микроскопического и иммуногистохимического исследования могут применяться в практической работе в судебно-гистологических лабораториях территориальных бюро судебно-медицинской экспертизы, используя световую и поляризационную микроскопию, а также молекулярные маркеры (CD31, CD34, CD45) для выявления патоморфологических изменений миокарда и повреждений эндотелия кровеносных капилляров мышцы сердца в случаях ожоговой септикотоксемии.

2. Полученные данные о структурных изменениях эндотелиоцитов кровеносных капилляров миокарда являются морфологическим обоснованием прогрессирующих микроциркуляторных расстройств и развития сердечной недостаточности при ожоговой септикотоксемии и могут быть положены в основу методических подходов при изучении механизмов развития сердечной недостаточности различного генеза.

3. Полученные новые знания об особенностях ультраструктуры эндотелия и активации аутофагии в эндотелиоцитах кровеносных капилляров миокарда могут быть использованы в учебном процессе на кафедрах патологической анатомии, судебной медицины, гистологии, эмбриологии и цитологии медицинских вузов России, а также при подготовке клинических ординаторов по специальностям «Патологическая анатомия» и «Судебно-медицинская экспертиза».

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД	артериальное давление
АДср	среднее артериальное давление
ГЭР	гранулярный эндоплазматический ретикулум
ДАД	диастолическое артериальное давление
ЛИ	лимфоцитарный индекс
ЛИИ	лейкоцитарный индекс интоксикации
МВТ	мультивезикулярные тельца
САД	систолическое артериальное давление
СРБ	С-реактивный белок
ССВО (ССВР)	синдром системного воспалительного ответа (реакции)
ЭПС	эндоплазматическая сеть
Atg	гены/белки, связанные с аутофагией
HSPA8	белок теплового шока 70kDa 8
LC3–PE	лизофосфатидилэтаноламин
SOFA	оценка органной недостаточности, связанной с сепсисом
Vv	объемная плотность структур

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдыева, С. В. Экспрессия CD31 в плеоморфном варианте злокачественной фиброзной гистиоцитомы мягких тканей / С. В. Абдыева // Онкология. – 2011. – № 2. – С. 122–124.
2. Абелевич, А. И. Хирургический сепсис: современное состояние проблемы / А. И. Абелевич // СТМ. – 2011. – № 2. – С. 135–139.
3. Автандилов, Г. Г. Медицинская морфометрия. Руководство / Г. Г. Автандилов. – Москва : Медицина, 1990. – 384 с.
4. Алексеев, А. А. Ожоговый сепсис: диагностика, профилактика, лечение : специальность 14.00.27 «хирургия» : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Алексеев Андрей Анатольевич ; «Российская академия медицинских наук Институт хирургии им. А. В. Вишневского». – М., 1993. – 40 с. : ил. – Библиогр. : 40 с. – Место защиты : «Российская академия медицинских наук Институт хирургии им. А. В. Вишневского». – Текст : непосредственный.
5. Алексеев, А. А. Ожоговая инфекция. Этиология, патогенез, диагностика, профилактика и лечение / А. А. Алексеев, М. Г. Крутиков, В. П. Яковлев // Москва : Вузовская книга, 2010. – 416 с.
6. Алексеев, А. А. Основные статистические показатели работы ожоговых стационаров Российской Федерации за 2015 год / А. А. Алексеев, Ю. И. Тюриков // Термические поражения и их последствия : материалы Всерос. науч. – практ. конф. с междунар. участием. – Ялта. – 2016. – С. 17–20.
7. Анализ летальности, основных прогностических факторов и осложнений среди пациентов с ожоговой травмой / Е. В. Жилинский, А. Ч. Часнойть, С. А. Алексеев [и др.] // Медицинские новости. – 2014. – № 11. – С. 87–91.
8. Антонов, В. Ф. Биофизика мембран / В. Ф. Антонов // Соросовский образовательный журнал. – 1996. – № 6. – С. 1–15.
9. Ачинович, С. Л. Рак прямой кишки: современные представления о

морфогенезе, особенностях прогрессии, прогнозе (литературный обзор) / С. Л. Ачинович, О. А. Голубев // Проблемы здоровья и экологии. – 2006. – № 1. – С. 87–94.

10. Бабиченко, И. И. Новые методы иммуногистохимической диагностики опухолевого роста / И. И. Бабиченко, В. А. Ковязин // Учеб. пособие. – Москва : РУДН, 2008. – 109 с.

11. Бактерицидная активность нейтрофилов при «SIRS-I», «SIRS-III» и сепсисе у ожоговых больных / Ю. Ю. Филиппова, М. И. Угнивенко, С. С. Шестопапов [и др.] // Вестник Челябинского государственного университета. – 2008. – № 4. – С. 23–27.

12. Бахтияров, Р. З. Современные методы исследования функции эндотелия / Р. З. Бахтияров // Российский кардиологический журнал. – 2004. – № 2. – С. 76–79.

13. Белянин, В. Л. Сепсис. Патологическая анатомия : пособие для врачей / В. Л. Белянин, М. Г. Рыбакова. – Санкт-Петербург : ГПАБ, 2004. – 56 с.

14. Биохимия и физиология семейства эндотелинов / С. А. Патарая, Д. В. Преображенский, Б. А. Сидоренко [и др.] // Кардиология. – 2000. – Т. 40, № 6. – С. 78–85.

15. Богомолов, Д. В. Перспективы использования методов иммуногистохимии в судебно-медицинской танатологии / Д. В. Богомолов, И. Н. Богомолова, И. Е. Караваева // Судебно-медицинская экспертиза. – 2009. – № 6. – С. 32–37.

16. Бувальцев, В. И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний / В. И. Бувальцев // Международный мед. журн. – 2001. – № 3. – С. 202–208.

17. Введение в биомембранологию / А. А. Болдырев, С. В. Котелевцев, М. Ланио [и др.] – Москва : Изд-во МГУ, 1990. – 208 с.

18. Визир, В. А. Роль эндотелина-1 в прогрессировании сердечной недостаточности / В. А. Визир, А. Е. Березин // Украинский медицинский час. – 2003. – Т. 35, № 3. – С. 5–16.

19. Виноградов, А. Д. Преобразование энергии в митохондриях / А. Д. Виноградов // Биология. – 1999. – № 9. – С. 11–18.
20. Габриелян Э. С. Физиология и фармакология сосудистой стенки / Э. С. Габриелян. – Ереван, 1987. – 216 с.
21. Габченко, А. К. Анатомо–гистологическое строение сосочковых мышц сердца человека у плодов и новорожденных / А. К. Габченко // Морфология. – 2008. – Т. 133, № 2. – С. 28–29.
22. Герштейн, Е. С. Фактор эндотелия сосудов – клинически значимый показатель при злокачественных новообразованиях / Е. С. Герштейн, Д. Н. Кушлинский, Л. В. Адамян [и др.] // Вестник ТГУ. – 2014. – Т. 19, № 1. – С. 10–19.
23. Горчаков, В. Н. Структурная организация микрососудистого русла: норма, патология, коррекция / В. Н. Горчаков, О. В. Позднякова – Новосибирск, 1989. – 112 с.
24. Гусев, С. А. Некоторые особенности ультраструктурной организации эндотелиальных клеток кровеносных капилляров сердца и сальника по данным метода замораживания – скалывания / С. А. Гусев, В. А. Миронов, Т. М. Повалий // Цитология. – 1980. – № 2. – С. 134–138.
25. Данилов, Р. К. Руководство по гистологии / Р. К. Данилова. – 2–е изд., испр. и доп. – Санкт-Петербург : «СпецЛит», 2010. – Т. 1. – 831 с.
26. Денисов, Е. Н. Влияние эндотелина и оксида азота на тонус сосудов у больных хронической сердечной недостаточностью / Е. Н. Денисов // Терапевтический архив. – 2007. – № 12. – С. 44–47
27. Долгов, В. В. Гетерогенность эндотелия аорты и артерий человека: количественное изучение с помощью растровой электронной микроскопии / В. В. Долгов, В. С. Репин // Кардиология. – 1983. – № 8. – С. 92–94.
28. Дубова, Е. А. Патологическая анатомия сепсиса у ожоговых больных / Е. А. Дубова, А. И. Щеголев // Инфекционные осложнения в реаниматологии (этиология, патогенез, патологическая анатомия). – Москва, 2004. – С. 34–37.
29. Дубова, Е. А. Роль иммуногистохимического выявления белка CD54 в

посмертной диагностике острого респираторного дистресс-синдрома у ожоговых больных / Е. А. Дубова, К. А. Павлов // Вестник РГМУ. – 2007. – № 2. – С. 267–268.

30. Ескунов, П. Н. Структурно-функциональные изменения гистогематического барьера миокарда крыс в постишемическом периоде / П. Н. Ескунов, В. В. Семченко // Морфология. – 2003. – Т. 123, № 2. – С. 60–64.

31. Затейщикова, А. А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение / А. А. Затейщикова, Д. А. Затейщиков // Кардиология. – 1998. – № 9. – С. 68–80.

32. Зербино, Д. Д. Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови / Д. Д. Зербино, Л. Л. Лукасевич. – Москва : Медицина, 1989. – 256 с.

33. Зубаирова, Л. Д. Клеточные микровезикулы в динамике экспериментальной эндотоксинемии / Л. Д. Зубаирова, Д. М. Зубаиров // Бюл. эксп. биол. – 2006. – № 11. – С. 517–520.

34. Иванов, К. П. Успехи и спорные вопросы в изучении микроциркуляции / К. П. Иванов // Российский физиологический журнал. – 1995. – № 6. – С. 1–8.

35. Изаков, В. Я. Биомеханика сердечной мышцы / В. Я. Изаков, Г. П. Иткин, В. С. Мархасин. – Москва : Наука, 1981. – 326 с.

36. Изучение роли плазматической мембраны эритроцитов в формировании гипоксии у больных ХСН / Г. В. Максимов, О. В. Родненков, О. Г. Лунева [и др.] // Тер. архив. – 2005. – № 9. – С. 70–73.

37. Иммуногистохимические исследования ангиогенеза при саркоме Юинга / Э. Д. Ахундов, Х. К. Мурадов, И. О. Алиева, Г. Г. Садыхова // Хирургия. – 2011. – № 11 – С. 41–44.

38. Исакова, С. С. Характеристика проангиогенных факторов их патогенетическая роль / С. С. Исакова, Г. М. Жармаханова, М. Дворацка // Наука и здравоохранение. – 2013. – № 6. – С. 8–2.

39. Кактурский, Л. В. Клиническая морфология острого коронарного синдрома / Л. В. Кактурский // Арх. патологии. – 2007. – № 4. – С. 16–19.

40. Камкин, А. Г. Ионные механизмы механоэлектрической связи у

клеток сердца / А. Г. Камкин, И. С. Киселева, В. Н. Ярыгин // Успехи физиол. наук. – 2001. – № 2. – С. 58–87.

41. Караганов, Я. Л. Микроангиология / Я. Л. Караганов, Н. В. Кердиваренко, В. Н. Левин // Атлас. – Кишинев : Штиица, 1982. – 248 с.

42. Киричук, В. Ф. Дисфункция эндотелия / В. Ф. Киричук – Саратов : Изд-во СГУ, 2008. – 129 с.

43. Кирсанова, А. К. Механизмы нарушения функций эндотелия сосудов при септических состояниях / А. К. Кирсанова // Анестезиология и реаниматология. – 2003. – № 6. – С. 72–75.

44. Козлов, В. И. Гистофизиология капилляров / В. И. Козлов, Е. П. Мельман, Е. М. Нейко – Санкт-Петербург : Наука, 1994. – 232 с.

45. Коломоец, Н. М. Эндотелиальная дисфункция и ее клиническое значение: Новое направление в кардиологии / Н. М. Коломоец // Воен.-мед. журн. – 2001. – № 5. – С. 29–35.

46. Кольман, Я. Наглядная биохимия : пер. с нем. / Я. Кольман, К. Г. Рём. – Москва : Мир, 2000. – 469 с.

47. Коненков, В. И. Ангиогенез и васкулогенез при сахарном диабете: новые концепции патогенеза и лечения сосудистых осложнений / В. И. Коненков, В. В. Климонтов. – DOI: 10.14341/2072-0351-5533. – Текст : электронный // Сахарный диабет. – 2012. – № 4. – С. 17–27. – URL : <https://www.dia-endojournals.ru/dia/article/view/5533> (дата обращения : 14.01.2020).

48. Коркушко, О. В. Эндотелиальная дисфункция / О. В. Коркушко, В. Ю. Лишневская // Кровообр. и гемостаз. – 2003. – № 2. – С. 4–15.

49. Костюченко, Б. М. Хирургический сепсис: методические рекомендации / Б. М. Костюченко, А. М. Светухин. – Москва : 1982. – 28 с.

50. Крутиков, М. Г. Клинико-лабораторная оценка эффективности новых антибактериальных препаратов из группы фторхинолонов в комплексном лечении обожженных : специальность 14.00.27 «хирургия» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Крутиков Михаил Георгиевич ; «Российская академия медицинских наук Институт хирургии им.

А. В. Вишневого». – Москва, 1996. – 28 с. : ил. – Библиогр. : с. 28. – Место защиты : «Российская академия медицинских наук Институт хирургии им. А. В. Вишневого». – Текст : непосредственный.

51. Кузнецова, О. М. Фактор роста эндотелия сосудов: особенности секреции в костной ткани в норме и при патологии / О. М. Кузнецова, Н. Е. Кушлинский, Т. Т. Березов // Биомедицинская химия. – 2003. – Т. 4, № 49. – С. 360–373.

52. Лейкоцитарный индекс интоксикации и некоторые показатели крови при оценке тяжести течения и определения прогноза воспалительных, гнойных и гнойно-деструктивных заболеваний различных локализаций / В. К. Островский, А. В. Машенко, Д. В. Янголенко [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2005. – Т. 6. – С. 25–29.

53. Лимфопения как фактор, определяющий тяжесть течения сепсиса, как точный критерий диагностики, и как объект терапии / Е. И. Стрельцова, И. В. Пешкова, И. Ю. Саматов [и др.] – DOI: 10.31549/2542-1174-2020-3-108-125. – Текст : электронный // Journal of Siberian Medical Sciences. – 2020. – № 3. – С. 126–35. – URL : https://jsms.ngmu.ru/articles /3_2020/108-125.pdf (дата обращения: 14.01.2021).

54. Лушников, Е. Ф. Гибель клетки (апоптоз) / Е. Ф. Лушников, А. Ю. Абросимов. – Москва : Медицина, 2001. – 192 с.

55. Марков, Х. М. Молекулярные механизмы дисфункции сосудистого эндотелия / Х. М. Марков // Кардиология. – 2005. – № 12. – С. 62–72.

56. Мартынов, А. И. Эндотелиальная дисфункция и методы ее определения / А. И. Мартынов, Е. В. Акитова // Рос. кардиол. журн. – 2005. – № 4. – С. 94–98.

57. Марченко, Ж. С. Роль сосудистого эндотелиального фактора роста в патогенезе ревматоидного артрита / Ж. С. Марченко, Г. В. Лукина // Научно-практическая ревматология. – 2005. – № 1. – С. 57–60.

58. Мишнев, О. Д. Актуальные проблемы патологии сепсиса: 25 лет в поисках консенсуса / О. Д. Мишнев, Л. М. Гринберг, О. В. Зайратьянц. – DOI: 10.17116/patol20167863-8. – Текст : электронный // Архив патологии. –

2016. – Т. 78, № 6. – С. 3–8. – URL : <https://www.mediasphera.ru/issues/arkhiv-patologii/2016/6/downloads/ru/1000419552016061003> (дата обращения : 19.02.2021)

59. Мишнев, О. Д. Патологоанатомическая диагностика сепсиса: методические рекомендации / О. Д. Мишнев, А. И. Щеголев, О. А. Трусков. – Москва, 2004. – 19 с.

60. Мяделец, О. Д. Основы частной гистологии / О. Д. Мяделец. – Москва : Мед.книга, 2002. – 374 с.

61. Непомнящих, Л. М. Морфогенез важнейших общепатологических процессов в сердце / Л. М. Непомнящих. – Новосибирск : Наука, 1991. – 351 с.

62. Неудачи интенсивного лечения полиорганной недостаточности: патофизиология и потребность в персонификации (обзор литературы) / Е. В. Григорьев, Д. Л. Шукевич, Г. П. Плотников [и др.] – DOI: 10.21320/1818-474X-2019-2-48-57. – Текст : электронный // Вестник интенсивной терапии имени А. И. Салтанова. – 2019. – № 2. – С. 48–57. – URL : <https://intensive-care.ru/en/failures-of-intensive-treatment-of-multiple-organ-failure-pathophysiology-and-the-need-for-personalization/> (дата обращения : 05.10.2020).

63. Нигматуллина, Р. Р. Клеточно-молекулярные механизмы функционирования и регуляции сердца / Р. Р. Нигматуллина. – Казань : КГМУ, 2004. – 100 с.

64. Основы физиологии сердца / В. И. Евлахов, А. П. Пуговкин, Т. Л. Рудакова, Л. Н. Шалковская. – Санкт-Петербург : «СпецЛит», 2014. – 336 с.

65. Островский, В. К. Лейкоцитарный индекс интоксикации при острых гнойных и воспалительных заболеваниях легких / В. К. Островский, Ю. М. Свитич, В. Р. Вебер // Вестн. хирургии им. И. И. Грекова. – 1983. – Т. 131, № 11. – С. 21–24.

66. Остроумова, О. Д. Дисфункция эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях / О. Д. Остроумова, Р. Э. Дубинская // Кардиология. – 2005. – № 2. – С. 59–62.

67. Пальцев, М. А. Межклеточные взаимодействия / М. А. Пальцев, А. А. Иванов. – Москва : Медицина, 1995. – 224 с.

68. Пархоменко, Ю. Г. Сепсис. Инфекционный эндокардит. Этиология, патогенез, классификация, патологическая анатомия : руководство для врачей / Ю. Г. Пархоменко, О. В. Зайратьянц, О. В. Макаров. – Москва : Группа МДВ, 2013. – 104 с.
69. Пермяков, Н. К. Патологическая анатомия и патогенез сепсиса / Н. К. Пермяков // Архив патологии. – 1992. – № 4 (54) – С. 9–13.
70. Перспективы использования методов иммуногистохимии для установления прижизненности и давности механических повреждений в судебно-медицинской практике / Д. В. Богомолов, И. Н. Богомолова, Л. Э. Завалишина [и др.] // Судебно-медицинская экспертиза. – 2014. – № 5. – С. 35–39.
71. Петрищев, Н. Н. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция / Н. Н. Петрищев. – Санкт-Петербург : Изд-во СПбГМУ, 2007. – 184 с.
72. Петров, С. В. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека / С. В. Петров, Н. Т. Райхлин. – 4-е изд., перераб. и доп. – Казань, 2012. – 624 с.
73. Пинчук, В. М. Варианты морфологических изменений сердец белых крыс, подвергнутых физическим нагрузкам разного характера / В. М. Пинчук, Б. А. Фролов // Архив анатомии. – 1980. – № 2. – С. 12–15.
74. Повзун, С. А. Патологическая анатомия боевых поражений и их осложнений : учебное пособие / С. А. Повзун, Н. Д. Клочков, М. В. Рогачёв. – Санкт-Петербург, 2002. – 179 с.
75. Поражение сердца при ожоговой болезни (обзор литературы) / Н. Т. Ватутин, Г. А. Игнатенко, Г. Г. Тарадин [и др.] – DOI: 10.20538/1682-0363-2020-4-198-206. – Текст : электронный // Бюллетень сибирской медицины. – 2020. – Т. 19, № 4. – С. 198–206. – URL : <https://bulletin.tomsk.ru/jour/article/view/4169> (дата обращения : 14.01.2021).
76. Прокопчик, Н. И. Клиническая морфология печени: злокачественные опухоли / Н. И. Прокопчик, В. М. Цыркунов. – DOI: 10.25298/2221-8785-2018-16-4-468-480. – Текст : электронный // Журнал

ГрГМУ. – 2018. – № 1. – URL : <http://journal-grsmu.by/index.php/ojs/article/view/2305/2105> (дата обращения : 02.03.2020).

77. Резник, А. Г. Судебно-медицинская оценка патоморфологических изменений сердца и биохимических показателей перикардальной жидкости при смерти от различных причин : специальность 14.00.21 «судебная медицина» : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Резник Алексей Геннадьевич ; ГОУВПО «Военно-медицинская академия». – Санкт-Петербург, 2009. – 37 с. : ил. – Библиогр.: с. 37. – Место защиты : ГОУ ВПО «Военно-медицинская академия». – Текст : непосредственный.

78. Репин, В. С. Медицинская клеточная биология / В. С. Репин, Г. Т. Сухих. – Москва : Изд-во РАМН, 1998. – 200 с.

79. Роль VEGF в развитии неопластического ангиогенеза / В. П. Чехонин, С. А. Шеин, А. А. Корчагина [и др.] – DOI: 10.15690/vramn.v67i2.119. – Текст : электронный // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2012. – Т. 2, № 67. – С. 23–34. – URL : <https://vestnikramn.spr-journal.ru/jour/article/view/342> (дата обращения : 02.03.2019).

80. Савельев, В. С. Септический шок у хирургических больных / В. С. Савельев, В. А. Гологорский, Б. Р. Гельфанд // Хирургия. – 1976. – Т. 6. – С. 76–82.

81. Сепсис от древности к современности. Взгляд сквозь века / В. В. Никонов, А. С. Соколов, А. Э. Феськов [и др.] – DOI: 10.22141/2224-0586.3.82.2017.102327. – Текст : электронный // Медицина неотложных состояний. – 2017. – № 3 (82). – С. 73–81. – URL : <https://cyberleninka.ru/article/n/sepsis-ot-drevnosti-do-sovremennosti-vzglyad-skvoz-veka/viewer> (дата обращения: 14.01.2021).

82. Симбирцев, А. С. Цитокины в патогенезе инфекционных и неинфекционных заболеваний человека / А. С. Симбирцев. // Медицинский академический журнал. – 2013. – Т. 13, № 3. – С. 18–41.

83. Соколов, В. В. Актуальные проблемы кардиоморфологии / В. В. Соколов // Морфология. – 1994. – Т. 107, № 7–12. – С. 163–173.

84. Структурно-функциональные свойства эндотелия сосудов

/ И. В. Бабушкина, А. С. Сергеева, Ю. И. Пивоваров [и др.]
 – DOI: 10.18565/cardio.2015.2.82-86. – Текст : электронный // Кардиология.
 – 2015. – № 55 (2). – С. 82–86. – URL : <https://europemc.org/article/med/26164993> (дата обращения: 14.01.2021).

85. Суханова, Г. А. Биохимия клетки / Г. А. Суханова, В. Ю. Серебров.
 – Томск : Чародей, 2000. – 184 с.

86. Сыренский, Л. В. Изучение роли эндотелиального релаксирующего фактора в регуляции растяжимости сосудов артериального русла / Л. В. Сыренский, В. С. Еремеев // Физиологический журнал им. И. М. Сеченова. – 1993. – Т. 78, № 8. – С. 124–130.

87. Харин, Г. М. Диагностика сепсиса в прозекторской практике / Г. М. Харин, А. З. Шакирова // Казанский медицинский журнал. – 2006. – Т. 4, № 87. – С. 304–308.

88. Хаяутин, В. М. Механорецепторы эндотелия артериальных сосудов и механизмы защиты от развития гипертонической болезни / В. М. Хаяутин // Кардиология. – 1996. – № 7. – С. 27–35.

89. Хлебникова, А. Н. Особенности ангиогенеза в очагах базальноклеточного рака кожи / А. Н. Хлебникова, Н. В. Новоселова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2014. – № 3 – С. 60–64.

90. Хышикутев, Б. С. Клинические аспекты мембранологии и липидологии: настоящее и будущее / Б. С. Хышикутев // Забайкальский медицинский вестник. – 2003. – № 3. – С. 19–27.

91. Целлариус, Ю. Г. Патологоанатомическая диагностика при некротических изменений и инфаркта миокарда поляризационной микроскопии: метод. рекомендации / Ю. Г. Целлариус, Л. А. Семенова, Л. Н. Непомнящих. – Москва, 1979. – 23 с.

92. Чернух, А. М. Микроциркуляция / А. М. Чернух, П. Н. Александров, О. В. Алексеев. – Москва : Медицина, 1984. – 432 с.

93. Чупров, И. Н. Клинико–морфологическая характеристика разных типов базальноклеточного рака кожи / И. Н. Чупров // Вестник

Санкт–Петербургского университета. – 2009. – № 1. – С. 145–150.

94. Шахламов, В. А. Капилляры / В. А. Шахламов – Москва : ВЕДИ, 2007. – 287 с.

95. Шляпников, С. А. Дефиниция сепсиса – пути достижения консенсуса клиницистов и морфологов / С. А. Шляпников, В. В. Федорова // Клінічна анестезіологія та інтенсивна терапія. – 2014. – № 1. – С. 113–118.

96. Шляхто, Е. В. Клеточные и молекулярно–генетические аспекты эндотелиальной дисфункции / Е. В. Шляхто, О. А. Беркович, О. М. Моисеева // Вестник РАМН. – 2004. – № 10. – С. 50–52.

97. Шперлинг, И. Д. Величина кардиомиоцитов левых отделов сердца взрослых людей / И. Д. Шперлинг, О. В. Миракян, Д. Г. Петросян // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. – 1984. – № 4. – С. 48–51.

98. Щеголев, А. И. Патология сердца при сепсисе / А. И. Щеголев, У. Н. Туманова, О. Д. Мишнёв // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2019. – № 9 – С. 56–61.

99. Щелевые соединения основные структуры, обеспечивающие межклеточную коммуникацию / М. Г. Шубич, Б. Г. Ермошенко, Ю. М. Перов [и др.] // Морфология. – 2005. – Т. 127, № 1. – С. 65–71.

100. Экспрессия CD-31/CD-34 у больных немелкоклеточным раком легкого I-II стадий / О. П. Колесник, А. И. Шевченко, В. О. Туманский [и др.] – DOI: 10.14739/2310-1210.2013.6.20679. – Текст : электронный // Запорожский медицинский журнал. – 2013. – № 6. – С. 24–27. – URL : <http://zmj.zsmu.edu.ua/article/view/20679> (дата обращения : 30.05.2021).

101. Эндотелиальная дисфункция при заболеваниях сердечно-сосудистой системы и методы ее коррекции / Е. Н. Ющук, Ю. А. Васюк, А. Б. Хадзегова [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. – 2005. – Т. 14, № 3. – С. 85–88.

102. Яровая, Г. А. Контактная система. Новые представления о механизмах активации и биорегулирующих функциях / Г. А. Яровая, Т. Б. Блохина, Е. А. Нешкова // Биохимия. – 2002. – Т. 67, № 1. – С. 16–29.

103. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International sepsis definitions

conference / M. M. Levy, M. P. Fink, J. C. Marshall [et al.]. – DOI: 10.1007/s00134-003-1662-x. – Text : electronic // Crit Care Med. – 2003. – Vol. 29, № 4. – P. 1250–1256. – URL : <https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-003-1662-x> (date of access : 26.10.2020).

104. Adachi, H. Endothelial scavenger receptors / H. Adachi, M. Tsujimoto. – DOI: 10.1016/j.plipres.2006.03.002. – Text : electronic // Prog. Lipid Res. – 2006. – Vol. 45. – P. 379–404. – URL : <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0163782706000208?via%3Dihub> (date of access : 01.12.2020).

105. Adomians, G. The incidence and significance of contraction Bands in endomyocardial biopsies from normal human hearts / G. Adomians, M. Haks, M. BilliDgham. – DOI: 10.1016/0002-8703(78)90366-6. – Text : electronic // Am. Heart J. – 1973. – Vol. 95. – P. 348–351. – URL : <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0002870378903666?via%3Dihub> (date of access : 01.12.2019).

106. Allgower, M. Burning the largest immune organ / M. Allgower, G. A. Schoenenberger, B. G. Sparkes. – DOI: 10.1016/0305-4179(95)90028-4. – Text : electronic // Burns. – 1995. – Vol. 21, № 1. – P. 5–47. – URL : <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0305417995900284?via%3Dihub> (date of access : 22.11.2019).

107. American Burn Association consensus conference to define sepsis and infection in burns / D. G. Greenhalgh, J. R. Saffle, I. V. J. Holmes [et al.]. – DOI: 10.1097/BCR.0b013e3181599bc9. – Text : electronic // Journal of Burn Care & Research. – 2007. – Vol. 28, № 6. – P. 776–790. – URL : <https://academic.oup.com/jbcr/article-abstract/28/6/776/4636823?redirectedFrom=fulltext> (date of access : 02.12.2019).

108. An immunologist's guide to CD31 function in T-cells / F. M. Marelli-Berg, M. Clement, C. Mauro [et al.]. – DOI: 10.1242/jcs.124099. – Text : electronic // J Cell Sci – 2013. – Vol. 126, № 11. – P. 2343–2352. – URL : <https://journals.biologists.com/jcs/article/126/11/2343/32730/An-immunologist-s-guide-to-CD31-function-in-T> (date of access : 15.03.2020).

109. Analysis of factors associated with mortality in major burn patients / C. E. Güldoğan, M. Kendirci, E. Gündoğdu [et al.]. – DOI: 10.5152/turkjsurg.2018.4065.

– Text : electronic // Turk J Surg. – 2019. – Vol. 35, № 3. – P. 155. – URL : <https://www.turkjsurg.com/abstract/1634/eng> (date of access : 11.06.2021).

110. Anderson, T. J. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in human / T. J. Anderson. – DOI: 10.1016/s0735-1097(99)00259-4. – Text : electronic // J. Am. Coll. Cardiol. – 1999. – Vol. 34, № 3. – P. 631–638. – URL : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109799002594?via%3Dihub> (date of access : 18.10.2019).

111. Antibiotics and the burn patient / F. Ravat, R. Le-Floch, C. Vinsonneau [et al.]. – DOI: 10.1016/j.burns.2009.10.006. – Text : electronic // Burns. – 2011. – Vol. 37, № 1. – P. 16–26. – URL : <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0305417909005154?via%3Dihub> (date of access : 17.01.2021).

112. Autophagy and disease: always two sides to a problem / S. Sridhar, Y. Botbol, F. Macian [et al.]. – DOI: 10.1002/path.3025. – Text : electronic // J. Pathol. – 2012. – Vol. 2, № 226. – P. 255–273. – URL : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/path.3025> (date of access : 10.01.2021).

113. Autophagy in cardiovascular biology / S. Lavandero, M. Chiong, B. A. Rothermel [et al.]. – DOI: 10.1172/JCI73943. – Text : electronic // J Clin Invest. – 2015. – Vol. 125, № 1. – P. 55–64. – URL : <https://www.jci.org/articles/view/73943> (date of access : 06.02.2021).

114. Bacterial infections after burn injuries: impact of multidrug resistance / A. M. Lachiewicz, C. G. Hauck, D. J. Weber [et al.]. – DOI: 10.1093/cid/cix682. – Text : electronic // Clin Infect Dis. – 2017. – Vol. 65, № 12. – P. 2130–2136. – URL : <https://academic.oup.com/cid/article/65/12/2130/4372276> (date of access : 05.07.2020).

115. Baue, A. E. Multiple organ failure: pathophysiology, prevention, and therapy / A. E. Baue, E. Faist, D. Fry. – DOI: 10.1007/978-1-4612-1222-5. – Text : electronic // New York : Springer Science & Business Media, 2000. – URL : <https://link.springer.com/book/10.1007%2F978-1-4612-1222-5#toc> (date of access : 05.10.2021).

116. Bellini, A. The role of the fibrocyte, a bone marrow–derived mesenchymal progenitor, in reactive and reparative fibroses / A. Bellini, S. Mattoli. – DOI:

10.1038/labinvest.3700654. – Text : electronic // Lab. Invest. – 2007. – Vol. 87, № 9. – P. 858–870. – URL : <https://www.nature.com/articles/3700654> (date of access : 12.01.2020).

117. Biventricular differences in β adrenergic receptor signaling following burn injury / A. N. Guillory, R. P. Clayton, A. Prasai [et al.]. – DOI: 10.1371/journal.pone.0189527. – Text : electronic // PLoS One. – 2017. – Vol. 12, № 12. – P. E0189527. – URL : <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0189527> (date of access : 09.02.2020).

118. Buchwalow, I. Immunohistochemistry. Basics and methods / I. Buchwalow, W. Bocker. – Heidelberg : Springer, 2010. – 150 p.

119. Calcium antagonists and myocardial microperfusion / H. Tillmanns, F. J. Neumann, N. Parekh [et al.]. – DOI: 10.2165/00003495-199100421-00003. – Text : electronic // Ibid. – 1991. – Vol. 42, № 1. – P. 1–6. – URL : <https://link.springer.com/article/10.2165%2F00003495-199100421-00003> (date of access : 11.12.2019).

120. Cancer-associated fibroblast-derived WNT2 increases tumor angiogenesis in colon cancer / D. Unterleuthner, P. Neuhold, K. Schwarz [et al.]. – DOI: 10.1007/s10456-019-09688-8. – Text : electronic // Angiogenesis. – 2020. – Vol. 23, N 7. – P. 159–177. – URL : <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10456-019-09688-8> (date of access : 26.10.2020)

121. CD34 Over-Expression is Associated With Gliomas' Higher WHO Grade. Medicine (Baltimore) / X. Kong, J. Guan, W. Ma [et al.]. – DOI: 10.1097/MD.0000000000002830. – Text : electronic // – 2016. – Vol. 95, N 7. – P. e2830 – URL : https://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/2016/02150/CD34_Over_Expression_is_Associated_With_Gliomas_47.aspx (date of access : 19.06.2021)

122. CD34: structure, biology, and clinical utility. / D. S. Krause, M. J. Fackler, C. I. Civin [et al.] // Blood. – 1996. – Vol. 87, № 1. – P. 1–13

123. Cellular recruitment and the development of the myocardium / L. M. Eisenberg, R. R. Markwald [et al.] – DOI: 10.1016/j.ydbio.2004.07.023. – Text :

electronic // Dev. Biol. – 2004. – Vol. 274. – P. 225–232. – URL : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0012160604004981?via%3Dihub> (date of access : 15.03.2020).

124. Chew, L. H. Structural biology of the macroautophagy machinery / L. H. Chew, C. K. Yip. – DOI: 10.1007/s11515-014-1293-3. – Text : electronic // Front. Biol (Beijing). – 2014. – Vol. 1, № 9. – P. 18–34. – URL : <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11515-014-1293-3> (date of access: 19.03.2020).

125. Clinical Importance of a Cytokine Network in Major Burns / H. Matsuura, H. Matsumoto, A. Osuka [et al.] – DOI: 10.1097/SHK.0000000000001152. – Text : electronic // Shock. – 2019. – Vol. 51, № 2. – P. 185–193. – URL : https://journals.lww.com/shockjournal/Fulltext/2019/02000/Clinical_Importance_of_a_Cytokine_Network_in_Major.8.aspx (date of access : 03.03.2021)

126. Clinical review: the critical care management of the burn patient / J. A. Snell, N. H. W. Loh, T. Mahambrey [et al.] – DOI: 10.1186/cc12706. – Text : electronic // Critical Care. – 2013. – Vol. 17, № 5. – P. 1–10. – URL : <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/cc12706> (date of access : 05.10.2020).

127. Colbert, J. F. Endothelial and microcirculatory function and dysfunction in sepsis / J. F. Colbert, E. P. Schmidt. – DOI: 10.1016/j.ccm.2016.01.009. – Text : electronic // Clinics in chest medicine. – 2016. – Vol. 37, № 2. – P. 263–275. – URL : <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0272523116300089?via%3Dihub> (date of access : 26.05.2020)

128. Collinge, M. Structure and expression of a calcium-binding protein gene contained within a calmodulin-regulated protein kinase gene / M. Collinge, P. E. Matrisian, W. E. Zimmer. – DOI: 10.1128/mcb.12.5.2359-2371.1992. – Text : electronic // Mol. Cell. Biol. – 1992. – Vol. 12. – P. 2359–2371. – URL : <https://journals.asm.org/doi/10.1128/mcb.12.5.2359-2371.1992> (date of access : 07.03.2021).

129. Combination biomarkers to diagnose sepsis in the critically ill patient / S. Gibot, M. C. Béné, R. Noel [et al.] – DOI: 10.1164/rccm.201201-0037OC. – Text : electronic // Am J Respir Crit Care Med. – 2012. – Vol. 186. – P. 65–71. – URL : <https://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.201201-0037OC>

(date of access : 17.03.2021).

130. Concise review: evidence for CD34 as a common marker for diverse progenitors / L. E. Sidney, M. J. Branch, S. E. Dunphy [et al.]. – DOI: 10.1002/stem.1661. – Text : electronic // Stem Cells. – 2014. – Vol. 32, № 6. – P. 1380–1389. – URL : <https://stemcellsjournalsonline.wiley.com/doi/10.1002/stem.1661> (date of access : 18.01.2020).

131. Coronary endothelium dysfunction in humans is associated with myocardial perfusion defects / D. Hasdai, R. J. Gibbons, D. R. Holmes. – DOI: 10.1161/01.cir.96.10.3390. – Text : electronic // Circulation. – 1997. – Vol. 96. – P. 3390–3395. – URL : <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.CIR.96.10.3390> (date of access : 29.10.2019)

132. Coronary microvascular dysfunction in the setting of chronic ischemia is independent of arginase activity / N. R. Sodha, M. Boodhwani, R. T. Clements [et al.] – DOI: 10.1016/j.mvr.2007.06.008. – Text : electronic // Microvasc Res. – 2008. – Vol. 75, N 2. – P. 238–46. – URL : <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0026286207000830?via%3Dihub> (date of access : 05.05.2020)

133. Correlation of American Burn Association sepsis criteria with the presence of bacteremia in burned patients admitted to the intensive care unit / B. K. Hogan, S. E. Wolf, D. R. Hospenthal [et al.]. – DOI: 10.1097/BCR.0b013e3182331e87. – Text : electronic // Journal of Burn Care & Research. – 2012. – Vol. 33, № 3. – P. 371–378. – URL : <https://academic.oup.com/jbcr/articleabstract/33/3/371/4588685?redirectedFrom=fulltext> (date of access : 16.13.2019)

134. Crivellato, E. Mast cells and tumour angiogenesis: new insight from experimental carcinogenesis / E. Crivellato, B. Nico, D. Ribatti. – DOI: 10.1016/j.canlet.2008.03.031. – Text : electronic // Cancer Lett. – 2008. – Vol. 269, № 1. – P. 1–6. – URL : <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0304383508002383?via%3Dihub> (date of access : 08.11.2019)

135. Cruz, S. Cellular Uptake and Clearance of Oxidatively–modified Apolipoprotein E3 by Cerebral Cortex Endothelial Cells / S. Cruz, V. Narayanaswami. – DOI: 10.3390/ijms20184582. – Text : electronic // Int J Mol Sci. – 2019. – Vol. 20, № 18. – P. 4582 – URL : <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/18/4582>

(date of access : 06.04.2020)

136. Cuervo, A. M. Autophagy: in sickness and in health. / A. M. Cuervo – DOI: 10.1016/j.tcb.2003.12.002. – Text : electronic // Trends Cell Biol. – 2004.– Vol. 2, № 14. – P. 70–77. – URL : [https:// www.cell.com / trends / cell-biology / fulltext /S0962-8924\(03\)00301-5?_ returnURL = https%3A%2F%2 Flinkinghub. elsevier. com%2 Fretrieve% 2Fpii% 2FS0962892403003015% 3Fshowall% 3Dtrue](https://www.cell.com/trends/cell-biology/fulltext/S0962-8924(03)00301-5?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0962892403003015%3Fshowall%3Dtrue) (date of access : 19.04.2021)

137. Cuervo, A. M. Chaperone-mediated autophagy: roles in disease and aging. / A. M. Cuervo, E. Wong. – DOI: 10.1038/cr.2013.153. – Text : electronic // Cell Res. – 2014. –Vol. 1, № 24. – P. 92–104. – URL : <https://www.nature.com/articles/cr2013153> (date of access : 03.06.2020)

138. Curry, F. R. Spotlight on microvascular permeability / F. R. Curry, T. Noll. – DOI: 10.1093/cvr/cvq188. – Text : electronic // Cardiovasc Res. – 2010. – Vol. 87, № 2. – P. 195–197. – URL : [https:// academic.oup.com/ cardiovascres/article/87/2/ 195/449410](https://academic.oup.com/cardiovascres/article/87/2/195/449410) (date of access : 14.09.2021)

139. Curry, W. J. Bacteremia and Sepsis / W. J. Curry, P. R. Lewis. – DOI: 10.1007/978-0-387-21744-4_43. – Text : electronic // New York : Springer, 2003. – P. 368–374. – URL : [https://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-0-387-21744- 4_43](https://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-0-387-21744-4_43) (date of access : 26.10.2020)

140. Dabbs, D. G. Diagnostic immunohistochemistry: theranostic and genomic applications / D. G. Dabbs. – 3th ed. – Elsevier, 2010.– Vol. 941. – P. 167–169.

141. Davies, M. G. The vascular endothelium. A new horizon / M. G. Davies, P. O. Hagen. – DOI: 10.1097/00000658-199321850-00003. – Text : electronic // Ann. Surg. – 1993. – Vol. 218. – P. 593–609. – URL : [https://journals.lww.com/ annalsofsurgery/pages/default.aspx](https://journals.lww.com/annalsofsurgery/pages/default.aspx) (date of access : 15.10.2019)

142. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis / R. C. Bone, R. A. Balk, F. B. Cerra [et al.] – DOI: 10.1378/chest.101.6.1644. – Text : electronic // Chest. – 1992. – Vol. 101, № 6. – P. 1644–1655. – URL : [https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692\(16\)38415- X/fulltext](https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692(16)38415-X/fulltext) (date of access : 07.10.2019)

143. Desagher, S. Mitochondria as the central control point of apoptosis / S. Desagher, J. Martinou. – DOI: 10.1016/s0962-8924(00)01803-1. – Text : electronic // Cell. Biology. – 2000. – Vol. 10. – P. 369–377. – URL : [https://www.cell.com/trends/cell-biology/fulltext/S0962-8924\(00\)01803-1?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0962892400018031%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/trends/cell-biology/fulltext/S0962-8924(00)01803-1?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0962892400018031%3Fshowall%3Dtrue) (date of access : 20.12.2019)

144. Deserranno, D. Incorporation of myofilament activation mechanics into a lumped model of the human heart / D. Deserranno, M. Kassemi, J. D. Thomas. – DOI: 10.1007/s10439-006-9234-1. – Text : electronic // Ann Biomed Eng. – 2007. – Vol. 35, № 3. – P. 321–336. – URL : <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10439-006-9234-1> (date of access : 20.10.2019)

145. De Tombe, P. P. Cardiac myofilaments: mechanics and regulation / P. P. de Tombe. – DOI: 10.1016/s0021-9290(02)00450-5. – Text : electronic // J Biomech. – 2003. – Vol. 36, № 5 – P. 721–723. – URL : <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0021929002004505?via%3Dihub> (date of access : 10.11.2019)

146. Deutchman, C. S. Sepsis: Current dogma and new perspectives / C. S. Deutchman, K. J. Tracey. – DOI: 10.1016/j.immuni.2014.04.001. – Text : electronic // Immunity. – 2014. – Vol. 40. – P. 463–475. – URL : [https://www.cell.com/immunity/fulltext/S1074-7613\(14\)00115-0?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1074761314001150%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/immunity/fulltext/S1074-7613(14)00115-0?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1074761314001150%3Fshowall%3Dtrue) (date of access : 14.02.2021)

147. Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock: for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) / M. Shankar-Hari, G. S. Phillips, M. L. Levy [et al.]. – DOI: 10.1001/jama.2016.0287. – Text : electronic // Jama. – 2016. – Vol. 315, № 8. – P. 775–787. – URL : <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2492881> (date of access : 07.11.2020)

148. Disparities in Burn Injury Prevalence and Outcomes: Results of a Community-Based Burn Prevention Program / A. Elkbuli, V. Polcz, A. Elghoroury [et

al.]. – DOI: 10.1177/000313481908500213. – Text : electronic // The American Surgeon. – 2019. – Vol. 8, № 52. – P. 106–107. – URL : <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/000313481908500213> (date of access : 08.02.2021)

149. Distinct contributions of the thin and thick filaments to length-dependent activation in heart muscle / X. Zhang, T. Kampourakis, Z. Yan [et al.]. – DOI: 10.7554/eLife.24081. – Text : electronic // Elife. – 2017. – № 6. – P. e24081. – URL : <https://elifesciences.org/articles/24081> (date of access : 05.06.2021)

150. Duchen, M. R. Mitochondria in health and disease: perspectives on a new mitochondrial biology / M. R. Duchen. – DOI: 10.1016/j.mam.2004.03.001. – Text : electronic // Mol Aspects Med. – 2004. – Vol. 25. – P. 365–451. – URL : <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0098299704000366?via%3Dihub> (date of access : 05.12.2020)

151. Early Markers of Angiogenesis and Ischemia during Bowel Conduit Neovascularization / O. J. Manrique, P. Ciudad, A. Wong [et al.]. – DOI: 10.1055/s-0037-1603905. – Text : electronic // J Reconstr Microsurg. – 2017. – Vol. 33, № 9. – P. 605–611. – URL : <https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0037-1603905> (date of access : 11.10.2020)

152. Elevated von Willebrand factor antigen is an early plasma predictor of acute lung injury in non pulmonary sepsis syndrome / D. B. Rubin, J. P. Wiener-Kronish, J. F. Murray [et al.]. – DOI: 10.1172/JCI114733. – Text : electronic // J. Clin. Invest. – 1990. – Vol. 86, Issue 2. – P. 474–480. – URL : <https://www.jci.org/articles/view/114733> (date of access : 13.06.2020)

153. El-Gendi, S. Lymphatic vessel density as prognostic factor in breast carcinoma: relation to clinicopathologic parameters / S. El-Gendi, M. J. Abdel-Hadi. // Egypt Natl Canc Inst. – 2009. – Vol. 21, № 2. – P. 139–149.

154. Endothelial functions of platelet/endothelial cell adhesion molecule-1 (CD31) / P. Lertkiatmongkol, D. Liao, H. Mei [et al.]. – DOI: 10.1097/MOH.0000000000000239. – Text : electronic // Curr Opin Hematol – 2016. – Vol. 23, № 3. – P. 253–259. – URL : https://journals.lww.com/co-hematology/Abstract/2016/05000/Endothelial_functions_of_platelet_endothelial_cell.11.aspx (date of access : 19.10.2020).

155. Enteral feeding intolerance: an indicator of sepsis-associated mortality in burned children / S. E. Wolf, M. G. Jeschke, J. K. Rose [et al.]. – DOI: 10.1001/archsurg.1997.01430360056010. – Text : electronic // Archives of Surgery. – 1997. – Vol. 132, № 12. – P. 1310–1314. – URL : <https://jamanetwork.com/journals/jamasurgery/article-abstract/597007> (date of access : 14.01.2022).

156. Eschborn, S. Procalcitonin versus C-reactive protein: review of kinetics and performance for diagnosis of neonatal sepsis / S. Eschborn, J.-H. Weitkamp. – DOI: 10.1038/s41372-019-0363-4. – Text : electronic // Journal of Perinatology. – 2019. – Vol. 39, № 7. – P. 893–903. – URL : <https://www.nature.com/articles/s41372-019-0363-4> (date of access : 28.09.2020).

157. Evaluation of prognostic factors affecting lenght of stay in hospital and mortality rates in acute burn patients / M. E. AbdelWahab, M. S. Sadaka, E. A. Elbana [et al.]. // Ann Burns Fire Disasters. – 2018. – Vol. 31, № 2. – P. 83–88.

158. Factors affecting the mortality at patients with burns: Single centre results / A. Temiz, A. Albayrak, R. Peksöz [et al.]. – DOI: 10.14744/tjtes.2020.37862. – Text : electronic // Ulus Travma Acil Cerrahi Derg. – 2020. – Vol. 26, № 5. – P. 777–783. – URL : <https://tjtes.org/jvi.aspx?pdirektoriya=travma&plnlang=eng&un=UTD-37862> (date of access : 05.06.2021).

159. Farrell, M. J. Cell biology of cardiac development / M. J. Farrell, M. L. Kirby. – DOI: 10.1016/s0074-7696(01)02004-6. – Text : electronic // Int Rev Cytol. – 2001. – Vol. 202. – P. 99–158. – URL : <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0074769601020046?via%3Dihub> (date of access : 01.04.2021).

160. Ferrara, N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress / N. Ferrara. – DOI: 10.1210/er.2003-0027. – Text : electronic // Endocrine Reviews. – 2004. – Vol. 25, № 4. – P. 581–611. – URL : <https://academic.oup.com/edrv/article/25/4/581/2355249> (date of access : 17.08.2021).

161. Ferrara, N. VEGF-A: a critical regulator of blood vessel growth / N. Ferrara. – DOI: 10.1684/ecn.2009.0170. – Text : electronic // European Cytokine Network. – 2009. – Vol. 20, № 4. – P. 158–163. – URL : https://www.jle.com/fr/revues/ecn/edocs/vegf_a_a_critical_regulator_of

blood_vessel_growth_282738 / article. phtml (date of access : 10.10.2020).

162. Fésüs, L. Autophagy shapes inflammation / L. Fésüs, M. Á. Demény, G. Petrovski. – DOI: 10.1089/ars.2010.3485. – Text : electronic // Antioxid. Redox. Signal. – 2011. – Vol. 11, № 14. – P. 2233–2243. – URL : <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/ars.2010.3485> (date of access : 14.09.2021).

163. Fluid response evaluation in sepsis hypotension and shock: a randomized clinical trial / I. S. Douglas, Ph. M. Alapat, K.A. Corl [et al.]. – DOI: 10.1016/j.chest.2020.04.025. – Text : electronic // Chest. – 2020. – Vol. 158, № 4. – P. 1431–1445. – URL : [https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692\(20\)30768-6/fulltext](https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692(20)30768-6/fulltext) (date of access : 11.03.2021).

164. Folkman, J. Angiogenesis: an organizing principle for drug discovery? / J. Folkman. – DOI: 10.1038/nrd2115. – Text : electronic // Nature Reviews Drug Discovery. – 2007. – Vol. 6, № 4. – P. 273–286. – URL : <https://www.nature.com/articles/nrd2115> (date of access : 20.11.2020).

165. Gajbhiye, A. S. Platelet count as a prognostic indicator in burn septicemia / A. S. Gajbhiye, M. M. Meshram, A. P. Kathod. – DOI: 10.1038/nrd2115. – Text : electronic // Indian Journal of Surgery. – 2013. – Vol. 75, N 6. – P. 444–448. – URL : <https://www.nature.com/articles/nrd2115> (date of access : 05.10.2021).

166. Gelfand, J. A. Infections in burn patients: a paradigm for cutaneous infection in the patient at risk / J. A. Gelfand. – DOI: 10.1016/0002-9343(84)90259-6. – Text : electronic // Amer. J. Med. – 1984. – Vol. 76, № 5A. – P. 158–165. – URL : [https://www.amjmed.com/article/0002-9343\(84\)90259-6/pdf](https://www.amjmed.com/article/0002-9343(84)90259-6/pdf) (date of access : 17.02.2021).

167. Glycocalyx and sepsis-induced alterations in vascular permeability / C. Chelazzi, G. Villa, P. Mancinelli [et al.] – DOI: 10.1186/s13054-015-0741-z. – Text : electronic // Critical care. – 2015. – Vol. 19, № 1. – P. 1–7. – URL : <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-015-0741-z> (date of access : 14.10.2020).

168. Gonçalves, P. G. P. Immunohistochemical study of CD34 and podoplanin in periodontal disease / P. G. P. Gonçalves, S. I. M. Lourenço, B. C. de Vasconcelos Gurgel. – DOI: 10.1111/jre.12635. – Text : electronic // J Periodontal Res. – 2019. – Vol. 54, № 4. – P. 349–355. – URL : <https://onlinelibrary>.

wiley.com/doi/10.1111/jre.12635 (date of access : 03.09.2020).

169. Goto, K. Molecular pharmacology and pathophysiological significance of endothelin / K. Goto, H. Hama, Y. Kasuya. – DOI: 10.1254/jjp.72.261. – Text : electronic // Jpn. J. Pharmacol. – 1996. – Vol. 72. – P. 261–290. – URL : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S002151981933879X?via%3Dihub> (date of access : 02.11.2020).

170. Greenhalgh, D. G. Sepsis in the burn patient: a different problem than sepsis in the general population / D. G. Greenhalgh. – DOI: 10.1186/s41038-017-0089-5. – Text : electronic // Burns & trauma. – 2017. – Vol. 5, № 1. – P. 23. – URL : <https://academic.oup.com/burnstrauma/article/doi/10.1186/s41038-017-0089-5/5680317> (date of access : 11.05.2021).

171. Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy (3rd edition) / D. J. Klionsky, K. Abdelmohsen, A. Abe [et al.]. – DOI: 10.1080/15548627.2015.1100356. – Text : electronic // Autophagy. – 2016. – Vol. 1, № 12. — P. 1–222. – URL : <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/15548627.2015.1100356> (date of access : 17.03.2021).

172. Gullo, A. Management of severe sepsis and septic shock: challenges and recommendations / A. Gullo, N. Bianco, G. Berlot. – DOI: 10.1016/j.ccc.2006.03.006. – Text : electronic // Critical care clinics. – 2006. – Vol. 22, № 3. – P. 489–501. – URL : [https://www.criticalcare.theclinics.com/article/S0749-0704\(06\)00019-4/fulltext](https://www.criticalcare.theclinics.com/article/S0749-0704(06)00019-4/fulltext) (date of access : 16.03.2021).

173. Handra-Luca, A. CD31 Immunohistochemical Expression in Tumors / A. Handra-Luca. – DOI: 10.1097/PAI.0000000000000693. – Text : electronic // Appl Immunohistochem Mol Morphol. – 2019. – Vol. 27, № 10. – P. 98–99. – URL : https://journals.lww.com/appliedimmunohist/Citation/2019/11000/CD31_Immunohistochemical_Expression_in_Tumors.13.aspx (date of access : 07.09.2020).

174. Hinderliter, A. L. Assessing endothelial function as a risk factor for cardiovascular disease / A. L. Hinderliter, M. Caughey. – DOI: 10.1007/s11883-003-0042-x. – Text : electronic // Curr. Atheroscler. Rep. – 2003. – Vol. 5, № 6. – P. 506–513. – URL : <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11883-003-0042-x>

(date of access : 13.10.2020).

175. Histologic pathologies of the myocardium in septic shock: a prospective observational study / C. A. Schmittinger, M. W. Dtinser, C. Torgersen [et al.]. – DOI: 10.1097/SHK.0b013e318289376b. – Text : electronic // Shock. – 2013. – Vol. 39, № 4. – P. 329–335. – URL : https://journals.lww.com/shockjournal/Fulltext/2013/04000/Histologic_Pathologies_of_the_Myocardium_in_Septic.2.aspx (date of access : 11.03.2020).

176. Hotchkiss, R. S. The pathophysiology and treatment of sepsis / R. S. Hotchkiss, I. E. Karl. – DOI: 10.1056/NEJMra021333. – Text : electronic // New England Journal of Medicine. – 2003. – Vol. 348, № 2. – P. 138–150. – URL : <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra021333> (date of access : 11.01.2021).

177. Hotchkiss, R. S. Endothelial cell apoptosis in sepsis: a case of habeas corpus? / R. S. Hotchkiss, I. E. Karl. – DOI: 10.1097/01.ccm.0000115264.93926.ec. – Text : electronic // Crit. Care Med. – 2004. – Vol. 32. – P. 901–902. – URL : https://journals.lww.com/ccmjournal/Citation/2004/03000/Endothelial_cell_apoptosis_in_sepsis__A_case_of.56.aspx (date of access : 11.03.2020).

178. Hu, K. Vascular endothelial growth factor control mechanisms in skeletal growth and repair / K. Hu, B. R. Olsen. – DOI: 10.1002/dvdy.24463. – Text : electronic // Dev Dyn. – 2017. – Vol. 246, № 4. – P. 227–234. – URL : <https://anatomypubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/dvdy.24463> (date of access : 17.05.2021).

179. Hunter, J. D. Sepsis and the heart / J. D. Hunter, M. Doddi. – DOI: 10.1093/bja/aep339. – Text : electronic // British Journal of Anaesthesia. – 2010. – Vol. 104, Issue 1. – P. 3–11. – URL : [https://www.bjanaesthesia.org/article/S0007-0912\(17\)33699-1/fulltext](https://www.bjanaesthesia.org/article/S0007-0912(17)33699-1/fulltext) (date of access : 13.06.2020).

180. Hunter, P. J. Modelling the mechanical properties of cardiac muscle / P. J. Hunter, A. D. McCulloch, H. E. der Keurs. – DOI: 10.1016/s0079-6107(98)00013-3. – Text : electronic // Prog Biophys Mol Biol. – 1998. – Vol. 69, № 2–3. – P. 289–331. – URL : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0079610798000133?via%3Dihub> (date of access : 15.12.2019).

181. Identification of Potential Transcriptional Biomarkers Differently

Expressed in Both *S. aureus* – and *E. coli* – Induced Sepsis via Integrated Analysis / H. Chen, Y. Li, T. Li [et al.]. – DOI: 10.1155/2019/2487921. – Text : electronic // Biomed Res Int. – 2019. – Vol. 9. – P. 2487921. – URL : <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2019/2487921/> (date of access : 15.03.2021).

182. Immunological and microbiological investigations of patients with burn injuries / Y. D. Stoilova, I. A. Haidushkal, M. A. Murdjeval [et al.]. // Folia Med. (Plovdiv.). – 2007. – Vol. 49. – P. 49–58.

183. Infections in critically ill burn patients / F. Hidalgo, D. Mas, M. Rubio [et al.]. – DOI: 10.1016/j.medin.2016.02.001. – Text : electronic // Med Intensiva. – 2016. – Vol. 40, № 3. – P. 179–185. – URL : <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S021056911600053X?via%3Dihub> (date of access : 01.12.2020).

184. Inflammatory cytokines and vascular endothelial growth factor stimulate the release of soluble tie receptor from human endothelial cells via metalloprotease activation / R. Yabkowitz, S. Meyer, T. Black [et al.]. – DOI: 10.1182/BLOOD.V93.6.1969.406K14_1969_1979. – Text : electronic // Blood, The Journal of the American Society of Hematology. – 1999. – Vol. 93, № 6. – P. 1969–1979. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10068670/> (date of access : 17.09.2021).

185. Inglés Esteve, J. La función de la molécula CD34: todavía una incógnita [The function of the CD34 molecule: still an unknown] / J. Inglés Esteve, C. Azqueta, J. García López. // Sangre (Barc). – 1996. – Vol. 41, № 1. – P. 47–54.

186. Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock / A. Kumar, P. Ellis, Y. Arabi [et al.]. – DOI: 10.1378/chest.09-0087. – Text : electronic // Chest. – 2009. – Vol. 136, Issue 5. – P. 1237–1248. – URL : [https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692\(09\)60679-6/fulltext](https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692(09)60679-6/fulltext) (date of access : 05.10.2021).

187. Jiang, P. Autophagy and human diseases / P. Jiang, N. Mizushima. – DOI: 10.1038/cr.2013.161. – Text : electronic // Cell Res. – 2014. – Vol. 1, № 24. – P. 69–79. – URL : <https://www.nature.com/articles/cr2013161> (date of access : 19.07.2020).

188. Katz, A. M. Physiology of the heart. Third edition / A. M. Katz – Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2000. – 718 p.

189. Katz, S. I. Epidermal Langerhans cells are derived from cells originating in the bone marrow/ S. I. Katz, K. Tamaki, D. H. Sachs. – DOI: 10.1038/282324a0. – Text : electronic // Nature. – 1979. – Vol. 282. – P. 324. – URL : <https://www.nature.com/articles/282324a0> (date of access : 01.12.2020).

190. Kothawade, K. Microvascular coronary dysfunction in women – pathophysiology, diagnosis and management / K. Kothawade, C. Noel Bairey Merz. – DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2011.05.002. – Text : electronic // Curr. Probl. Cardiol. – 2011. – Vol. 36. – P. 291–318. – URL : <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0146280611000776?via%3Dihub> (date of access : 06.10.2020).

191. Koyama-Honda, I. ATG conjugation-dependent degradation of the inner autophagosomal membrane is a key step for autophagosome maturation / I. Koyama-Honda, K. Tsuboyama, N. Mizushima. – DOI: 10.1080/15548627.2017.1319041. – Text : electronic // Autophagy – 2017. – Vol. 7, № 13. – P. 1252–1253. – URL : <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/15548627.2017.1319041> (date of access : 15.07.2021).

192. Kramer, B. K. Circulatory and myocardial effects of endothelin / B. K. Kramer, K. P. Ittner, M. E. Beyer. – DOI: 10.1007/s001090050180. – Text : electronic // J. Mol. Med. – 1997. – Vol. 75. – P. 886–890. – URL : <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs001090050180> (date of access : 05.02.2021).

193. Kumar, V. Robbins and Cotran's Pathologic Basis of Disease / V. Kumar. – Philadelphia : Elsevier Saunders. – 2005. – 556 p.

194. Ladhani, H. A. Burn Wound Colonization, Infection, and Sepsis / H. A. Ladhani, C. J. Yowler, J. A. Claridge. – DOI: 10.1089/sur.2020.346. – Text : electronic // Surg Infect (Larchmt). – 2021. – Vol. 22, № 1. – P. 44–48. – URL : <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/sur.2020.346> (date of access : 06.09.2021).

195. Landmesser, J. J. Endothelial function: a critical determinant in atherosclerosis / J. J. Landmesser, B. Homig, H. Drexler. – DOI: 10.1161/01.CIR.0000129501.88485.1f. – Text : electronic // Circulation. – 2004. – Vol. 109, Suppl. 1. – P. 1129–1133. – URL : <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.CIR.0000129501.88485.1f> (date of access : 19.09.2020).

196. Lee, L. L. Cardiac pericytes function as key vasoactive cells to regulate homeostasis and disease / L. L. Lee, A. Y. Khakoo, V. Chintalgattu. – DOI: 10.1002/2211-5463.13021. – Text : electronic // FEBS Open Bio. – 2021. – Vol. 11, Issue 1. – P. 207–225. – URL : <https://febs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/2211-5463.13021> (date of access : 14.01.2021).

197. Lee, S. H. The critical role of uterine CD31 as a post-progesterone signal in early pregnancy. Reproduction / S. H. Lee, B. J. Kim, U. H. Kim. – DOI: 10.1530/REP-17-0419. – Text : electronic // – 2017. – Vol. 154, N 5. – P. 595–605. – URL : <https://rep.bioscientifica.com/view/journals/rep/154/5/REP-17-0419.xml> (date of access : 24.10.2020).

198. Left and right ventricular contributions to the formation of the interventricular septum in the mouse heart / D. Franco, S. M. Meilhac, V. M. Christoffels [et al.]. – DOI: 10.1016/j.ydbio.2006.02.045. – Text : electronic // Dev. Biol. – 2006. – Vol. 294. – P. 366–375. – URL : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0012160606001606?via%3Dihub> (date of access : 17.05.2021).

199. Lever, A. Sepsis: definition, epidemiology, and diagnosis / A. Lever, I. Mackenzie. – DOI: 10.1136/bmj.39346.495880.AE. – Text : electronic // Bmj. – 2007. – Vol. 335, № 7625. – P. 879–883. – URL : <https://www.bmj.com/content/335/7625/879> (date of access : 09.03.2021).

200. Lind, L. Endothelium – dependent vasodilatation in hypertension: a review / L. Lind, S. O. Granstam, J. Millgard. // Blood Pressure. – 2000. – Vol. 9. – P. 4–15.

201. Liu, L. CD31: beyond a marker for endothelial cells / L. Liu, G. P. Shi. – DOI: 10.1093/cvr/cvs108. – Text : electronic // Cardiovasc Res. – 2012. – Vol. 94, № 1. – P. 3–5. – URL : <https://academic.oup.com/cardiovasres/article/94/1/3/272760> (date of access : 18.09.2020).

202. Luscher, T. F. The endothelium: modulator of cardiovascular function / T. F. Luscher, P. M. Vanhoutte. – Boca Raton, FL : CRC Press, 1990. – 228 p.

203. Macroscopic postmortem Findings in 235 Surgical Intensive Care Patients with Sepsis / C. Torgersen, P. Moser, G. Luckner [et al.]. – DOI: 10.1213/ane.0b013e318195e11d. – Text : electronic // Anesth. Analg. – 2009. – Vol. 108,

Issue 6. – P. 1841–1847. – URL : https://journals.lww.com/anesthesia-analgesia/Fulltext/2009/06000/Macroscopic_Postmortem_Findings_in_235_Surgical.aspx (date of access : 13.06.2020).

204. Mammalian autophagy: how does it work? / C. F. Bento, M. Renna, G. Ghislat [et al.]. – DOI: 10.1146/annurev-biochem-060815-014556. – Text : electronic / Annu Rev Biochem. – 2016. – Vol. 85 – P. 685–713. – URL : <https://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-biochem-060815-014556> (date of access : 02.01.2020).

205. Management and prevention of drug resistant infections in burn patients / R. Vinaik, D. Barayan, S. Shahrokhi [et al.]. – DOI: 10.1080/14787210.2019.1648208 – Text : electronic // Expert Rev Anti Infect Ther. – 2019. – Vol. 17, № 8. – P. 607–619. — URL : <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14787210.2019.1648208?journalCode=ierz20> (date of access : 28.05.2021).

206. Manning, J. Sepsis in the Burn Patient / J. Manning. – DOI: 10.1016/j.cnc.2018.05.010. – Text : electronic // Crit Care Nurs Clin North Am. – 2018. – Vol. 30, № 3. – P. 423–430. – URL : <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0899588518309572?via%3Dihub> (date of access : 18.11.2020).

207. Martinez-Lemus, L. A. The dynamic structure of arterioles / L. A. Martinez-Lemus. – DOI: 10.1111/j.1742-7843.2011.00813.x. – Text : electronic // Basic Clin Pharmacol Toxicol. – 2012. – Vol. 110, № 1. – P. 5–11. – URL : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1742-7843.2011.00813.x> (date of access : 04.08.2021).

208. Matsuda, N. Alert cell strategy in SIRS-induced vasculitis: sepsis and endothelial cells / N. Matsuda. – DOI: 10.1186/s40560-016-0147-2. – Text : electronic // Journal of Intensive Care. – 2016. – Vol. 4. – P. 21. – URL : <https://jintensivecare.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40560-016-0147-2> (date of access : 09.01.2021).

209. McConnell, K. W. Pathophysiology of septic shock: From bench to bedside / K. W. McConnell, C. M. Coopersmith. – DOI: 10.1016/j.lpm.2016.03.003. – Text : electronic // La Presse Médicale. – 2016. – Vol. 45, № 4. – P. e93–e98. – URL : <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0755498216300148?via%3Dihu>

b (date of access : 19.11.2020).

210. Mechanisms of plaque formation and rupture / J. F. Bentzon, F. Otsuka, R. Virmani [et al.]. – DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.114.302721. – Text : electronic // *Circ Res.* – 2014. – Vol. 114. – P. 1852–1866. – URL : <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCRESAHA.114.302721> (date of access : 01.09.2020).

211. Meideil, R. S. Endothelial dysfunction and vascular disease / R. S. Meideil. – DOI: 10.1097/00000441-199405000-00013. – Text : electronic // *Am J Med Sei.* – 1994. – Vol. 307. – P. 378–389. – URL : <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0002962915353088?via%3Dihub> (date of access : 04.10.2020).

212. Metcalf, D. J. Formation and function of weibel–palade bodies / D. J. Metcalf, T. D. Nightingale, H. L. Zenner. – DOI: 10.1242/jcs.03494. – Text : electronic // *J Cell Sci.* – Vol. 121. – P. 19–27. – URL : <https://journals.biologists.com/jcs/article/121/1/19/30029/Formation-and-function-of-Weibel-Palade-bodies> (date of access : 08.05.2021).

213. Microbial Species Isolated from Infected Wounds and Antimicrobial Resistance Analysis: Data Emerging from a Three-Years Retrospective Study / V. Puca, R. Z. Marulli, R. Grande [et al.]. – DOI: 10.3390/antibiotics10101162. – Text : electronic // *Antibiotics (Basel).* – 2021. – Vol. 10, № 10. – P. 1162. – URL : <https://www.mdpi.com/2079-6382/10/10/1162> (date of access : 10.10.2021).

214. Miyake, K. Vesicle accumulation and exocytosis at sites of plasma membrane disruption / K. Miyake, P. L. McNeil. – DOI: 10.1083/jcb.131.6.1737. – Text : electronic // *J Cell Biol.* – 1995. – Vol. 131, N 6. – P. 1737–1745. – URL : <https://rupress.org/jcb/article/131/6/1737/56458> (date of access : 17.01.2020).

215. Model of intracellular calcium cycling in ventricular myocytes / Y. Shiferaw, M. A. Watanabe, A. Garfinkel [et al.]. – DOI: 10.1016/S0006-3495(03)74784-5. – Text : electronic // *Biophys J.* – 2003. – Vol. 85, № 6. – P. 3666–3686. – URL : [https://www.cell.com/biophysj/fulltext/S0006-3495\(03\)74784-5](https://www.cell.com/biophysj/fulltext/S0006-3495(03)74784-5) (date of access : 16.11.2020).

216. Molecular mechanisms of autophagy in the cardiovascular system / D. Gatica, M. Chiong, S. Lavandero [et al.]. – DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.

114.303788. – Text : electronic // *Circ Res.* – 2015. – Vol. 116, № 3. – P. 456–67.
– URL : <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCRESAHA.114.303788>
(date of access : 08.08.2020).

217. Molecular mechanisms of noncanonical autophagy / N. Dupont, A. C. Nascimbeni, E. Morel [et al.]. – DOI: 10.1016/bs.ircmb.2016.08.001. – Text : electronic // *Int. Rev. Cell Mol. Biol.* – 2017. – Vol. 328. – P. 1–23. – URL : <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1937644816300703?via%3Dihub> (date of access : 19.04.2021).

218. Monastyrska, I. Multiple roles of the cytoskeleton in autophagy / I. Monastyrska, E. Rieter, D. J. Klionsky [et al.]. – DOI: 10.1111/j.1469-185X.2009.00082.x. – Text : electronic // *Biol. Rev. Camb. Philos. Soc.* – 2009. – Vol. 3, № 84. – P. 431–48. – URL : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1469-185X.2009.00082.x> (date of access : 12.08.2020).

219. Moran, K. Alterations of the host defence mechanism in burned patients / K. Moran, A. M. Munster. – DOI: 10.1016/s0039-6109(16)44132-0. – Text : electronic // *Surg. Clin. North Amer.* – 1987. – Vol. 67, № 2. – P. 45–56. – URL : <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0039610916441320?via%3Dihub> (date of access : 18.10.2020).

220. Mortality determinants in massive pediatric burns. An analysis of 103 children with $\geq 80\%$ TBSA burns ($\geq 70\%$ full-thickness) / S. E. Wolf, J. K. Rose, M. H. Desai [et al.]. – DOI: 10.1097/00000658-199705000-00012. – Text : electronic // *Ann. Surg.* – 1997. – Vol. 225, № 5. – P. 554. – URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1190795/> (date of access : 16.13.2019).

221. Muller, W. A. PECAM-1 is required for transendothelial migration of leukocytes / W. A. Muller, S. A. Weigl, X. Deng. – DOI: 10.1084/jem.178.2.449. – Text : electronic // *J. Exp. Med.* – 1993. – Vol. 178, № 2. – P. 449–460. – URL : <https://rupress.org/jem/article/178/2/449/50282/PECAM-1-is-required-for-transendothelial-migration> (date of access : 06.04.2021).

222. Multi-drug resistance in burns units-more than just a burning issue / W. F. Elamin, S. Weinberg, C. Spoors [et al.]. – DOI: 10.1093/cid/ciy191. – Text :

electronic // Clin Infect Dis. – 2018. – Vol. 67, № 6. – P. 981–982. – URL : <https://academic.oup.com/cid/article/67/6/981/4985864> (date of access : 26.06.2021).

223. Myocardial structural changes in long-term human severe sepsis/septic shock may be responsible for cardiac dysfunction / M. A. Rossi, M. R. Celes, C. M. Prado [et al.] – DOI: 10.1097/01.shk.0000235141.05528.47. – Text : electronic // Shock. – 2007. – Vol. 27, Issue 1. – P. 10–18. – URL : https://journals.lww.com/shockjournal/Fulltext/2007/01000/MYOCARDIAL_STRUCTURAL_CHANGES_IN_LONG_TERM_HUMAN.3.aspx (date of access : 13.06.2020).

224. Nakamura, S. New insights into autophagosome–lysosome fusion / S. Nakamura, T. Yoshimori. – DOI: 10.1242/jcs.196352. – Text : electronic // J. Cell Sci. – 2017. – Vol. 7, № 130. – P. 1209–1216. – URL : <https://journals.biologists.com/jcs/article/130/7/1209/56663/New-insights-into-autophagosome-lysosome-fusion> (date of access : 07.12.2020).

225. New markers for sepsis caused by *Pseudomonas aeruginosa* during burn infectio / M. M. Elmassry, N. S. Mudaliar, J. A. Colmer-Hamood [et al.]. – DOI: 10.1007/s11306-020-01658-2. – Text : electronic // Metabolomics. – 2020. – Vol. 16, № 3. – P. 40. – URL : <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11306-020-01658-2> (date of access : 09.09.2021).

226. Nielsen, J. S. Novel functions of the CD34 family / J. S. Nielsen, K. M. McNagny. – DOI: 10.1242/jcs.037507. – Text : electronic // Journal of cell science. – 2008. – Vol. 121, № 22. – P. 3683–3692. – URL : <https://journals.biologists.com/jcs/article/121/22/3683/35290/Novel-functions-of-the-CD34-family> (date of access : 08.05.2021).

227. Noble, D. Modelling the heart: insights, failures and progress / D. Noble. – DOI: 10.1002/bies.10186. – Text : electronic // Bioessays. – 2002. – Vol. 24, № 12. – P. 1155–1163. – URL : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/bies.10186> (date of access : 09.01.2021).

228. Noncanonical autophagy: one small step for LC3, one giant leap for immunity / P. Mehta, J. Henault, R. Kolbeck [et al.]. – DOI: 10.1016/j.coi.2013.10.012. – Text : electronic // Curr. Opin. Immunol. – 2014. – Vol. 26. – P. 69–75.

– URL : <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S095279151300201X?via%3Dihub> (date of access : 28.12.2019).

229. Norbury, W. Infection in Burns / W. Norbury. – DOI: 10.1089/sur.2013.134. – Text : electronic // Surg Infect (Larchmt). – 2016 – Vol. 17, № 2. – P. 250–255. – URL : <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/sur.2013.134> (date of access : 09.09.2020).

230. Ohsumi, Y. Historical landmarks of autophagy research / Y. Ohsumi. – DOI: 10.1038/cr.2013.169. – Text : electronic // Cell Res. – 2014. – Vol. 1, № 24. – P. 9–23. – URL : <https://www.nature.com/articles/cr2013169> (date of access : 26.06.2020).

231. Opal, S. M. The current understanding of sepsis and research priorities for the future / S. M. Opal. – DOI: 10.4161/viru.26803. – Text : electronic // Virulence. – 2014. – Vol. 5, Issue 1. – P. 1–3. – URL : <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.4161/viru.26803> (date of access : 05.10.2021).

232. O'Riordan, E. Endothelium cell dysfunction: the syndrome in making / E. O'Riordan, J. Chen, S. Brodsky. – DOI: 10.1111/j.1523-1755.2005.00256.x. – Text : electronic // Kidney Int. – 2005. – Vol. 67. – P. 1654–1658. – URL : [https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538\(15\)50636-4/fulltext](https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538(15)50636-4/fulltext) (date of access : 03.12.2020).

233. Oxidative stress, aging, and diseases / I. Liguori, G. Russo, F. Curcio [et al.]. – DOI: 10.2147/CIA.S158513. – Text : electronic // Clin Interv Aging. – 2018. – Vol. 13. – P. 757–772. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29731617/> (date of access : 29.05.2021).

234. Palade, G. E. An electron microscope study of the mitochondrial structure. – DOI: 10.1177/1.4.188. – Text : electronic // Journal of Histochemistry & Cytochemistry. – 1953. – Vol. 1, № 4. – P. 188–211. – URL : <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1.4.188> (date of access : 05.01.2021).

235. Palade, G. E. Structural aspects of the permeability of the microvascular endothelium / G. E. Palade, M. Simionescu, N. Simionescu // Acta Physiol Scand. – 1979. – Suppl. 463. – P. 11–32.

236. Parzych, K. R. An overview of autophagy: morphology, mechanism, and

regulation / K. R. Parzych, D. J. Klionsky. – DOI: 10.1089/ars.2013.5371. – Text : electronic // *Antioxid. Redox. Signal.* – 2014. – Vol. 3, № 20. – P. 460–473. – URL : <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/ars.2013.5371> (date of access : 17.02.2021).

237. Pathological Responses of Cardiac Mitochondria to Burn Trauma / M. Wang, S. R. Scott, L. G. Koniaris [et al.]. – DOI: 10.3390/ijms21186655. – Text : electronic // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – Vol. 21, № 18. – P. 6655. – URL : <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/18/6655> (date of access : 15.09.2021).

238. Peng, Y. Z. Standardized definitions and diagnostic criteria for infection in burn patients / Y. Z. Peng, Z. Q. Yuan // *Chinese journal of burns.* – 2007. – Vol. 23, № 6. – P. 404–405.

239. Pepe, F. A. The myosin filament / F. A. Pepe, B. Drucker. – DOI: 10.1083/jcb.52.2.255. – Text : electronic // *J. Cell. Biol.* – 1972. – № 1. – P. 255–260. – URL : <https://rupress.org/jcb/article/52/2/255/17888/THE-MYOSIN-FILAMENT-IV-Observation-of-the-Internal> (date of access : 13.11.2020).

240. Persistent lymphopenia after diagnosis of sepsis predicts mortality / A. M. Drewry, N. Samra, L. P. Skrupky [et al.]. – DOI: 10.1097/SHK.0000000000000234. – Text : electronic // *Shock.* – 2014. – Vol. 42, № 5. – P. 383–391. – URL : https://journals.lww.com/shockjournal/Fulltext/2014/11000/Persistent_Lymphopenia_After_Diagnosis_of_Sepsis.2.aspx (date of access : 05.10.2021).

241. Physiology and pathophysiology of selectins, integrins, and IgSF cell adhesion molecules focusing on inflammation. A paradigm model on infectious endocarditis / C. Golias, A. Batistatou, G. Bablekos [et al.]. – DOI: 10.3109/15419061.2011.606381. – Text : electronic // *Cell communication & adhesion.* – 2011. – Vol. 18, Issue 3. – P. 19–32. – URL : <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/15419061.2011.606381> (date of access : 26.10.2020).

242. Potz, B. A. Endothelial ROS and impaired myocardial oxygen consumption in sepsis-induced cardiac dysfunction / B. A. Potz, F. W. Sellke, M. R. Abid. – DOI: 10.21767/2471-8505.100020. – Text : electronic // *Int. Crit. Care.* – 2016 – Vol. 2, № 1. – P. 20–32. – URL : <https://criticalcare.imedpub.com/endothelial-ros-and-impaired-myocardial-oxygen-consumption-in-sepsisinduced-cardiac-dysfunction.php?aid=8673>

(date of access : 10.12.2020).

243. Prediction of obstructive coronary artery disease and prognosis in patients with suspected stable angina / J. Reeh, C. B. Therning, M. Heitmann [et al.]. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehy806. – Text : electronic // Eur. Heart J. – 2018. – Vol. 40. – P. 1426–1435. – URL : <https://academic.oup.com/eurheartj/article/40/18/1426/5252007> (date of access : 28.06.2020).

244. Prevalence and risk factors of sepsis-induced cardiomyopathy: A retrospective cohort study / R. Sato, A. Kuriyama, T. Takada [et al.]. – DOI: 10.1097/MD.0000000000005031. – Text : electronic // Medicine (Baltimore). – 2016 – Vol. 95, Issue 39. – P. e5031. – URL : https://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/2016/09270/Prevalence_and_risk_factors_of_sepsis_induced.87.aspx (date of access : 04.08.2020).

245. Prognostic impact of VEGF, CD31, CD34, and CD105 expression and tumour vessel invasion after radical surgery for IB-IIA non-small cell lung cancer / T. C. Mineo, V. Ambrogi, A. Baldi [et al.]. – DOI: 10.1136/jcp.2003.013508. – Text : electronic // J. Clin. Pathol. – 2004. – № 57. – P. 591–597. – URL : <https://jcp.bmj.com/content/57/6/591> (date of access : 02.07.2020).

246. Pruitt, B. A. Jr. Opportunistic infections in severely burned patients / B. A. Jr. Pruitt, A. T. McManus. – DOI: 10.1016/0002-9343(84)90334-6. – Text : electronic // Amer. J. Med. – 1984. – Vol. 76, № 3A. – P. 146–154. – URL : [https://www.amjmed.com/article/0002-9343\(84\)90334-6/pdf](https://www.amjmed.com/article/0002-9343(84)90334-6/pdf) (date of access : 20.12.2020).

247. Puchwein-Schwepcke, A. The endothelial glycocalyx: physiology and pathology in neonates, infants and children / A. Puchwein-Schwepcke, O. Genzel-Boroviczeny, C. Nussbaum. – DOI: 10.3389/fcell.2021.733557. – Text : electronic // Front. Cell. Dev. Biol. – 2021. – P. 2432. – URL : <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcell.2021.733557/full> (date of access : 14.01.2022).

248. Pusztaszeri, M. P. Immunohistochemical expression of endothelial markers CD31, CD34, von willebrand factor, and Fli – 1 in normal human tissues / M. P. Pusztaszeri, W. Seelentag, F. T. Bosman. – DOI: 10.1369/jhc.4A6514.2005. – Text : electronic // J. Histochem. Cytochem. – 2006. – № 54. – P. 385. – URL :

- <https://journals.sagepub.com/doi/10.1369/jhc.4A6514.2005> (date of access : 02.06.2021).
249. Raicu, M. Albumin binding sites are expressed on the abluminal plasma membrane of capillary endothelium / M. Raicu, D. Alexandru, A. Fixman // J. Submicrosc. Cytol. Pathol. – 1991. – Vol. 23, № 1. – P. 1–8.
250. Recent trends in burn epidemiology worldwide: A systematic review / C. Smolle, J. Cambiaso-Daniel, A. A. Forbes [et al.]. – DOI: 10.1016/j.burns.2016.08.013. – Text : electronic // Burns. – 2017. – Vol. 43, № 2. – P. 249–257. – URL : <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0305417916302923?via%3Dihub> (date of access : 28.11.2020).
251. Reggiori, F. Autophagosome Maturation and Fusion / F. Reggiori, C. Ungermann. – DOI: 10.1016/j.jmb.2017.01.002. – Text : electronic // J. Mol. Biol. – 2017. – Vol. 4, № 429. – P. 486–496. – URL : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022283617300165?via%3Dihub> (date of access : 08.07.2020).
252. Regnier, M. Biophysical and biomechanical properties of myofilament proteins / M. Regnier. – DOI: 10.1016/j.abb.2014.05.018 . – Text : electronic // Arch Biochem. Biophys. – 2014. – № 552–553. – P. 1–2. – URL : <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0003986114001751?via%3Dihub> (date of access : 15.06.2021).
253. Regulation of mammalian autophagy in physiology and pathophysiology / B. Ravikumar, S. Sarkar, J. E. Davies [et al.]. – DOI: 10.1152/physrev.00030.2009. – Text : electronic // Physiol. Rev. – 2010. – Vol. 4, № 90. – P. 1383–1435. – URL : <https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/physrev.00030.2009> (date of access : 07.11.2020).
254. Reversal of neutrophil-to-lymphocyte count ratio in early versus late death from septic shock / F. Riché, E. Gayat, R. Barthélémy. – DOI: 10.1186/s13054-015-1144-x. – Text : electronic // Critical Care. – 2015. – Vol. 19, № 1. – P. 1–10. – URL : <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-015-1144-x> (date of access : 15.11.2020).
255. Rhee, C. Regulatory mandates for sepsis care-reasons for caution / C. Rhee, S. Gohil, M. Klompas. – DOI: 10.1056/NEJMp1400276. – Text : electronic // New

England Journal of Medicine. – 2014. – Vol. 370, № 18. – P. 1673–1676. – URL : <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMp1400276> (date of access : 24.11.2020).

256. Risk factors for multidrug-resistant Gram-negative infection in burn patients / M. L. Vickers, J. M. Dulhunty, E. Ballard [et al.]. – DOI: 10.1111/ans.14144. – Text : electronic // ANZ J Surg. – 2018. – Vol. 88, № 5. – P. 480–485. – URL : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ans.14144> (date of access : 12.02.2021).

257. Rothmann, J. E. Mechanisms of intracellular protein transport / J. E. Rothmann. – DOI: 10.1038/372055a0. – Text : electronic // Nature. – 1994. – Vol. 372. – P. 55–63. – URL : <https://www.nature.com/articles/372055a0> (date of access : 08.06.2021).

258. Rubanyi, G. M. The role of endothelium in cardiovascular hemostasis and diseases / G. M. Rubanyi. – DOI: 10.1097/00005344-199322004-00002. – Text : electronic // J. Cardiovasc. Pharm. – 1993. – Vol. 22, Suppl. 4. – P. 1–14. – URL : https://journals.lww.com/cardiovascularpharm/Abstract/1993/22004/The_Role_of_Endothelium_in_Cardiovascular.2.aspx (date of access : 17.03.2021).

259. Russel, J. A. Update in Sepsis 2012 / J. A. Russel, K. R. Walley. – DOI: 10.1164/rccm.201303-0567UP. – Text : electronic // Amer. J. Respir. Care Med. – 2013. – Vol. 187, Issue 12. – P. 1304–480. – URL : <https://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.201303-0567UP> (date of access : 13.06.2020).

260. Samson, W. K. Central nervous system action of endothelin – 3 to inhibit water drinking in the rat / W. K. Samson, K. Skala, F. L. Huang. – DOI: 10.1016/0006-8993(91)91643-f. – Text : electronic // Brain. Res. – 1991. – № 2. – P. 347–351. – URL : <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/000689939191643F?via%3Dihub> (date of access : 15.04.2021).

261. Sato, R. A review of sepsis-induced cardiomyopathy / R. Sato, M. Nasu. – DOI: 10.1186/s40560-015-0112-5. – Text : electronic // J. Intens. Care. – 2015 – № 3 – P. 1–7. – URL : <https://jintensivecare.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40560-015-0112-5> (date of access : 28.09.2020).

262. Schmitt, D. La presentation antigenique au niveau de la peau. Role des cellules de Langerhans / D. Schmitt // Ann. Derm. Venereal. – 1990. – Vol. 117.

– P. 405–413.

263. Schneider, J. L. Autophagy and human disease: emerging themes / J. L. Schneider, A. M. Cuervo. – DOI: 10.1016/j.gde.2014.04.003. – Text : electronic // Curr. Opin. Genet. Dev. – 2014. – Vol. 26. – P. 16–23. – URL : <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0959437X14000355?via%3Dihub> (date of access : 15.11.2020).

264. Sepsis and septic shock / R. S. Hotchkiss, L. L. Moldawer, S. M. Opal [et al.]. – DOI: 10.1038/nrdp.2016.45. – Text : electronic // Nature Reviews. – 2016. – Vol. 2, № 1. – P. 1–21. – URL : <https://www.nature.com/articles/nrdp201645> (date of access : 01.01.2022).

265. Sepsis definitions: time for change / J. L. Vincent, S. M. Opal, J. C. Marshall [et al.]. – DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61815-7. – Text : electronic // Lancet (London, England). – 2013. – Vol. 381, № 9868. – P. 774. – URL : [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(12\)61815-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(12)61815-7/fulltext) (date of access : 20.02.2021).

266. Severe altered immune status after burn injury is associated with bacterial infection and septic shock / H. Moins-Teisserenc, D. J. Cordeiro, V. Audigier [et al.]. – DOI: 10.3389/fimmu.2021.586195. – Text : electronic // Front Immunol. – 2021. – Vol. 12. – P. 586195. – URL : <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2021.586195/full> (date of access : 05.10.2021).

267. Sevitt, S. Death after burning / S. Sevitt. – DOI 10.1177/002580246600600107. – Text : electronic // Medicine, Science and the Law. – 1966. – Vol. 6, № 1. – P. 36–44. – URL : <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/002580246600600107> (date of access : 14.01.2022).

268. Shah, V. I. CD34 expression in undifferentiated endometrial carcinoma / V. I. Shah, P. Ramalingam, W. G. Mcluggage. – DOI: 10.1111/his.13019. – Text : electronic // Histopathology. – 2016. – Vol. 69, № 5. – P. 894–897. – URL : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/his.13019> (date of access : 05.01.2021).

269. Simionescu, M. Endothelial transcytosis in health and disease / M. Simionescu, D. Popov, A. Sima. – DOI: 10.1007/s00441-008-0688-3. – Text :

electronic // Cell. Tissue Res. – 2009. – Vol. 335, № 1. – P. 27–40. – URL : <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00441-008-0688-3> (date of access : 18.10.2020).

270. Simionescu, M. Functional ultrastructure of the vascular endothelium: changes in various pathologies / M. Simionescu, F. Antohe. – DOI: 10.1007/3-540-32967-6_2. – Text : electronic // Handb. Exp. Pharmacol. – 2006. – P. 41–69. – URL : https://link.springer.com/chapter/10.1007%2F3-540-32967-6_2 (date of access : 28.08.2021).

271. Skeletal and cardiac muscle pericytes: Functions and therapeutic potential / I. R. Murray, J. E. Baily, W. C. Chen [et al.]. – DOI: 10.1016/j.pharmthera.2016.09.005. – Text : electronic // Pharmacol. Ther. – 2017. – Vol. 171. – P. 65–74. – URL : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0163725816301619> (date of access : 14.01.2021).

272. Sohn, J. From embryonic development to human diseases: the functional role of caveolae/caveolin / J. Sohn, R. M. Brick, R. S. Tuan. – DOI: 10.1002/bdrc.21121. – Text : electronic // Birth Defects Res C Embryo Today. – 2016. – Vol. 108, № 1. – P. 45–64. – URL : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/bdrc.21121> (date of access : 12.04.2021).

273. Spotnitz, H. Macro design, structure and mechanics of the left ventricle / H. Spotnitz. – DOI: 10.1016/S0022-5223(00)70106-1. – Text : electronic // J Thorac Cardiovasc Surg. – 2000. – Vol. 119, № 5. – P. 1053–1077. – URL : [https://www.jtcvs.org/article/S0022-5223\(00\)70106-1/fulltext](https://www.jtcvs.org/article/S0022-5223(00)70106-1/fulltext) (date of access : 01.10.2020).

274. Spread of extended-spectrum β -lactamase genes of blaOXA-10, blaPER-1 and blaCTX-M in *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated from burn patients / Z. Farshadzadeh, A. D. Khosravi, S. M. Alavi [et al.]. – DOI: 10.1016/j.burns.2014.02.008. – Text : electronic // Burns. – 2014. – Vol. 40, N 8. – P. 1575–1580. – URL : <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0305417914000680?via%3Dihub> (date of access : 19.11.2020).

275. Spronk, P. E. Bench-to-bedside review: sepsis is a disease of the microcirculation / P. E. Spronk, D. F. Zandstra, C. Ince. – DOI: 10.1186/cc2894. – Text : electronic // Critical care. – 2004. – Vol. 8, № 6. – P. 1–7. – URL : <https://ccforum>.

biomedcentral.com/articles/10.1186/cc2894 (date of access : 26.10.2020).

276. Sterling, J. P. Decreasing the Likelihood of Multiple Organ Dysfunction Syndrome in Burn Injury with Early Antioxidant Treatment / J. P. Sterling, V. C. Lombardi. – DOI: 10.3390/antiox10081192. – Text : electronic // Antioxidants (Basel). – 2021. – Vol. 10, № 8. – P. 1192. – URL : <https://www.mdpi.com/2076-3921/10/8/1192> (date of access : 05.10.2021).

277. Structural biology of the core autophagy machinery / H. Suzuki, T. Osawa, Y. Fujioka [et al.]. – DOI: 10.1016/j.sbi.2016.09.010. – Text : electronic // Curr. Opin. Struct. Biol. – 2017. – Vol. 43. – P. 10–17. – URL : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S09594440X16301488?via%3Dihub> (date of access : 01.11.2020).

278. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016 / A. Rhodes, L. E. Evans, W. Alhazzani [et al.]. – DOI: 10.1007/s00134-017-4683-6. – Text : electronic // Intensive care medicine. – 2017. – Vol. 43, № 3. – P. 304–377. – URL : <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00134-017-4683-6> (date of access : 17.09.2020).

279. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012 / R. P. Dellinger, M. M. Levy, A. Rhodes [et al.]. – DOI: 10.1097/CCM.0000000000002255. – Text : electronic // Intensive care medicine. – 2013. – Vol. 39, № 2. – P. 165–228. – URL : https://journals.lww.com/ccmjournal/Fulltext/2017/03000/Surviving_Sepsis_Campaign_International.15.aspx (date of access : 30.11.2020).

280. The complex mural cell: pericyte function in health and disease / C. G. Van Dijk, F. E. Nieuweboer, J. Y. Pei [et al.]. – DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.03.258. – Text : electronic // Int. J. Cardiol. – 2015. – Vol. 190 – P. 75–89. – URL : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167527315004970> (date of access : 18.01.2021).

281. The metabolic stress response to burn trauma: current understanding and therapies / C. Porter, R. G. Tompkins, C. C. Finnerty [et al.]. – DOI 10.1016/S0140-6736(16)31469-6. – Text : electronic // Lancet. – 2016. – Vol. 388, № 100522 –

P. 1417–1426. – URL : [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(16\)31469-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(16)31469-6/fulltext) (date of access : 02.04.2020).

282. The role of the cytoskeleton in heart failure / S. Hein, S. Kostin, A. Heling [et al.]. – DOI: 10.1016/s0008-6363(99)00268-0. – Text : electronic // Cardiovasc. Res. – 2000. – Vol. 45. – P. 273–278. – URL : <https://academic.oup.com/cardiovasces/article/45/2/273/332422> (date of access : 28.12.2019).

283. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) / M. Singer, C. S. Deutschman, C. W. Seymour [et al.]. – DOI: 10.1001/jama.2016.0287. – Text : electronic // Jama. – 2016. – Vol. 315, № 8. – P. 801–810. – URL : <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2492881> (date of access : 02.07.2021).

284. The time-course of the inflammatory response to major burn injury and its relation to organ failure and outcome / M. Bergquist, J. Hästbacka, C. Glaumann [et al.]. – DOI: 10.1016/j.burns.2018.09.001. – Text : electronic // Burns. – 2019. – Vol. 45, № 2. – P. 354–363. – URL : <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0305417918302845?via%3Dihub> (date of access : 20.05.2021).

285. Thrombocytopenia in adult patients with sepsis: incidence, risk factors, and its association with clinical outcome / C. Venkata, R. Kashyap, J. C. Farmer [et al.]. – DOI: 10.1186/2052-0492-1-9. – Text : electronic // Journal of intensive care. – 2013. – Vol. 1, № 1. – P. 1–10. – URL : <https://jintensivecare.biomedcentral.com/articles/10.1186/2052-0492-1-9> (date of access : 05.10.2021).

286. Thymidine kinase-1/CD31 double immunostaining for identifying activated tumor vessels / S. Okamura, T. Osaki, K. Nishimura [et al.]. – DOI: 10.1080/10520295.2018.1499962. – Text : electronic // Biotech. Histochem. – 2019. – Vol. 94, № 1. – P. 60–64. – URL : <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10520295.2018.1499962?journalCode=ibih20> (date of access : 26.12.2020).

287. Traumatic endotheliopathy: a prospective observational study of 424 severely injured patients / P. I. Johansson, H. H. Henriksen, J. Stensballe [et al.]. – DOI: 10.1097/SLA.0000000000001751. – Text : electronic // Ann. Surg. – 2017. – Vol. 265, № 3. – P. 597–603. – URL : https://journals.lww.com/annalsofsurgery/Fulltext/2017/03000/Traumatic_Endotheliopathy_A_Pro prospective.25.aspx (date of access : 16.10.2020).

288. Tsokos, M. Immunohistochemical expression of E-selectin in sepsis-induced lung injury / M. Tsokos, F. Fehlaue, K. Püschel. – DOI 10.1007/s004149900105. – Text : electronic // Int. J. Legal. Med. – 2000. – Vol. 113. – P. 338–342. – URL : <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs004149900105> (date of access : 26.10.2020).

289. Tsokos, M. Postmortem diagnosis of sepsis / M. Tsokos. – DOI: 10.1016/j.forsciint.2006.05.015. – Text : electronic // Forensic science international. – 2007. – Vol. 165, Issues 2–3. – P. 155–164. – URL : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S037907380600315X> (date of access : 26.10.2020).

290. Tucker, W. D Anatomy, Blood Vessels / W. D Tucker, Y. Arora, K. Mahajan. – Text : electronic // In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing, 2021. – URL : <https://europepmc.org/article/nbk/nbk470401> (date of access : 18.02.2021).

291. Tveita, T. Changes in myocardial ultrastructure induced by cooling as well as rewarming / T. Tveita, R. Myklebust, K. Ytrehus. – DOI: 10.1007/s004330050073. – Text : electronic // Res Exp Med (Berlin). – 1998. – Vol. 197. – P. 243–254. – URL : <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs004330050073> (date of access : 05.01.2021).

292. Uchimido, R. The glycocalyx: a novel diagnostic and therapeutic target in sepsis / R. Uchimido, E. P. Schmidt, N. I. Shapiro. – DOI: 10.1186/s13054-018-2292-6. – Text : electronic // Critical care. – 2019. – Vol. 23, № 1. – P. 1–12. – URL : <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-018-2292-6> (date of access : 14.10.2020).

293. Ultrastructural relationship of the phagophore with surrounding organelles / J. Biazik, P. Ylä-Anttila, H. Vihinen [et al.]. – DOI: 10.1080/15548627.2015.1017178. – Text : electronic // Autophagy. – 2015. – Vol. 3, № 11. – P. 439–51. – URL : <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/15548627.2015.1017178> (date of access : 09.03.2021).

294. Vane, J. R. Regulatory function of the vascular endothelium / J. R. Vane, E. E. Anggard, R. M. Botting. – DOI: 10.1056/NEJM199007053230106. – Text : electronic // New Engl. J. Med. – 1990. – Vol. 323. – P. 27–36. – URL : <https://www>.

nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199007053230106 (date of access : 17.01.2020).

295. Vanhoutte, P. M. The other endothelial-derived vasoactive factors / P. M. Vanhoutte. // *Circulation*. – 1993. – Vol. 87. – P. 9–17

296. Vascular endothelial cell biology: an update / A. Krüger-Genge, A. Blocki, R. P. Franke [et al.]. – DOI: 10.3390/ijms20184411. – Text : electronic // *Int J Mol Sci*. – 2019. – Vol. 20, Issue 18. – P. 4411. – URL : <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/18/4411> (date of access : 14.01.2022).

297. Vincent, J. L. qSOFA does not replace SIRS in the definition of sepsis / J. L. Vincent, G. S. Martin, M. M. Levy. – DOI: 10.1186/s13054-016-1389-z. – Text : electronic // *Critical care*. – 2016. – Vol. 20, N 1. – P. 210. – URL : <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-016-1389-z> (date of access : 18.11.2020).

298. Weibel, E. R. New cytoplasmic components in arterial endothelia / E. R. Weibel, G. E. Palade. – DOI: 10.1083/jcb.23.1.101. – Text : electronic // *J Cell Biol*. – 1964. – Vol. 23, № 1. – P. 101–112. – URL : <https://rupress.org/jcb/article/23/1/101/16374> (date of access : 17.01.2020).

299. Weibel, E. Stereological methods / E. Weibel. – London : Academ. Press, 1979. – 415 p.

300. Woodfin, A. PECAM-1: a multi-functional molecule in inflammation and vascular biology / A. Woodfin, M. B. Voisin, S. Nourshargh. – DOI: 10.1182/blood-2015-08-664995. – Text : electronic // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. – 2007. – Vol. 27, № 12. – P. 2514–2523. – URL : <https://ashpublications.org/blood/article/127/7/898/35244/ICAM-1-expressing-neutrophils-exhibit-enhanced> (date of access : 13.06.2020).

301. Wu, X. W. Binding properties and inhibition of platelet aggregation by a monoclonal antibody to CD31 (PECAM-1) / X. W. Wu, E. C. Lian. – DOI: 10.1161/01.atv.17.11.3154. – Text : electronic // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. – 1997. – Vol. 17, № 11. – P 3154–3158. – URL : <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.ATV.17.11.3154> (date of access : 26.10.2020).

302. Yang, Z. An overview of the molecular mechanism of autophagy / Z. Yang, D. J. Klionsky. – DOI: 10.1007/978-3-642-00302-8_1. – Text : electronic // *Curr. Top.*

Microbiol. Immunol. – 2009. – Vol. 335. – P. 1–32. – URL : https://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-3-642-00302-8_1 (date of access : 24.02.2021).

303. Yin, Z. Autophagy: machinery and regulation / Z. Yin, C. Pascual, D. J. Klionsky. – DOI: 10.15698/mic2016.12.546. – Text : electronic // Microb. Cell. – 2016. – Vol. 12, № 3. – P. 588–596. – URL : <http://microbialcell.com/researcharticles/autophagy-machinery-and-regulation/> (date of access : 26.10.2020).

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1. Рисунок 1 – Агрегация эритроцитов в капиллярах миокарда контрольной группы. × 200. Окраска гематоксилином и эозином. С. 53
2. Рисунок 2 – Периваскулярный и стромальный отек миокарда больного с ожоговой септикотоксемией. × 100. Окраска гематоксилином и эозином. С. 53
3. Рисунок 3 – Волнообразная деформация, метахромазия кардиомиоцитов больного с ожоговой септикотоксемией. × 100. Окраска гематоксилином и эозином. С. 55
4. Рисунок 4 – Стазы эритроцитов, клетки белой крови в просвете капилляров. × 400. Окраска гематоксилином и эозином. С. 55
5. Рисунок 5 – Агрегация эритроцитов в просвете артерии. × 400. Окраска гематоксилином и эозином. С. 56
6. Рисунок 6 – Выбухание эндотелиоцитов артерии в просвет с формированием субэндотелиального «выроста». × 100. Окраска гематоксилином и эозином. С. 56
7. Рисунок 7 – Набухшие эндотелиоциты кровеносных капилляров с признаками пролиферации. × 200. Окраска гематоксилином и эозином. С. 57
8. Рисунок 8 – Эндотелий кровеносного капилляра в виде «частокола» больного с ожоговой септикотоксемией. × 200. Окраска гематоксилином и эозином. С. 57
9. Рисунок 9 – Краевое стояние лейкоцитов с миграцией в периваскулярное пространство. × 400. Окраска гематоксилином и эозином. С. 58
10. Рисунок 10 – Лейкостазы в просвете вены и капилляров при ожоговой септикотоксемии. × 200. Окраска гематоксилином и эозином. С. 58
11. Рисунок 11 – Лейкостазы в просвете капилляра больного с ожоговой септикотоксемией. × 400. Окраска гематоксилином и эозином. С. 59

12. Рисунок 12 – Миокард контрольной группы. $\times 400$. Поляризационная микроскопия. С. 61
13. Рисунок 13 – Сегментарные контрактуры кардиомиоцитов II и III степени больного с ожоговой септикотоксемией. $\times 400$. Поляризационная микроскопия. С. 62
14. Рисунок 14 – Контрактурные повреждения и глыбчатый распад в кардиомиоцитах больного с ожоговой септикотоксемией. $\times 400$. Поляризационная микроскопия. С. 62
15. Рисунок 15 – Межуточный миокардит при ожоговой септикотоксемии. $\times 200$. Окраска гематоксилином и эозином. С. 63
16. Рисунок 16 – Межуточный миокардит больного с ожоговой септикотоксемией. $\times 200$. Окраска гематоксилином и эозином. С. 64
17. Рисунок 17 – Экспрессия общего лейкоцитарного антигена CD45 контрольной группы. $\times 200$. Иммуногистохимическое исследование. . С. 65
18. Рисунок 18 – Выраженная экспрессия общего лейкоцитарного антигена CD45 в миокарде больного с ожоговой септикотоксемией. $\times 200$. Иммуногистохимическое исследование. С. 65
19. Рисунок 19 – Выраженная экспрессия общего лейкоцитарного антигена CD45 в миокарде больного с ожоговой септикотоксемией. $\times 200$. Иммуногистохимическое исследование. С. 66
20. Рисунок 20 – Объемная плотность (V_v , %) сосудов миокарда при экспрессии эндотелиального фактора CD31 в основной и контрольной группах ($M \pm SD$) С. 68
21. Рисунок 21 – Экспрессия эндотелиального фактора CD31 кровеносных сосудов контрольной группы. $\times 400$. Иммуногистохимическое исследование С. 68
22. Рисунок 22 – Снижение экспрессии эндотелиального фактора CD31 кровеносных сосудов миокарда больного с ожоговой септикотоксемией. $\times 400$. Иммуногистохимическое исследование С. 69

23. Рисунок 23 – Объемная плотность (V_v , %) сосудов миокарда при экспрессии эндотелиального фактора CD34 в основной и контрольной группах ($M \pm SD$). С. 69
24. Рисунок 24 – Экспрессия эндотелиального фактора CD34 кровеносных сосудов контрольной группы. $\times 400$. Иммуногистохимическое исследование С. 70
25. Рисунок 25 – Снижение экспрессии эндотелиального фактора CD34 кровеносных сосудов миокарда больного с ожоговой септикотоксемией. $\times 400$. Иммуногистохимическое исследование. С. 70
26. Рисунок 26 – Типичное строение капилляра 1-го типа в эндотелиальных клетках кровеносных капилляров миокарда левого желудочка в контрольной группе. Электронограмма, $\times 30\,000$ С. 72
27. Рисунок 27 – Активность транспортных и обменных процессов в эндотелиоцитах кровеносных капилляров миокарда левого желудочка контрольной группы. КЛ – люминальные кавеолы; КА – аблюминальные кавеолы; МВТ – мультивезикулярное тельце; ТВ – транспортные везикулы. Электронограмма, $\times 30\,000$ С. 73
28. Рисунок 28 – Набухание эндотелиоцита кровеносного капилляра миокарда передней стенки левого желудочка больного с ожоговой септикотоксемией. Электронограмма, $\times 30\,000$ С. 73
29. Рисунок 29 – Набухание эндотелиоцита кровеносного капилляра задней стенки миокарда левого желудочка больного с ожоговой септикотоксемией. Электронограмма, $\times 30\,000$ С. 74
30. Рисунок 30 – Контакт типа интердигитации эндотелиальных клеток кровеносного капилляра миокарда боковой стенки левого желудочка больного с ожоговой септикотоксемией. Электронограмма, $\times 30\,000$. . . С. 76
31. Рисунок 31 – Контакт эндотелиоцитов кровеносного капилляра типа интердигитации в передней стенке миокарда левого желудочка больного с ожоговой септикотоксемией. Электронограмма, $\times 30\,000$. . . С. 76

32. Рисунок 32 – Неплотный контакт типа интердигитации эндотелиальных клеток кровеносных капилляров миокарда боковой стенки левого желудочка больного с ожоговой септикотоксемией. Электронограмма, $\times 30\ 000$ С. 77
33. Рисунок 33 – Контакт типа конец в конец эндотелиальных клеток кровеносных капилляров миокарда боковой стенки левого желудочка больного с ожоговой септикотоксемией. Электронограмма, $\times 30\ 000$. . . С. 77
34. Рисунок 34 – Контакт типа наложения эндотелиоцитов кровеносных капилляров миокарда боковой стенки левого желудочка больного с ожоговой септикотоксемией. Электронограмма, $\times 30\ 000$ С. 78
35. Рисунок 35 – Микровыросты люминальной поверхности эндотелиоцитов кровеносного капилляра боковой стенки левого желудочка больного с ожоговой септикотоксемией. Электронограмма, $\times 30\ 000$ С. 78
36. Рисунок 36 – Клазматоз в эндотелиоците кровеносных капилляров задней стенки левого желудочка больного с ожоговой септикотоксемией. Электронограмма, $\times 40\ 000$ С. 79
37. Рисунок 37 – Транспортные везикулы в эндотелиоците кровеносного капилляра передней стенки левого желудочка больного с ожоговой септикотоксемией. Электронограмма, $\times 30\ 000$ С. 81
38. Рисунок 38 – Мультивезикулярные тельца в эндотелиоцитах кровеносных капилляров боковой стенки левого желудочка больного с ожоговой септикотоксемией. МВТ – мультивезикулярное тельце. Электронограмма, $\times 30\ 000$ С. 81
39. Рисунок 39 – Везикулярный транспорт в эндотелиальных клетках кровеносных капилляров миокарда задней стенки левого желудочка больного с ожоговой септикотоксемией. КЛ – люминальные кавеолы; КА – аблюминальные кавеолы; МВТ – мультивезикулярное тельце; ТВ – транспортные везикулы. Электронограмма, $\times 30\ 000$ С. 82

40. Рисунок 40 – Набухание митохондрий в цитоплазме эндотелиоцитов кровеносных капилляров миокарда больного с ожоговой септикотоксемией. Электронограмма, $\times 30\ 000$ С. 83
41. Рисунок 41 – Аутолизосома с частично деградированным материалом и липидами в эндотелиальных клетках кровеносных капилляров миокарда больного с ожоговой септикотоксемией. Электронограмма, $\times 30\ 000$ С. 84
42. Рисунок 42 – Аутофагосома с фрагментом цитоплазмы (стрелка), аутофагосома с митохондрией (звездочка) в эндотелиоците больного с ожоговой септикотоксемией. Электронограмма, $\times 30\ 000$ С. 85
43. Рисунок 43 – Аутофагосомы с везикулярными структурами в эндотелиальных клетках больного с ожоговой септикотоксемией. Электронограмма, $\times 30\ 000$ С. 86
44. Рисунок 44 – Аутофагия в цитоплазме эндотелиоцитов кровеносных капилляров миокарда больного с ожоговой септикотоксемией. Электронограмма, $\times 30\ 000$ С. 86
45. Рисунок 45 – Аутофагосомы с липидами в эндотелиальных клетках кровеносных капилляров миокарда левого желудочка больного с ожоговой септикотоксемией. Электронограмма, $\times 30\ 000$ С. 87
46. Рисунок 46 – Липофагия в эндотелиоците кровеносного капилляра миокарда больного с ожоговой септикотоксемией. Электронограмма, $\times 30\ 000$ С. 87
47. Рисунок 47 – Липидные включения в цитоплазме эндотелиальных клетках кровеносных капилляров миокарда больного с ожоговой септикотоксемией. Электронограмма, $\times 30\ 000$ С. 88
48. Таблица 1 – Структура исследованных случаев по возрасту. С. 40
49. Таблица 2 – Характеристика клинико-функциональных и лабораторных показателей у больных с ожоговой септикотоксемией.. С. 49
50. Таблица 3 – Иммуногистохимические исследование объемной плотности (V_v , %) сосудов миокарда при экспрессии эндотелиального

фактора CD31 и эндотелиального фактора CD34 в основной и контрольной группах ($M \pm SD$)	C. 67
51. Таблица 4 – Объемная плотность (V_v , %) везикулярных структур эндотелиоцитов кровеносных капилляров миокарда в контрольной группе и при ожоговой септикотоксемии ($M \pm SD$)	C. 75
52. Таблица 5 – Объемная плотность (V_v , %) органелл эндотелиоцитов кровеносных капилляров миокарда в контрольной и основной группах ($M \pm SD$)	C. 80