

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

На правах рукописи

Ощепкова Наталья Гавриловна

**МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ СОКРАТИТЕЛЬНОГО АППАРАТА  
МИОКАРДА ПРИ ОЖГОВОМ ШОКЕ**

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. . . . .	5
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. . . . .	13
1.1 Особенности патогенеза при развитии ожогового шока. . . . .	13
1.2 Морфологические и ультраструктурные особенности миокарда. . . . .	16
1.3 Оценка морфофункционального состояния мышцы сердца. . . . .	24
1.4 Характеристика центральной гемодинамики при ожоговом шоке. . . . .	28
1.5 Патоморфологические особенности миокарда при ожоговом шоке. . . . .	31
1.6 Современные возможности иммуногистохимии и молекулярной биологии при патологии миокарда. . . . .	36
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ. . . . .	41
2.1 Общая характеристика наблюдений ожоговых больных с летальным исходом в результате развития шока. . . . .	41
2.2 Анализ данных медицинских карт ожоговых больных с летальным исходом в результате развития шока. . . . .	42
2.3 Световая и поляризационная микроскопия миокарда. . . . .	44
2.4 Иммуногистохимическое исследование миокарда. . . . .	45
2.5 Электронная микроскопия кардиомиоцитов. . . . .	46
2.6 Исследование микроРНК в миокарде и плазме крови у лиц, умерших от ожогового шока. . . . .	48
2.6.1 Молекулярно-биологический метод выделения микроРНК. . . . .	49
2.6.2 Проведение количественной полимеразной цепной реакции для определения уровней экспрессии микроРНК. . . . .	50
2.7 Характеристика контрольной группы. . . . .	52
2.8 Статистический анализ. . . . .	53
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ. . . . .	55
3.1 Оценка клинико-функциональных показателей при летальном исходе у больных с ожоговым шоком. . . . .	55

3.1.1 Характеристика клинико-функциональных показателей у больных с летальным исходом в результате ожогового шока. . . . .	55
3.1.2 Оценка показателей сократительной способности миокарда по данным PiCCO-мониторинга у ожоговых больных с летальным исходом в результате ожогового шока. . . . .	57
3.2 Оценка макроскопических, патоморфологических и иммуногистохимических изменений миокарда при ожоговом шоке. . . . .	60
3.2.1 Оценка морфологических изменений при ожоговом шоке на аутопсии. . . . .	60
3.2.2 Гистологическое исследование миокарда контрольной группы. . . . .	63
3.2.3 Световая микроскопия миокарда при ожоговом шоке. . . . .	67
3.2.4 Поляризационная микроскопия миокарда при ожоговом шоке. . . . .	71
3.2.5 Особенности экспрессии актина (MSA) и десмина в кардиомиоцитах при ожоговом шоке при иммуногистохимическом исследовании. . . . .	73
3.3 Структурная организация кардиомиоцитов при ожоговом шоке. . . . .	79
3.3.1 Оценка изменений ультраструктуры кардиомиоцитов при смерти от ожогового шока. . . . .	79
3.3.2 Анализ изменений морфологии митохондрий при ожоговом шоке. . . . .	93
3.4 Оценка экспрессии микроРНК в миокарде и плазме крови при летальных случаях от ожогового шока. . . . .	98
3.4.1 Выбор микроРНК, ассоциированных с ожоговым шоком. . . . .	98
3.4.2 Оценка уровня экспрессии микроРНК в образцах миокарда левого желудочка при ожоговом шоке. . . . .	99
3.4.3 Оценка уровня экспрессии микроРНК в образцах плазмы крови при ожоговом шоке. . . . .	100
3.5 Обсуждение результатов проведенного исследования. . . . .	103
ВЫВОДЫ. . . . .	113
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ. . . . .	115
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ. . . . .	116

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	117
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА.....	162

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность избранной темы**

Термическая ожоговая травма на современном этапе является не только важной медицинской проблемой, но и социальной, что связано с высокой частотой получения ожогов на производстве, в бытовых условиях, при техногенных катастрофах мирного и военного времени, а также высокой инвалидизацией и летальностью пострадавших [2; 239; 266].

По данным Всемирной организации здравоохранения термические ожоговые поражения занимают третье место среди всех видов повреждений, а в ряде стран, таких как Япония – второе место, уступая лишь транспортной травме [81; 114].

Развивающийся при тяжелой термической травме ожоговый шок относят к одному из самых тяжелых видов шока, он развивается в первые часы сразу после получения термической травмы [77; 121]. Ожоговый шок, наряду с септикотоксемией, является ведущей причиной смерти при тяжелой термической травме, летальность при нем может достигать 28 % [98; 240; 241].

Несмотря на определенные успехи в эффективном лечении ожогового шока, достигнутые при использовании методов интенсивной терапии и реанимации у ожоговых больных, включая РИССО-мониторинг, по-прежнему остаются определенные трудности, связанные с быстро развивающимся критическим состоянием и летальным исходом [136; 183]. Большую часть летальных случаев составляют лица с ожогами, захватывающими 40–50 % и более поверхности тела [107; 160].

Развивающаяся при ожоговом шоке выраженная болевая импульсация из области обширных ожоговых ран, сопровождающаяся гиперкатехоламинемией, гиповолемией за счет пламопотери с выраженным сгущением крови, сильнейшая интоксикация и микроциркуляторные расстройства, приводят к снижению сократительной способности миокарда и летальному исходу [17; 94]. Танатогенетически при развитии тяжелого ожогового шока развивается

левожелудочковый вариант сердечного типа терминального состояния, как причина летального исхода [77; 86].

Важным для снижения летальности при ожоговом шоке является получение новых данных об особенностях механизмов развития острой сократительной недостаточности миокарда. Это может быть информативным при разработке кардиопротекции для снижения летальности при ожоговом шоке.

Для этого необходимо проведение комплексного исследования, основанного на клинико-морфологическом анализе снижения сократительной способности миокарда при ожоговом шоке с использованием световой, поляризационной микроскопии, иммуногистохимического исследования, а также оценки экспрессии микроРНК мышцы сердца и особенностей изменений ультраструктуры кардиомиоцитов.

### **Степень разработанности темы диссертации**

На современном этапе большая часть материалов научных исследований, касающихся изменений структуры кардиомиоцитов при ожоговом шоке, является немногочисленной и получена, преимущественно, в эксперименте [123; 133; 317; 322]. Это указывает на очевидную недостаточность данных для понимания фундаментальных механизмов снижения сократительной способности миокарда, приводящей к летальному исходу у ожоговых больных, что определило цель и задачи исследования.

### **Цель исследования**

Изучить структурные основы снижения сократительной способности миокарда при ожоговом шоке на тканевом, ультраструктурном и молекулярном уровнях.

### **Задачи исследования**

1. Изучить патоморфологические изменения миокарда и особенности экспрессии актина и десмина кардиомиоцитами, сопровождающиеся снижением его сократительной способности при ожоговом шоке.
2. Изучить характер изменений ультраструктуры кардиомиоцитов при ожоговом шоке.
3. Исследовать особенности ультраструктурных изменений субпопуляций митохондрий кардиомиоцитов при ожоговом шоке.
4. Выявить особенности экспрессии ассоциации микроРНК (miR-200с, miR-200b, miR-155 и miR-378a) в миокарде и плазме крови при ожоговом шоке.

### **Научная новизна**

Впервые показано, что при ожоговом шоке снижение сократительной способности миокарда левого желудочка связано с образованием острых очаговых повреждений миокарда и снижением экспрессии актина и десмина кардиомиоцитами.

Впервые продемонстрировано, что развитие ожогового шока сопровождается структурной реорганизацией кардиомиоцитов, обусловленной их деструкцией и отеком, а также активацией лизосом и изменением форм и структуры субпопуляций митохондрий. Впервые определено, что при ожоговом шоке отмечаются более выраженные ультраструктурные изменения перинуклеарной субпопуляции митохондрий.

Впервые установлено, что при ожоговом шоке возрастают показатели значений экспрессии miR-200с, miR-200b, miR-155 и miR-378a в мышце сердца и плазме крови, что связано с изменением синтеза белков на посттранскрипционном уровне.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Результаты проведенного исследования расширяют современные представления об особенностях патогенеза, танатогенеза и морфологии миокарда у больных с ожоговой болезнью в стадии шока.

Полученные данные об ультраструктурных изменениях кардиомиоцитов и характере ультраструктурных изменений основных субпопуляций митохондрий кардиомиоцитов могут быть полезны для понимания особенностей патогенеза ожоговой болезни в стадии ожогового шока, а также для разработки принципов кардиопротекции в лечении шока.

У больных с ожоговым шоком выявленные особенности экспрессии ассоциации молекулярных маркеров плазмы крови могут быть использованы как дополнительные критерии для оценки тяжести шока, что может быть учтено при определении тактики лечения с использованием кардиопротекции у ожоговых больных.

### **Методология и методы диссертационного исследования**

В основу методологии диссертационной работы положены современные принципы системного анализа комплекса данных, включавших сведения медицинских карт стационарных больных, результаты световой, поляризационной микроскопии и оценки экспрессии микроРНК миокарда, а также иммуногистохимического и ультраструктурного исследования кардиомиоцитов, полученных при аутопсии умерших от ожогового шока. Полученные результаты исследования были проанализированы и обработаны корректными статистическими методами. Дизайн работы согласуется с принципами проведения современных научных исследований с полным соблюдением правил биоэтики.

### **Положения, выносимые на защиту:**

1. При ожоговом шоке снижение сократительной способности миокарда обусловлено острыми очаговыми повреждениями и снижением экспрессии белков-маркеров кардиомиоцитами – актина и десмина.

2. Структурная реорганизация кардиомиоцитов при ожоговом шоке характеризуется уменьшением объемной плотности и деструкцией миофибрилл, повышением объемной плотности лизосом, развитием отека клеток с увеличением межфибриллярных пространств и объемной плотности цитоплазмы, деструктивными изменениями перинуклеарных митохондрий относительно субсарколеммальных и интермиофибриллярных субпопуляций органелл, что лежит в основе снижения сократительной способности миокарда.

3. Изменения миокарда у больных с ожоговым шоком, связанные со снижением сократительной способности, сопровождаются статистически значимым увеличением содержания микроРНК miR-200c, miR-200b, miR-155 и miR-378a в ткани миокарда и плазме крови.

### **Степень достоверности**

Все использованные методические приемы и способы статистической обработки соответствуют поставленным цели и задачам, позволяют получить достоверные и доступные для анализа результаты. Диссертация выполнена на достаточном клинико-морфологическом материале с использованием сертифицированного оборудования, современных высокоинформативных методов морфологического исследования (световая и поляризационная микроскопия, морфометрия, иммуногистохимическое, молекулярно-биологическое и электронно-микроскопическое исследование) и анализа полученных результатов.

### **Апробация работы**

Основные положения диссертации доложены на научно-практических конференциях: «Судебная медицина: вопросы, проблемы, экспертная практика» (Абакан, 2017; Омск, 2019; Новосибирск, 2020); научно-практической

конференции «Судебная медицина: вопросы, проблемы, экспертная практика», посвященной 25-летию Межрегионального общественного объединения (ассоциации) «Судебные медики Сибири» (Новосибирск, 2018); научно-практической конференции «Судебная медицина: вопросы, проблемы, экспертная практика», посвященной 100-летию судебно-медицинской службы Омской области (Новосибирск, 2019).

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

Диссертационная работа выполнена в соответствии с утвержденным направлением научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России 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**

Результаты исследования внедрены для практического применения в работу судебно-гистологических отделений КГБУЗ «Алтайского краевого бюро судебно-медицинской экспертизы» (Барнаул) и ГБУЗ НСО «Новосибирское областное клиническое бюро судебно-медицинской экспертизы» (Новосибирск). Результаты исследования используются для проведения учебного процесса на кафедре гистологии, эмбриологии и цитологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Томск), кафедре судебной медицины им. В. Н. Крюкова и патологической анатомии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России

(Барнаул), а также на кафедре патологической анатомии, на кафедре гистологии, эмбриологии и цитологии, на кафедре судебной медицины и кафедре анестезиологии и реаниматологии ФПК и ППВ им. И. П. Верещагина ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Новосибирск).

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 17 научных работ, в том числе 5 статей в научных журналах и изданиях, которые включены 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 одна статья в журнале, входящем в международную реферативную базу данных и систем цитирования (Web of Science).

### **Объем и структура работы**

Диссертация изложена на 167 страницах машинописного текста; состоит из введения, 3 глав, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и списка иллюстративного материала. Список литературы представлен 323 источниками, из которых 223 в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 13 таблиц и 50 рисунков.

### **Личный вклад автора**

Все исследования проводились при непосредственном участии автора: анализ данных отечественной и зарубежной литературы по теме диссертационного исследования; сбор материала; морфометрия и анализ статистической обработки материала; подготовка научных докладов и диссертации.

Работа с медицинскими картами стационарных больных и выполнение аутопсий проводилась в ГБУЗ НСО «Новосибирское областное клиническое бюро судебно-медицинской экспертизы», оценка гистологических препаратов и электронограмм проводилась на базе кафедры судебной медицины ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет», электронная микроскопия – на базе центра коллективного пользования микроскопического анализа биологических объектов ИЦИГ СО РАН (Новосибирск) при консультировании зав. лабораторией ультраструктурных исследований НИИ клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФГБНУ ФИЦ «Институт цитологии и генетики» СО РАН, д-ра биол. наук, проф. Н. П. Бгатовой. Молекулярно-биологическое исследование проводилось на базе лаборатории молекулярных механизмов канцерогенеза, при консультировании зав. лабораторией молекулярных механизмов канцерогенеза, ФГБНУ ФИЦ «Фундаментальная и трансляционная медицины» СО РАН, д-ра биол. наук, проф. Л. Ф. Гуляевой. Автор приносит благодарность зав. лабораторией ультраструктурных исследований НИИ клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФГБНУ ФИЦ «Институт цитологии и генетики» СО РАН, д-ру биол. наук, профессору Н. П. Бгатовой и зав. лабораторией молекулярных механизмов канцерогенеза, ФГБНУ ФИЦ «Фундаментальная и трансляционная медицины» СО РАН, д-ру биол. наук, профессору Л. Ф. Гуляевой за бесценный опыт совместной работы.

## ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Особенности патогенеза при развитии ожогового шока

Смертность при ожоговой травме по-прежнему имеет высокие показатели, несмотря на определенные успехи в комбустиологии, достигнутые в последние десятилетия [5; 136; 183; 314]. Большую часть смертельных случаев составляют лица с критическими и сверхкритическими ожогами, захватывающими 40–50 % и более поверхности тела [107; 160].

Ожоговый шок, наряду с септикотоксемией, является ведущей причиной смерти при термических ожогах [98; 240; 241]. Ожоговый шок развивается в первые часы, сразу после получения термической травмы [36; 121]. Летальность при ожоговом шоке в результате тяжелой термической травмы составляет 28 % [2; 46; 77].

В комбустиологической практике при лечении ожоговых больных используются индексы вычисления вероятности выживания пациентов при термических поражениях, так называемое правило «сотни» и индекс Бо [288]. Для этого вычисляется сумма возраста пострадавшего и общая площадь ожога. При этом если сумма, полученная при сложении, приближается к сотне – вероятность летальности становится выше [53; 288].

Тяжесть состояния больных с ожоговым шоком и дальнейший прогноз при тяжелой ожоговой болезни часто определяют по глубине и площади поражения. При этом существуют различные подсчеты тяжести развившегося шока по бальной системе, информативным является индекс Франка. Метод заключается в том, что каждый процент поверхностного ожога (I–IIIa) рассматривают как 1 балл и каждый процент глубокого (IIIб–IV) – как 3 балла. При оценке полученных данных считают, что при сумме баллов от 30 до 70 развивается ожоговый шок I степени, при сумме от 71 до 130 – шок II степени и при сумме более 130 развивается ожоговый шок III степени (крайне тяжелый) [6].

В первые минуты после ожога происходит выраженное возбуждение центральной нервной системы и запуск типологической шоковой реакции, сходной с другими видами шока, что обусловлено воздействием на ноцицептивные рецепторы с места повреждения, а также на волюморцепторы и хеморецепторы сосудов [77]. В тоже время, учитывая массивные повреждения покровных тканей, развитие ожогового шока имеет свои особенности, обусловленные выраженной не только болевой импульсацией, значительным снижением объема циркулирующей крови (ОЦК) за счет плазмапотери, тяжелой интоксикации, а также каскада аутоиммунных реакций в ответ на поступление в кровотока продуктов метаболизма из поврежденных тканей [153; 269].

Наблюдаемая при ожоговом шоке запредельная болевая импульсация в месте термического воздействия сопровождается стимуляцией симпатoadrenalовой реакции, проявляющейся спазмом сосудов и централизацией кровообращения [77; 96; 194]. В зоне термического поражения мягких тканей с их деструкцией и некрозом происходит выход лизосомальных ферментов, гистамина, серотонина, брадикинина и других биологически активных веществ из поврежденных тканей, активно происходит накопление промежуточных продуктов метаболизма [13; 70; 254].

В области ожоговых ран мягких тканей активируются процессы липолиза, перекисного окисления липидов, каскада выработки арахидоновой кислоты и простагландинов, лейкотриенов, тромбоксанов [139; 175]. При термическом воздействии в зоне паранекроза происходит деструкция эндотелиальных клеток капилляров, отмечается увеличение межклеточных щелей, при сохранении базальной мембраны, что приводит к выходу за пределы терминального сосудистого русла клеточных элементов за исключением эритроцитов [13; 104].

За счет трансэндотелиального транспорта увеличивается плазмопотеря. Отмечающееся при ожоговом шоке накопление метаболитов – регуляторов сосудистого тонуса ( $K^+$ ), приводит к паретическому расширению сосудов микроциркуляторного русла. При этом происходит замедление кровотока в венозной части капиллярного русла за счет краевого стояния лейкоцитов, что

сопровождается микроциркуляторными расстройствами, повышением гидростатического давления в сосудах микроциркуляторного русла и выходом жидкой части крови в окружающие ткани, что способствует дополнительной плазмопотере и снижению ОЦК [55; 82; 263]. Следует отметить, что в результате повреждения покровных тканей в местах образования ожоговых ран происходит испарение большого количества тканевой жидкости. Все вышеперечисленные факторы приводят к значительному снижению объема циркулирующей плазмы за счет плазмопотери [143; 180].

Ожоговый шок является первой фазой развития «ожоговой болезни», под которой понимают, развитие нарушений всех функций органов и систем в ответ на обширные и глубокие термические повреждения кожного покрова в результате воздействия высокой температуры [59; 64; 77]. Принято считать, что ожоговая болезнь развивается при глубоких ожогах IIIб степени и IV степени при площади поражения около 10 % тела, а также при наличии поверхностных ожогов I–IIIа степени площадью около 20 % поверхности тела. У пожилых и ослабленных людей, а также у детей ожоговая болезнь развивается при меньшей площади ожогового поражения [137]. При сочетании ожогов кожного покрова и дыхательных путей тяжесть течения ожоговой болезни значительно возрастает [275; 298]. Считается, что ожоги дыхательных путей по своей тяжести следует приравнивать к глубоким ожогам 10–15 % поверхности тела [63; 90].

В настоящее время в Российской Федерации используют классификацию ожогов, принятую на XXVII Всесоюзном съезде хирургов (1960), в которой выделяют 5 степеней ожогов: I степень – проявлениями ее служат гиперемия и отёк; II степень – происходит поражение поверхностных слоев эпидермиса, проявляющихся появлением на коже пузырей, заполненных прозрачной жидкостью; IIIа степень – происходит поражение дермы без придатков; IIIб степень – поражение всего слоя кожи и частично с подкожно-жировой клетчаткой; IV степень – повреждение подкожных структур (мышцы, фасции, кости) [57; 69].

При установлении тяжести состояния для определения дальнейшей тактики лечения и прогноза большое значение имеют глубина и площадь поражения. Глубину поражения определяют путем получения комплекса данных, в том числе полученных с использованием диагностических проб, выявляющих степень болевой чувствительности [69]. Кроме того, используют различные физические феномены, применяя красители радиоактивных изотопов, импедансометрию, термографию, термометрию, инфракрасное зондирование, а также гистологические методы исследования [119; 142; 310].

Комбустиологи в клинической практике и судебно-медицинские эксперты при проведении аутопсий для определения площади ожогов чаще используют два основных метода. Один из которых был предложен А. Wallace (1951) и был назван «правилом девятки» с учетом того, что каждая анатомическая область взрослого человека занимает площадь в процентах, кратное 9. При этом верхние конечности (каждая), голова и шея составляют площадь, равную 9 %, нижняя конечность, передняя и задняя поверхности туловища – по 18 %, промежность и половые органы – 1 % [210; 238; 309; 320].

Используемое при определении площади поражения «правило ладони», целесообразнее применять при ожогах на небольшой площади, приравнивая ее приблизительно к 1 % от площади поверхности тела.

Grazer J. и соавт. (1997) опубликовали данные, согласно которым площадь ладони взрослого человека составляет 0,78 % от всей площади поверхности тела, что не мешает на практике пользоваться данным методом [91; 195].

В настоящее время принято выделять 4 периода развития ожоговой болезни [59]: 1-й – ожоговый шок; 2-й – острая ожоговая токсемия; 3-й – ожоговая септикотоксемия; 4-й – реконвалесценция.

## **1.2 Морфологические и ультраструктурные особенности миокарда**

Сердце представляет собой фиброзно-мышечный полый орган, обеспечивающий бесперебойное продвижение по сосудистой системе всего

объема циркулирующей крови [97; 176]. Морфофункциональной единицей миокарда являются кардиомиоциты, соединенные своими концами между собой, посредством вставочных дисков, которые образуют при этом единую трехмерную сеть [270]. Расположенные параллельно друг другу кардиомиоциты соединяются между собой хаотично, образуя при этом большое количество анастомозов [127]. Функциональный синтиций представлен связанными между собой, посредством вставочных дисков, друг за другом расположенных кардиомиоцитов [267; 270]. При развитии мышечных волокон, в отличие от скелетных мышц, кардиомиоциты не сливаются друг с другом [92]. Каждый кардиомиоцит окружен сетью капилляров и терминальными ветвями двигательных аксонов клеток вегетативной нервной системы, находящихся в рыхлой соединительной ткани, расположенной вокруг клеток сердца [61]. Мышца сердца состоит из пяти специфических типов клеток: сократительных (рабочих), секреторных, пейсмекерных, переходных и проводящих кардиомиоцитов [75; 87].

В составе сократительных (рабочих) кардиомиоцитов выделяют сократительный аппарат и депо кальция. Длина сократительных кардиомиоцитов варьирует в пределах 100–150 мкм, при этом их ширина составляет не более 20 мкм, что придает им форму близкую к цилиндрической [87; 97]. Одно–два ядра в сократительных кардиомиоцитах располагаются в центре клетки, по периферии которых в цитоплазме располагаются поперечно исчерченные миофибриллы [75; 200]. В рабочих кардиомиоцитах большое количество митохондрий, которые расположены тесными рядами между миофибриллами, а каналы саркоплазматической сети и Т-системы в этих кардиомиоцитах выражены слабо [75; 200].

Проводящие кардиомиоциты в миокарде расположены в виде цепочек, тотчас под эндокардом, они соединены между собой посредством своих концов. Первая клетка в цепочке кардиомиоцитов принимает сигнал от пейсмекерных клеток, а крайний кардиомиоцит в ней передает сигнал сократительным кардиомиоцитам. В проводящих кардиомиоцитах слабо развит миофибриллярный

аппарат, в котором миофиламенты расположены рыхло, а Z-линии имеют неправильную конфигурацию [15; 200].

В саркоплазме кардиомицитов выделяют органеллы и включения, выполняющие определенные функции, выделяемые в шесть аппаратов: сократительный, аппарат передачи возбуждения, опорный, энергетический, синтетический и лизосомальный [12; 18].

Сократительный аппарат занимает около 50–70 % объема рабочих кардиомиоцитов и он слабо развит в проводящих и секреторных кардиомиоцитах. Этот аппарат представлен миофибриллами [12; 18].

Аппарат передачи возбуждения осуществляет передачу возбуждения с сарколеммы на сократительный аппарат. Он представлен в кардиомиоците саркоплазматической сетью и поперечными (Т-) трубочками [7; 12].

Опорный аппарат в кардиомиоцитах представлен элементами цитоскелета, базальной мембраной и сарколеммой. Митохондрии и включения в кардиомиоцитах являются энергетическим аппаратом сердечной мышцы, при их расщеплении выделяется энергия [12].

В цитоплазме сократительных кардиомиоцитов содержится большое количество митохондрий, при этом они связываются между собой посредством межмитохондриальных контактов, которые позволяют им образовывать единый функциональный энергетический комплекс [110].

Многочисленные контакты объединяют единичные митохондрии в кластеры, в которых они работают по типу электрических контактов, где их ретикулум выполняет роль энергетической сети, обеспечивая синхронное поступление аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ) ко всем саркомерам кардиомиоцита [106; 168]. При этом количество образующихся межмитохондриальных контактов прямо пропорционально зависит от энергетической потребности кардиомиоцита [95; 126; 249].

Митохондрии кардиомиоцитов различаются по площади поверхности внутренней мембраны, в том числе мембраны и плотности крист. Благодаря этим различиям выделяют три типа этих органелл. Митохондрии 1-го типа

характеризуются большим объемом и площадью поверхности наружной мембраны, а также хорошо развитым аппаратом крист, имеют продолговатую форму. Органеллы 2-го типа имеют приближенную к шару форму, меньший объем и площадь поверхности наружной мембраны, а также плотность. Количество крист и площадь внутренней митохондриальной мембраны у данного типа митохондрий значительно меньше, чем у органелл 1-го типа. Митохондрии 3-го типа шарообразной формы с небольшой площадью и объемом наружной мембраны, но с большим количеством крист и площадью внутренней митохондриальной мембраны, что превышает показатели у органелл 1-го типа [85].

В скелетной мышечной ткани и в кардиомиоцитах все митохондрии подразделяют в зависимости от локализации и функциональной нагрузки на три субпопуляции – субсарколеммальные, интермиофибрилярные и парануклеарные [261]. При этом представители каждой субпопуляции имеют разную морфологическую организацию и разный набор ключевых ферментных систем [149; 235]. Самым многочисленным считается интермиофибрилярный кластер, в котором большая часть митохондрий имеет цилиндрическую или овальную форму и представлены они митохондриями 1-го и 3-го типа с небольшим количеством митохондрий 2-го типа [85; 293]. Пространственная организация интермиофибрилярных митохондриальных сетей кардиомиоцитов высокоорганизована и строго упорядочена. Вблизи вставочных дисков расположены митохондрии с ветвящимися отростками, которые окружают миофибриллы, проходя через всю толщу мышечного волокна, образуя пласты [118]. Два таких митохондриальных пласта окружают каждый саркомер, при этом рядом лежащие пласты соединяются между собой тонкими митохондриями, проходящими вдоль миофибрилл [85].

Таким образом, вся интермиофибрилярная система связывается посредством межмитохондриальных контактов. Митохондрии этой субпопуляции расположены между миофибриллами и ориентированы вдоль продольной оси

клетки. Основной функцией интермиофибриллярных митохондрий является энергоснабжение миозина и АТФазы саркоплазматической сети [262].

Под сарколеммой находятся небольшие группы митохондрий, имеющие неправильно округлую форму, при этом наибольшая электронная плотность таких групп митохондрий наблюдается вблизи наибольшего контакта кардиомиоцита с капилляром [211; 293]. В околядерной зоне находятся небольшие округлые митохондрии, которые составляют парануклеарную субпопуляцию, эти митохондрии снабжены большим количеством межмитохондриальных контактов [318].

Субсарколеммальная и парануклеарная субпопуляции митохондрий представлены разными соотношениями органелл 1-го и 3-го типа с митохондриями 2-го типа. В парануклеарной субпопуляции преобладают органеллы 2-го типа. В субсарколеммальной – преобладают органеллы 1-го типа, имеющие большое количество крист и большую площадь поверхности. Известно, что субсарколеммальный и парануклеарный кластеры, в сравнении с интермиофибриллярным, отличаются менее организованной внутренней структурой, отдельные митохондрии в которых, помимо основной энергетической функции, принимают участие во внутриклеточных сигнальных путях [85; 318]. Так субсарколеммальные митохондрии участвуют в поддержании ионного гомеостаза, а парануклеарные задействованы в транскрипции и трансляции [23]. Также эти субпопуляции, в сравнении с высокоорганизованной интермиофибриллярной, могут производить больше активных форм кислорода, являются более устойчивыми к повышению концентрации кальция [148]. В интермиофибриллярной и в парануклеарной субпопуляции сократительных кардиомиоцитов встречаются мелкие митохондрии, которые являют собой развивающиеся органеллы.

Наиболее чувствительными органеллами кардиомиоцита являются митохондрии, которые реагируют на малейшие изменения гомеостаза клетки, как изменением своей внутренней, так и пространственной реорганизацией [109; 234; 271].

В рабочих кардиомиоцитах секреторный аппарат, в отличие от секреторных кардиомиоцитов, имеет умеренное развитие, он включает в себя свободные рибосомы и полисомы, цистерны грануляционной эндоплазматической сети, элементы комплекса Гольджи, которые расположены у полюсов ядра в саркоплазме [12].

В кардиомиоцитах хорошо развит лизосомальный аппарат, выполняющий роль внутриклеточного переваривания и, соответственно, обеспечивающий высокую скорость обновления структурных компонентов. Этот аппарат состоит из эндосом, лизосом и остаточных телец, располагающихся у полюсов ядра [12]. Кардиомиоциты покрыты сарколеммой, которая состоит из базальной мембраны и плазмолеммы, в которые включены переплетенные между собой эластические и тонкие коллагеновые волокна [12].

Кардиомиоциты плотно контактируют между собой посредством своих концов, имеющих пальцеобразные выпячивания и углубления [213; 289]. Именно такие соединения между углублением конца одного кардиомиоцита и пальцеобразным выпячиванием другого образуют вставочный диск [289; 305]. Вставочный диск при среднем увеличении микроскопа выглядит как тонкая пластинка [290].

Сцепление кардиомиоцитов сердечной мышцы между собой осуществляется путем двух типов контактов – десмосом и промежуточных контактов [92; 312]. Десмосомы путем механической сцепки предотвращают расхождение клеток, промежуточные контакты участвуют в прикреплении актиновых нитей близлежащего саркомера к сарколемме кардиомиоцита [92; 253]. На одной из боковых поверхностей выступа, который формирует продольную его часть, имеются многочисленные щелевидные контакты – ионные каналы. Через каналы распространяется возбуждение от одного сократительного кардиомиоцита к другому и обеспечивается синхронность сокращений за счет метаболических связей [156; 219]. Со стороны

цитоплазмы к десмосоме подходят миофибриллы, что позволяет обеспечить передачу сокращения от одного кардиомиоцита другому [200; 253].

Одной из важных функций сердечной мышцы является способность отвечать на раздражение электрическим возбуждением в виде изменений мембранного потенциала с последующей генерацией потенциала действия [116; 169; 246; 280; 315; 323]. Переход мембранного потенциала в потенциал действия осуществляется за счет разницы концентрации ионов по разные стороны мембраны клеток, работой ионных каналов и насосов [65; 113; 147; 175; 188; 199; 272; 285].

Специфическую функцию сокращения выполняют органеллы, называемые миофибриллами, которые слабо обособлены друг от друга и могут расщепляться [259]. Между собой миофибриллы соединены посредством множества анастомозов, образуя пространственную сеть, окруженную большим количеством митохондрий [140]. Миофибриллы в рабочих кардиомиоцитах организованы так, что у них имеется сходство структуры с миоцитами скелетной мышцы [294]. Сокращение кардиомиоцитов происходит благодаря взаимодействию специализированных белковых молекул, приводящее к укорочению саркомера [100; 200]. К специализированным белковым молекулам относят сократительные белки – актин и миозин, а также регуляторные белки – тропонин и тропомиозин. Сократительные белки образуют, соответственно, толстые миозиновые и тонкие актиновые филаменты. Толстые миозиновые филаменты прикреплены к М-линии, а тонкие – к Z-линии. Две соседние Z-линии считаются границами саркомера. Толстые миозиновые нити образованы несколькими цепями пептидов, включающие длинную палочковидную часть, так называемый «стержень» и двойную шаровидную часть – «головку». Стержни не выстоят наружу и плотно упакованы в толстом миофиламенте, а головки выстоят наружу для обеспечения контакта с тонкими актиновыми нитями за счет наличия актин-связывающего сайта при сокращении [154; 248].

Тонкие актиновые филаменты состоят из двойной спирали полимерных молекул, образующих белок, связанный с двумя другими белками – тропонином, являющимся глобулярным белком, и тропомиозином – фибриллярным белком. Глобулярный и фибриллярный белки влияют на взаимодействие актина с толстыми миофиламентами, выполняя тем самым важную регуляторную функцию в процессах сокращения и расслабления кардиомиоцита [154; 248]. Сокращение миокарда обусловлено циклическим перекрестным связыванием шаровой головки молекулы миозина и миозин-связывающего сайта на молекуле актина. Движение нитей относительно друг друга вызывает укорочение саркомера [131; 248].

Различные участки миофибрилл отличаются по своему составу, что дает им различное преломление поляризованного света и придает поперечную исчерченность мышечной ткани [248; 281]. Темноокрашенные полосы – анизотропные диски на границе клеток, обусловлены наличием в своей структуре толстых миозиновых нитей, состоящих из С-белка и миозина, которые механически связывают между собой кардиомиоциты и осуществляют передачу электрических импульсов от клетки к клетке [281; 302]. Светлоокрашенные полосы, так называемые изотропные диски, состоят из тонких актиновых нитей [140; 281; 302]. Это свойство используют при поляризационной микроскопии. Данный метод, основанный на способности разных компонентов миокарда преломлять поляризованные лучи, имеет большое значение для достоверного определения характера изменений, обнаруженных при световой микроскопии [62; 93; 292].

Основой микроциркуляторной системы сердца является микрососудистый комплекс, представляющий собой сосудистый модуль, в состав которого входят терминальные артериолы и метартериолы, прекапиллярный сфинктер, капилляр, посткапиллярная венула, венула, мелкие вены и артериовенозные анастомозы [44; 47]. Капилляры составляют центральное звено сосудистого модуля [41; 47; 88].

### 1.3 Оценка морфофункционального состояния мышцы сердца

На современном этапе при оказании специализированной комбустиологической помощи случаях ожогового шока важнейшее значение имеет использование современных достижений реанимации и интенсивной терапии [39; 42; 77]. Для этого применяются современные методики оценки функционального состояния мышцы сердца с использованием мониторинга минутного объема сердца, сердечного индекса, индекса ударного объема, среднего артериального давления, волемического статуса, глобального конечно-диастолического объема, внутригрудного объема легких, центрального венозного давления, вариации ударного объема, внесосудистой воды легких, индекса легочного сосудистого сопротивления, давления заклинивания легочных капилляров, индекса системного сосудистого сопротивления, индекса проницаемости легочных сосудов и других [197; 217].

Морфофункциональное состояние сердца связано с двумя важными периодами – систолой и диастолой [45; 83]. Во время систолы происходит сокращение мышцы сердца в течение 0,1–0,16 с в предсердиях и 0,3–0,36 с в желудочках, а в диастолу расслабление миокарда, которое занимает 0,7–0,76 с в предсердиях и 0,47–0,56 с – в желудочках [38; 45]. Продолжительность сердечного цикла занимает 0,8–0,86 с, и связана с частотой сердечных сокращений [38; 50].

Период, когда предсердия и желудочки находятся в состоянии покоя, называется общей паузой в деятельности сердца, ее длительность составляет 0,4 с. Во время диастолы активно осуществляется коронарный кровоток и кровоснабжение миокарда [26; 27].

Основная – насосная функция сердца обеспечивается сократительной деятельностью миокарда. Во время одной систолы желудочков в сосуды выталкивается определенное количество крови, которое носит название ударный или систолический объем сердца, его объем у взрослого человека равен 40–60 мл. Величина ударного объема зависит от количества крови, находящейся в полостях

сердца во время систолы, и от силы сокращения миокарда левого желудочка [51; 83].

Еще одним функциональным показателем работы сердца является величина минутного объема сердца (МОС), характеризующаяся объемом крови, выбрасываемым в систолу левым или правым желудочками сердца за одну минуту. Этот показатель состоит из произведения систолического объема сердца, т. е. объема одной систолы на количество систолических сокращений за одну минуту. У взрослого человека в состоянии относительного покоя этот показатель составляет 4–6 л. МОС считается одинаковым для обоих желудочков сердца. Существует зависимость ударного объема и МОС не только от возраста и пола человека, его физического развития, характеризующегося ростом и весом, но и от состояния организма в целом, его потребностях в кислороде [40; 83; 196]. При нормальных показателях венозного возврата крови и достаточной скорости кровотока МОС находится в прямой зависимости от функционального состояния мышцы сердца. При максимальных физических нагрузках происходит увеличение минутного объема сердца за счет не только увеличения ударного объема, но и числа сердечных сокращений [40; 83; 196]. Уменьшение МОС наблюдается при патологии сердца. У пациентов с заболеваниями органов системы кровообращения МОС становится ниже на 30 %, а снижение ударного объема сердца может достигать 60 % [10; 40]. Так как метаболические потребности миокарда варьируют в зависимости от пропорций организма, для оценки адекватности системного кровообращения используют показатель сердечного индекса (СИ). Данный показатель высчитывается как соотношение минутного объема сердца (л/мин) к поверхности тела ( $m^2$ ), и в норме составляет 3,5–5,0 л/мин/ $m^2$  [40; 83; 196].

Для оценки функционального состояния миокарда левого желудочка используют показатели конечно-диастолического (КДО) и конечно-систолического объемов (КСО) [14; 48]. КСО в основном зависит от сократительной способности миокарда и от его сопротивления выбросу крови при систоле и характеризует осуществляемую постнагрузку на сердце. КДО – это

показатель количества крови, заполняющей желудочек в конце расслабления желудочков в период диастолы и зависит от объема полости желудочка и от объема притока крови после диастолы, он характеризует, так называемую, преднагрузку [14; 48]. Цифры этого показателя варьируются в зависимости от пола и возраста от 90 до 150 мл.

КСО характеризуется объемом крови, который остается в желудочках после его сокращения. В норме у здорового человека он составляет менее 50 % от диастолического объема и равен примерно 55–65 мл [40; 80].

Отношение ударного объема к конечно-диастолическому объему, умноженному на 100 %, называется показателем фракции изгнания (ФИ). Этот показатель не зависит от объема возврата и постнагрузки на сердце, характеризует процент крови, покидающей левый желудочек при его сокращении, составляет в норме 55–75 %. По изменениям этого показателя можно судить о снижении сократительной способности миокарда левого желудочка [3; 40]. Однако при проведении реанимации и интенсивной терапии используют показатель глобальной фракции изгнания (ГФИ), который отражает процент крови, покидающей все четыре камеры сердца. У взрослого человека в норме он равен 25–35 % [3; 40].

Еще одним важным показателем постнагрузки на сердце является системное сосудистое сопротивление (ИССС), отражающее общее сопротивление периферических сосудов, преодолеваемое сердцем во время выброса. Данный показатель зависит от напряжения стенок артериол, и по данным литературы в норме составляет 1200–2000 дин·сек·см<sup>-5</sup>/м<sup>2</sup> [3; 51]. Наряду с показателями артериального давления важное информативное значение имеет центральное венозное давление (ЦВД), которое соответствует давлению крови в правом предсердии [99; 185]. В норме этот показатель варьируется в пределах 40–120 мм вод. ст, определяемого инвазивно аппаратом Вальдмана.

Уровень ЦВД является важным показателем, характеризующим венозный возврат крови к сердцу [185; 193]. При показателях ЦВД в пределах 0–40 мм вод. ст. венозный возврат увеличивается на 20–30 %. Однако, когда

давление становится отрицательным – менее 40 мм вод. ст., дальнейшее снижение давления не приводит к увеличению венозного возврата. Это объясняется тем, что давление крови в венах становится резко отрицательным, что приводит к спадению вен, впадающих в грудную клетку. Повышение центрального венозного давления на 10 мм вод. ст. снижает венозный возврат на 14 % [115; 216; 273].

На современном этапе для определения состояния центральной гемодинамики в режиме реального времени в отделениях реанимации специализированных стационаров применяют инвазивный мониторинг – пульсовой интегральный контур сердечного выброса (pulse integral control cardiac output – PiCCO), терминологически определяемый как транспульмональная термодилуция [245; 279]. Методика заключается во введении пациенту индикатора, температура которого находится в пределах 0–10°C. Чаще всего в качестве индикатора используют растворы 5 % глюкозы или 0,9 % NaCl [184; 279].

Технология PiCCO-мониторинга одновременно предполагает использование двух методов: транспульмональной термодилуции и анализа формы пульсовой волны [252; 279]. Одновременный двухкомпонентный мониторинг позволяет провести оценку объемной пред- и постнагрузки на сердце, а также произвести измерение сократительной способности миокарда в реальном времени, при этом становится возможным оценить реакцию сердца на волемическую нагрузку [184; 209].

За последние несколько лет PiCCO-мониторинг заменяет более дорогой метод с использованием красящего вещества [237]. В отличие от термохромодилуции при транспульмональной термодилуции охлажденный раствор проходит через все отделы сердца, легкие и аорту, а не только через правые отделы сердца, как при катетеризации легочной артерии [117]. При анализе формы пульсовой волны становится возможным провести мониторинг основных гемодинамических показателей, таких как сердечный выброс, систолическое, диастолическое, среднее артериальное давление, ударный объем, системное сосудистое сопротивление, индекс сократимости левого желудочка, а

также – вариабельность ударного объема и пульсового давления, индекс внутригрудного объема крови, индекс глобального конечно-диастолического объема, индекс внесосудистой воды легких, индекс проницаемости сосудов легких, глобальную фракцию изгнания [236; 278]. Используемый в отделениях реанимации метод PiCCO-мониторинга позволяет существенно расширить возможности оценки тяжести пациентов и в режиме реального времени диагностировать функциональные изменения мышцы сердца, дифференцировать основные гемодинамические нарушения у пострадавших, у которых в патологический процесс вовлечены жизненноважные органы и системы [260].

#### **1.4 Характеристика центральной гемодинамики при ожоговом шоке**

Ожоговый шок характеризуется выраженной активностью симпатoadrenalовой системы, оказывающей влияние на весь организм, что сопровождается расстройствами гемодинамики уже в первые часы после травмы. Дальнейшее прогрессирование гиповолемии, нарастающая гемоконцентрация усугубляют развитие миокардиальной дисфункции [24]. Расстройства гемодинамики можно увидеть не только на уровне микрососудистого русла, но и на функциональных показателях центрального органа кровообращения [128]. Воздействие биологически активных веществ на миокард, поступающих в сосудистое русло, приводит к снижению ударного объема за счет отрицательного инотропного действия [21; 54; 102; 316].

Основными клиническими критериями острых гемодинамических расстройств при ожоговом шоке являются показатели артериального давления, частоты сердечных сокращений, центрального венозного давления, ударного и минутного объемов сердца [25; 155]. Сразу же после воздействия на кожный покров термического фактора наблюдается стресс-реакция, проявляющаяся тахикардией, достигающей 150–170 ударов в минуту, в сочетании с колебаниями артериального давления [67; 283]. Милюшкевич Г. Ф. указывал на резкий кратковременный подъем артериального давления сразу после получения ожогов

[56]. По данным же зарубежных авторов отмечалось снижение артериального давления на 10 % за счет систолического компонента, при этом диастолический компонент оставался на нормальных уровнях [173; 203]. Исходя из противоречивых данных относительно уровня артериального давления, у разных авторов этот показатель не учитывается при оценке тяжести ожогового шока в отличие от травматического, где этот показатель является основным критерием в постановке диагноза [94; 286; 299]. Однако раннее снижение артериального давления некоторые авторы считают поздним прогностически неблагоприятным признаком [4; 71].

При глубоких и обширных ожогах, начиная с первого часа после травмы, отмечается развитие тяжёлого шока, сопровождающегося выраженной тахикардией, которая нарастает в последующие дни ожоговой болезни [31]. Увеличение частоты пульса в период ожогового шока является проявлением активации симпато-адреналовой реакции [49; 54; 84].

Отмечается повышение центрального венозного давления в периоде ожогового шока, достигая 160–180 мм вод. ст., при этом имеет место корреляционная зависимость центрального венозного давления и артериального давления [60].

Клиническая картина тяжести ожогового шока характеризуется уровнем изменения показателей – минутного и ударного объемов сердца. Снижение ударного и минутного объема сердца отмечается уже в первый час после ожоговой травмы, сопровождающейся развитием тяжелого шока [66; 296]. Снижение минутного объема при ожоговом шоке не связано с уровнем артериального давления, показатели которого могут оставаться в пределах нормальных значений при адекватной нутритивной поддержке длительное время. Снижение ударного и минутного объема в ранние сроки развития шока после получения ожогов считается прогностически неблагоприятным признаком и сопровождается высокой летальностью [53; 286].

При исследовании капилляров при ожоговой болезни большое внимание уделяется изучению проницаемости их стенок, так как при развитии ожогового

шока значительно повышается выход за пределы сосудистого русла воды и белка [157; 179; 202; 284; 311].

Гемодинамические нарушения при ожоговом шоке определяются первично развивающимися изменениями миокарда в большей степени, чем одновременно развивающейся сосудистой недостаточностью [133; 206; 255; 303]. Клинически при ожоговом шоке характерны проявления нарушения сократительной способности миокарда, проявляющиеся расширением границ сердца, глухостью сердечных тонов, систолическим шумом, определяемым в области верхушки сердца и в точке Боткина [134].

Информативным для установления характера дисфункции сердечной деятельности является электрокардиография (ЭКГ). При этом отмечается снижение зубцов R и T, углубление зубца S, как проявление сократительной недостаточности [132]. На электрокардиограмме при ожоговом шоке отмечается низкий вольтаж, а также удлинение систолы, что связано с нервной перегрузкой и прямым действием токсинов, поступающих в кровь с обожженных поверхностей [52].

У больных с ожоговым шоком наиболее частыми изменениями при записи ЭКГ отмечают тахикардию, удлинение интервала QT и снижение интервала S-T, изменение которого в периоде ожогового шока не связано с тахикардией, что подтверждается нормализацией данного отрезка ЭКГ при прогрессировании тахикардии при выходе из ожогового шока. Причиной данных изменений может выступать уменьшение электрических потенциалов в мышце сердца, в том числе и в результате трофических изменений в миокарде при тяжёлом ожоговом шоке [258].

При наличии сопутствующей патологии при ожоговом шоке, представленной заболеваниями органов кровообращения, риск летального исхода возрастает на 42 %, в сравнении с пациентами без сопутствующей сердечной патологии [36]

Основным, усугубляющим течение ожогового шока симптомом, является снижение объема циркулирующей крови за счет абсолютной и относительной

плазмопотери [104; 189]. Учитывая эти особенности патогенеза, для лечения тяжелого ожогового шока применяется массивная инфузия для восполнения утраченной жидкости [122]. Существует большое количество формул вычисления объемов инфузии, однако все они не совершенны, так как не учитывают как наличие соматической патологии в анамнезе пациентов, играющих существенную роль в усугублении расстройств гемодинамики, так и индивидуальные особенности [125].

В настоящее время комбустиологи высказывают мнение о необходимости коррекции рассчитанных по формулам объемов инфузионной терапии, чаще всего в сторону значительного их увеличения [124; 159; 166]. Однако массивные объемы всегда предполагают увеличение нагрузки на миокард, сократительная функция которого и так страдает в результате гипоксического и токсического воздействия при развитии тяжелого ожогового шока [166; 172; 192].

### **1.5 Патоморфологические особенности миокарда при ожоговом шоке**

Количество морфологических работ, посвященных изучению патологической анатомии шока невелико, т. к. долгое время считалось, что при развитии шока нет каких-либо характерных патоморфологических изменений [72; 73].

Существенный вклад в изучение патологической анатомии шока внесли отечественные патологоанатомы – И. В. Давыдовский (1944), Н. А. Краевский (1944) и А. В. Смольяников (1960), которые на опыте исследований большого количества случаев боевой травмы систематизировали данные по морфологии травматического и геморрагического шока.

Каньшиной Н. Ф. (1983) были представлены новые данные по патологической анатомии инфекционно-токсического шока. Сапожниковой М. А. (1988) был обобщен большой опыт, накопленный в НИИ Скорой помощи им. Склифосовского по изучению морфологии шока в случаях тяжелой

механической травмы. Зербино Д. Д., Лукасевич Л. Л. (1989) систематизировали данные по развитию ДВС-синдрома при шоке.

Большой вклад в изучение различных видов шока внес Н. К. Пермяков (1979, 1985), им был описан характер патоморфологических изменений при травматическом, геморрагическом, инфекционно-токсическом, кардиогенном и анафилактическом видах шока [72; 73].

При развитии шока были выделены органы мишени, в которых в первую очередь развивались выраженные патоморфологические изменения. Так D. G. Ashbaugh в 1967 году был предложен термин – «шоковое легкое» для обозначения синдрома прогрессирующей дыхательной недостаточности при шоке. В последующем развитие, в случаях шока, дыхательных расстройств, обусловленных интерстициальным отеком, диффузной инфильтрацией, сопровождающихся нарастающей гипоксией, стали определять, как «респираторный дистресс-синдром взрослых» (Adult respiratory distress syndrom, ARDS), развитие которого принципиально отличается от «дистресс-синдрома» у детей [30; 141].

При морфологическом исследовании в случаях «острого респираторного дистресс-синдрома» выявляли выраженные микроциркуляторные расстройства с микротромбами, интерстициальный отек, распространенные ателектазы и дистелектазы, а также гиалиновые мембраны [78; 111].

Наряду с легкими, к «шоковым органам» были отнесены почки, которые при шоке выглядят набухшими, бледными, на разрезах определяется контраст между бледным корковым веществом и полнокровными пирамидками [72]. При микроскопии выявляли дистрофию и некроз эпителия проксимальных канальцев и эндотелия капилляров клубочков, обусловленных тяжелыми расстройствами микроциркуляции и повышенной проницаемостью сосудистых клеточных мембран. В капиллярах клубочков почек наблюдается пролиферация эндотелия, приводящая к еще большему сужению просвета микрососудов и усугублению имеющихся микроциркуляторных нарушений [72; 73; 191; 297; 321].

Морфология сердца при шоке связана с контрактурными повреждениями кардиомиоцитов, снижением содержания гликогена и появлением липидов. При этом И. В. Дмитриев и соавт. (2021) указывают на возможность образования мелких некрозов, отдельных гиалиновых тромбов в капиллярном русле и субэндокардиальных кровоизлияний.

Патоморфологические изменения печени при шоке характеризуются развитием начальных форм всех видов паренхиматозных дистрофий в виде исчезновений гранул гликогена, набухания цитоплазмы клеток и появления липидов [79]. По мере прогрессирования шока развивается белковая и жировая дистрофия гепатоцитов, образуются кровоизлияния.

При исследовании органов желудочно-кишечного тракта при шоке характерным являются эрозивно-язвенные изменения. В поджелудочной железе возможно формирование очаговых некротических изменений. В головном мозге при шоке выявляют отек, образование мелкофокусных кровоизлияний или очагов ишемии. При исследовании надпочечников при шоке часто встречаются кровоизлияния и истончение коркового вещества [22; 73; 78].

Работы по морфологии ожогового шока так же немногочисленны, в них дана общая характеристика развивающихся патоморфологических изменений, представленных острыми расстройствами кровообращения, кровоизлияниями, признаками ДВС-синдрома и дистрофическими изменениями внутренних органов [170; 180; 181].

Согласно данным авторов, занимающихся этим вопросом, ожоговый шок имеет важную особенность в отличие от других видов шока, характеризующуюся плазмопотерей и сгущением крови, что сопровождается выраженными микроциркуляторными расстройствами, усугубляющимися в связи с централизацией кровообращения и мобилизацией интерстициальной жидкости в сосудистое русло [22; 171; 313].

Дмитриев И. В. и соавт. (2021), рассматривая особенности патоморфологических изменений при ожоговом шоке, указывают на частое развитие ДВС-синдрома, что авторы связывают с выраженным сгущением крови.

Кроме того, авторы указывают на достаточно быстрое формирование при ожоговом шоке полиорганной недостаточности.

Клячкиным Л. М. и Пинчуком В. М. (1969) достаточно полно были описаны изменения внутренних органов при ожоговой болезни. При исследовании сердца, авторами описаны полости, которые были заполнены жидкой кровью с незначительными свертками или были пустыми. Миокард на разрезах имел синюшный оттенок. При микроскопическом исследовании миокарда были выявлены микроциркуляторные нарушения, вены расширены, полнокровны, явления сладжа в капиллярах, в мелких артериях встречались тромбы, которые редко обнаруживались и в крупных ветвях венечных артерий.

Сходные патоморфологические изменения миокарда при ожоговом шоке были описаны в данных проведенных исследований зарубежных авторов [170; 181]. В субэпикардальных слоях миокарда авторы наблюдали кровоизлияния, также отмечали отек стромы миокарда, соединительнотканые волокна при этом были разрыхлены за счет внеклеточной жидкости [170; 207].

В период развития ожогового шока авторы наблюдали развитие острых дистрофических изменений миокарда, которые носили очаговый характер, чаще располагались вблизи сосудов в субэпикардальных отделах левого желудочка [170; 207].

Zhang J. [et al.] (2008) наблюдали при ожоговом шоке острые дистрофические изменения миокарда, исчезала поперечная исчерченность и наблюдалась гомогенизация с базофилией отдельных групп мышечных волокон, также отмечены явления жировой дистрофии миокарда [108; 243]. При этом ишемические повреждения в виде некрозов при ожоговом шоке встречались редко [108; 243].

Horton J. W. [et al.] (2004) в качестве причин снижения сократительной способности миокарда в остром периоде ожоговой болезни рассматривают не только структурные изменения мышцы сердца, но и гуморальное влияние факторов, угнетающих миокард, которые индуцируются самим ожогом. Перспективным, по мнению авторов, является проведение

экспериментального изучения этой проблемы путем моделирования ожоговой травмы на лабораторных животных.

Ряд авторов, занимавшихся изучением изменений миокарда в остром периоде ожоговой болезни в эксперименте, связывают возникающее повреждение кардиомиоцитов с митохондриальной дисфункцией, оказывающей существенное влияние на снижение сократительной способности мышцы сердца [123; 317; 322].

В проведенном исследовании Wang M. [et al.] (2020), также была отмечена важная роль в развитии сердечной дисфункции в реакции митохондрий на повреждение и уровень катионов кальция в плазме крови, которые приводят к развитию сердечной недостаточности у ожоговых больных в первые 24–48 часов. Это, по мнению авторов, следует рассматривать, как ключевой фактор высокой летальности у этой категории пациентов в остром периоде ожоговой болезни. Авторы отмечают, что проведение дальнейших исследований, основанных на изучении молекулярных механизмов изменений митохондрий кардиомиоцитов, может представлять интерес для понимания реакции миокарда на ожоговую травму и разработку методов восстановления и нормализации сердечной деятельности.

Следует отметить, что большинство работ, посвященных изучению морфологии миокарда при ожоговом шоке, были выполнены на экспериментальных моделях с использованием лабораторных крыс.

В экспериментальной работе по изучению апоптоза кардиомиоцитов миокарда грызунов в остром периоде ожоговой травмы была показана связь поврежденных митохондрий и высвобождение цитохрома-С, а также фактора, индуцирующего апоптоз, переходящего из митохондрий в цитозоль. При этом авторами были получены результаты, согласно которым, цитозольный цитохром-С и фактор, индуцирующий апоптоз, инициируют апоптоз кардиомиоцитов [129; 319].

В ряде экспериментальных работ были получены данные об активации аутофагии, приводящей к гибели кардиомиоцитов в сердцах крыс в остром

периоде ожоговой травмы [243; 244]. Кроме того, R. Xiao [et al.] (2012) были получены результаты, согласно которым гибель кардиомиоцитов при ожоговой травме чаще была связана с активацией аутофагии, а не с апоптозом клеток.

Несмотря на получение некоторых новых данных, характеризующих особенности морфологии миокарда в остром периоде ожоговой травмы, т. е., в период развития шока, подавляющее большинство исследований было выполнено в эксперименте на мелких лабораторных животных. Полученные результаты нельзя в полной мере экстраполировать для понимания особенностей механизмов развития острой сократительной недостаточности миокарда при развитии ожогового шока у человека.

## **1.6 Современные возможности иммуногистохимии и молекулярной биологии при патологии миокарда**

В настоящее время в патологической анатомии наряду с традиционными методами исследования широко используются возможности иммуногистохимии (ИГХ), что связано с информативностью ИГХ при онкоморфологической диагностике. В ряде работ описаны возможности использования ИГХ при заболеваниях органов системы кровообращения [174; 268]. Иммуногистохимическое окрашивание срезов позволяет изучить на молекулярном уровне процессы альтерации, деструкции, компенсаторно-приспособительных реакций и процессы репарации [105; 256; 265; 277].

При патологии миокарда применяются маркеры «антиген – антитело», в качестве антигенов в которых могут выступать белки, липиды полисахариды, нуклеиновые кислоты, синтетические высокополимерные соединения, вирусы, паразиты, бактерии, низкомолекулярные соединения [165; 247; 295]. Оценка структуры клеточных белков, входящих в состав цитоскелета кардиомиоцитов, позволяет расширить понимание механизмов, лежащих в основе повреждения структуры мышечных клеток в ответ на острые повреждения [301; 306].

В последние годы большую значимость приобрело изучение сократительных белков миокарда. Одним из таких белков является актин. Это глобулярный белок, составная часть микрофиламентов, являющихся одним из основных компонентов цитоскелета мышечных клеток [151; 250]. Наряду с белком миозином образует сократительные элементы мышц – актомиозиновые комплексы саркомеров [204; 264]. Обнаруживается преимущественно в цитоплазме клеток, однако в небольшом количестве встречается и в ядре [264]. Считается, что пониженная экспрессия саркомерного актина в цитоплазме кардиомиоцитов, расположенных в зоне повреждения, свидетельствует о нарушениях сократительной способности мышечных волокон [32].

Важным структурным белком цитоскелета миокарда является десмин [190; 300]. Этот белок мышечных клеток соединяет компоненты цитоплазмы, образуя матрикс вокруг Z-диска саркомера, а также осуществляет прикрепление Z-диска к цитоплазматической части мембраны мышечной клетки [242; 291]. Еще одной из важных функций десмина является связывание между собой соседних миофибрилл, соединяя при этом Z-диски [146; 291]. С помощью своего контакта с саркомером он присоединяет сократительный аппарат к ядру клетки, митохондриям и к постсинаптическим участкам, что позволяет клетке в момент сокращения поддерживать структурную и механическую целостность, при этом выдерживая продольную нагрузку [198; 201].

В настоящее время для диагностики и прогноза различных патологических состояний широко используют биомаркеры, которые регулируют экспрессию генов на посттранскрипционном уровне и участвуют во всех клеточных процессах. Такими маркерами являются микроРНК (microRNA, miRNA, miR), которые представляют собой небольшие молекулы и состоят из 18–25 нуклеотидов [130; 182; 218; 223; 228; 229]. Известно более двух тысяч микроРНК человека, каждая из которых регулирует работу более сотен генов-мишеней [112; 138; 221; 227]. МикроРНК осуществляют контроль экспрессии генов на посттранскрипционном уровне, при этом вызывая деградацию мРНК-мишеней или нарушение трансляции [224]. В настоящее время известны микроРНК,

которые ассоциированы с патологическими процессами в организме, такими как гипоксия, заболевания сердечно-сосудистой системы, онкологические заболевания [101; 135; 163; 167; 282; 308]. При этом уровень экспрессии микроРНК, связанных с этими патологическими состояниями, может как повышаться, так и снижаться в плазме крови или клетках организма, что может свидетельствовать о прогнозах и исходе этих патологических процессов [135; 162; 164; 177].

МикроРНК miR-200 представляют собой семейство коротких молекул РНК, которые регулируют уровень экспрессии других генов путем связывания и расщепления мРНК или ингибирования трансляции [225; 287]. Это семейство включает в себя пять представителей микроРНК – miR-200a, miR-200b, miR-200c, miR-141 и miR-429 [150; 307]. Все данные об этом классе микроРНК связаны с канцерогенезом и изучением метастазирования при различных онкологических заболеваниях. Установлено, что представители семейства miR-200 находятся в двух кластерах. Так гены miR-200a, miR-200b и miR-429 расположены на хромосоме 1, а miR-200c и miR-141 – на хромосоме 12 [187].

Первые данные о miR-200c свидетельствовали о том, что эта микромолекула РНК регулирует эпителиально-мезенхимальный переход (EMT) путем снижения экспрессии фактора транскрипции ZEB1/2 и повышением экспрессии E-кадгерина, известного как эпителиальный маркер [161; 282; 304]. Однако в настоящее время известно, что miR-200c также выполняет и другие важные функции в пролиферации, контроле клеточного цикла, апоптозе, инвазии и метастазировании рака, а также при других заболеваниях. Кроме того, miR-200c является хорошо зарекомендовавшим себя прогностическим и диагностическим маркером при различных типах рака [145; 226].

MiR-378 представлен двумя микроРНК: miR-378a-3p и miR-378a-5p, закодированных в одном гене. Они расположены в первом интроне гена-хозяина PGC1 $\beta$  (Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-beta), который регулирует дифференцировку клеток мышц и их регенерацию [214; 230]. MiR-378a играет важную роль в регуляции нескольких метаболических путей,

таких как митохондриальный метаболизм и аутофагия [231]. Так недавние исследования признали miR-378a важным регулятором энергетического и глюкозного гомеостаза, выделив его в качестве потенциальной мишени для уменьшения метаболических нарушений [232; 233]. Также известно, что miR-378 является жизненно важным координатором аутофагии и апоптоза в поддержании нормального мышечного гомеостаза [152; 222]. Данная микроРНК регулирует экспрессию проангиогенных факторов, таких как сосудистый эндотелиальный фактор роста, ангиопоэтин-1 или интерлейкин-8, а также влияет на воспалительную реакцию [101].

MiR-155, как и другие исследуемые микроРНК, участвует в различных физиологических и патологических процессах. Повышенные уровни miR-155 характерны для провоспалительных макрофагов и атеросклеротических поражений [220]. MiR-155-опосредованная регуляция регистрируется в эндотелиальных клетках, макрофагах, дендритных клетках, сосудистых гладкомышечных клетках, при дифференцировке лейкоцитов, а также при воспалительных процессах [215]. В дополнение к этому, miR-155 играет важную роль в дифференцировке кроветворной линии, иммунитете, гипоксии, воспалении, вирусных инфекциях, раке, сердечно-сосудистых заболеваниях [274]. По современным данным miR-155 могут повышать риск развития аутоиммунных заболеваний и вызывать значительную дисфункцию иммунной системы [186]. Таким образом, в настоящее время роль микроРНК в физиологических и патологических процессах очевидна. Однако в литературе имеются немногочисленные данные об изменениях уровня экспрессии микроРНК при ожоговой болезни, в частности, нет данных об изменениях в миокарде при ожоговом шоке.

Таким образом, анализ данных литературы позволяет заключить, что на современном этапе большая часть материалов научных исследований по ожоговому шоку выполнена клиницистами, работы, касающиеся изменений морфологии миокарда и ультраструктуры кардиомиоцитов, являются немногочисленными и выполнены преимущественно в эксперименте. Это

указывает на отсутствие современных данных об изменениях структуры миокарда для понимания особенностей патогенеза и фундаментальных механизмов снижения сократительной способности мышцы сердца, приводящей к летальному исходу при ожоговом шоке, что определило актуальность выполнения настоящего исследования.

## ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Общая характеристика наблюдений ожоговых больных с летальным исходом в результате развития шока

Для комплексной морфологической оценки сократительной способности миокарда при ожоговом шоке был проведен анализ случаев термической травмы умерших, доставленных машиной «Скорая помощь» с диагнозом «Ожоговый шок» и комбустиологических пациентов, умерших от ожогового шока в «Новосибирском областном ожоговом центре» ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница». Проведенные исследования были рассмотрены и одобрены на заседаниях Комитета по этике ФГБОУ ВО «Новосибирского государственного медицинского университета» (протокол № 138 от 21.10.2021 г.) и локального этического комитета ГБУЗ НСО «Новосибирское областное клиническое бюро судебно-медицинской экспертизы (протокол № 3 от 24.11.2021 г.).

Общее число анализируемых случаев ожогового шока с летальным исходом за период 2015–2019 года составило 62, при этом 57 (91,9 %) случаев составили ожоговые больные, умершие в «Новосибирском областном ожоговом центре» в период ожогового шока и 5 (8,1 %) случаев – трупы лиц, умерших в машине «Скорая медицинская помощь» с диагнозом «Ожоговый шок». Летальный исход пациентов в результате развития ожогового шока наблюдался в периоды от нескольких часов до 3 суток.

Среди ожоговых больных с летальным исходом в результате шока преобладали мужчины – 49 наблюдений (79 %), в 13 случаях (21 %) – женщины (рисунок 1).

Возраст больных, умерших от ожогового шока, колебался от 18 лет до 85 лет; средний возраст мужчин составил  $(45,2 \pm 13,6)$  лет, а средний возраст женщин –  $(56,6 \pm 22,7)$  лет. Преобладали пострадавшие молодого и среднего возраста – 47 случаев (75,8 %), из них 42 мужчины (89,4 %) и 5 женщин (10,6 %).

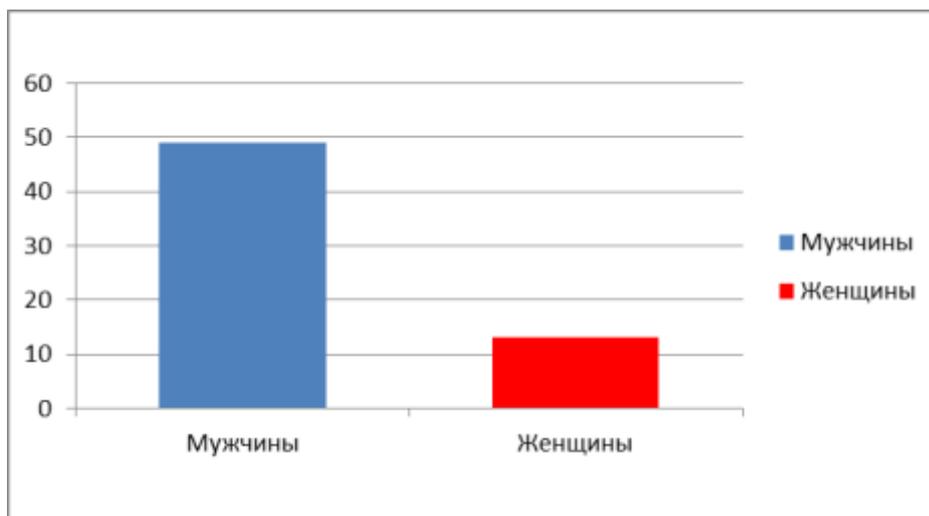


Рисунок 1 – Количественные показатели мужчин и женщин с ожоговым шоком

У 62 ожоговых больных с шоком этиловый спирт был обнаружен в 13 случаях (20,9 %). Большинство пострадавших – 12 (92,3 %) из 13, были лицами мужского пола. В 8 случаях (61,5 %) это была легкая степень алкогольного опьянения (0,5–1,5 промилле), в 4 наблюдениях (30,8 %) – средняя степень (1,5–2,5 промилле), еще в 1 случае (7,7 %) сильная степень алкогольного опьянения.

## **2.2 Анализ данных медицинских карт ожоговых больных с летальным исходом в результате развития шока**

На первом этапе исследования проводили анализ 57 медицинских карт стационарных больных, умерших в «Новосибирском областном ожоговом центре» на базе ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница» от ожоговой болезни в периоде ожогового шока. При анализе данных медицинских карт ожоговых больных с летальным исходом оценивали особенности развития и тяжесть ожогового шока, которые проводились по общепринятым клинико-лабораторным диагностическим критериям, учитывая индивидуальные особенности, площадь и глубину ожогов, а также возраст пострадавших. Карта комбустиологического пациента содержала

схему обследования и включала сбор жалоб, анамнеза, клинический осмотр, проведение инструментальных и лабораторных методов исследования.

При анализе клинических данных ожоговых больных с летальным исходом от ожогового шока оценивали показатели центральной гемодинамики: уровень артериального давления; центрального венозного давления; частоту сердечных сокращений; показатели ЭКГ в динамике – в течении 1-х, 2-х и 3-х суток после получения ожогов.

Информативным явилось изучение гемодинамических данных, полученных при проведении инвазивного метода исследования PiCCO-мониторинга, что позволяло оценить: сердечный индекс (СИ); индекс ударного объема (ИУО); глобальную фракцию изгнания (ГФИ); индекс системного сосудистого сопротивления (ИСС) (рисунок 2).



Рисунок 2 – Проведение PiCCO-мониторинга в режиме реального времени

### 2.3 Световая и поляризационная микроскопия миокарда

Для световой, поляризационной микроскопии и иммуногистохимического исследования из основной исследуемой группы были выбраны 34 летальных случая лиц мужского (27) и женского пола (7) в возрасте от 21 до 51 года. В исследуемую группу вошли 29 летальных наблюдений с ожоговым шоком, умерших в «Новосибирском областном ожоговом центре» на базе ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница» и 5 летальных случаев, умерших в машине «Скорая помощь» с диагнозом «Ожоговый шок». Забор образцов миокарда осуществляли при минимальных атеросклеротических изменениях венечных артерий, при стенозировании, не превышающем 20–25 % просвета сосуда, и при отсутствии этанола в крови. Образцы миокарда левого желудочка забирались в процессе выполнения аутопсии в танатологическом отделе ГБУЗ НСО «Новосибирское областное клиническое бюро судебно-медицинской экспертизы».

Все исследования в работе с трупным материалом были проведены в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов (2000).

Учитывая, что исследование трупов проводилось в танатологическом отделе ГБУЗ НСО «Новосибирское областное клиническое бюро судебно-медицинской экспертизы», куда были доставлены тела умерших, забор материала осуществлялся 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. 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...».

Также при выполнении работы с трупным материалом соблюдались определенные 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...».

Фиксация материала осуществлялась путём погружения кусочков миокарда в забуференный нейтральный раствор 10 % формалина при комнатной температуре, при этом объем фиксатора превышал объем исследуемых образцов в 20 раз. После фиксации кусочков и стандартной проводки изготавливали срезы толщиной 3–5 мкм, окрашивание которых производили гематоксилином и эозином. Для исследования использовали микроскоп Axio Scope.A1 («Zeiss», Германия), укомплектованный поляризатором и анализатором с фотокамерой AxioCam MRc5 («Zeiss», Германия), а также программное обеспечение ZEN blue («Zeiss», Германия).

Кроме световой микроскопии для оценки состояния миокарда и выявления острых дистрофических изменений кардиомиоцитов использовали микроскопию в поляризованном свете. При исследовании с применением анализатора и поляризатора использовали срезы миокарда левого желудочка, окрашенные гематоксилином и эозином, при этом выбирались микропрепараты с продольным расположением мышечных волокон.

## **2.4 Иммуногистохимическое исследование миокарда**

При световой микроскопии проводили исследование срезов миокарда, окрашенных с использованием антител к клеточным белкам. Для иммуногистохимического исследования производили окрашивание срезов

миокарда в соответствии с рекомендациями фирмы – производителя антител и согласно стандартам, изложенным в руководствах по иммуногистохимическим исследованиям [74; 120; 144]. Перед началом проведения иммуногистохимического окрашивания полученные срезы депарафинизировали и производили демаскировку антигенов тканей в Link модуле (Dako, Дания) в цитратном буфере (pH 6,0), температура при этом составляла 95°C в течение 60 минут. Блокировку эндогенной пероксидазы производили 3 % раствором H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Срезы миокарда инкубировали с антителами к Actin (Muscle Specific Ab-4 (NHF35); к Desmin (клон D33, monoclonal mouse, DAKO, Дания) в разведении 1:150. После инкубации срезов с антителами использовали полимерную систему детекции с пероксидазной меткой (EnVision FLEX, DAKO, Дания) для иммунного окрашивания. Докрашивание ядер клеток проводили гематоксилином. Оценку экспрессии белков цитоскелета (актина и десмина) проводили путем определения площади DAB-позитивных продуктов иммуногистохимической реакции с помощью микроскопа C. Zeiss Axio Scope. A1 («Zeiss», Германия) с фотокамерой AxioCam MRc5 («Zeiss», Германия) и программного обеспечения ZEN blue («Zeiss», Германия). Определение объемной плотности миофибрилл с экспрессией актина и десмина проводили методом подсчета числа попаданий точек (пересечений тестовых линий) тестовой решетки на профили исследуемых структур в гистологическом срезе. Каждый параметр просчитывали по 25 изображениям с увеличением (40 × 10) с помощью статистической программы STATISTICA v. 6 (StatSoft Inc., США).

## **2.5 Электронная микроскопия кардиомиоцитов**

Для электронно-микроскопического анализа ультраструктуры кардиомиоцитов был проведен забор образцов миокарда левого желудочка сердца от 5 ожоговых больных, выбранных из основной исследуемой группы. Летальный исход от шока у ожоговых больных наступал в первые 48 часов с момента получения ожоговой травмы. Забор образцов миокарда проводился при

проведении ранней аутопсии – через 2 часа с момента констатации биологической смерти. Данные образцы были получены от 3 мужчин и 2 женщин, возраст которых составил 32–44 года. Причиной развития ожогового шока стали глубокие ожоги II, IIIа, IIIб и IV степени, площадью от 50 до 80 % поверхности тела, которые были получены в результате действия пламени.

Для оценки ультраструктурных изменений кардиомиоцитов производили фиксацию полученных фрагментов миокарда передней стенки левого желудочка в 4 % растворе параформальдегида, который был приготовлен на среде Хенкса. Дофиксацию проводили в 1 % растворе OsO<sub>4</sub> на фосфатном буфере (pH = 7,4). Далее заключали в эпон после дегидратации в этиловом спирте возрастающей концентрации. Полутонкие срезы, толщина которых составила 1 мкм, окрашивали толуидиновым синим и изучали под световым микроскопом «LEICA DM» (LEICA, Германия). Контрастирование ультратонких срезов, толщина которых составила 70–100 нм, проводили насыщенным водным раствором уранилацетата и цитратом свинца [89]. Ультратонкие срезы изучали в электронном микроскопе JEM 1400 (JEOL, Япония). Цифровые микрофотографии фрагментов цитоплазмы кардиомиоцитов получали при увеличении × 8000.

Электронная микроскопия проводилась на базе центра коллективного пользования микроскопического анализа биологических объектов ИЦИГ СО РАН (Новосибирск), при консультировании зав. лабораторией ультраструктурных исследований НИИ клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФГБНУ ФИЦ «Институт цитологии и генетики» СО РАН, д-ра биол. наук, проф. Н. П. Бгатовой.

Кардиомиоциты морфометрировали с помощью компьютерной программы Image J (Wayne Rasband, США). Определяли объемные плотности митохондрий, миофибрилл, цитоплазмы с эндоплазматической сетью и гликогеном, лизосом при использовании закрытой тестовой системы с 323 точками. При проведении морфометрии определяли объемные плотности ( $Vv_i$ ) органелл и цитоплазмы с использованием формулы, приведенной ниже:

$$Vv_i = P_i / P_t, \quad (1)$$

где  $P_i$  – количество точек пересечения тестовой системы, попавших на контур исследуемой органеллы;

$P_t$  – общее количество точек тестовой системы всего исследуемого среза [1].

При исследовании митохондрий визуально отмечали отличия митохондрий по форме и размерам. Для определения формы митохондрий были измерены их диаметры по большой и малой оси. Соотношение диаметров характеризовало степень округлости органелл. При величине соотношения диаметров близкой к 1, митохондрии имели более округлую форму, а при значениях больше 1 – вытянутую форму. Для определения размеров митохондрий определяли их площади, используя формулу площади эллипса

$$S = a \times b \times \pi, \quad (2)$$

где  $a$  – длина большей полуоси эллипса;

$b$  – длина малой полуоси эллипса;

$\pi$  – математическая постоянная, равная отношению длины окружности к ее диаметру [11].

Кроме того, в программе Image J (Wayne Rasband, США) определяли объемную плотность крист митохондрий, используя открытую тестовую систему с шагом 0,1 мкм.

## **2.6 Исследование микроРНК в миокарде и плазме крови у лиц, умерших от ожогового шока**

Для оценки экспрессии микроРНК в миокарде и плазме крови у 25 ожоговых больных с летальным исходом в острый период ожоговой болезни, выбранных из основной исследуемой группы, во время аутопсии был проведен забор образцов миокарда левого желудочка сердца и образцы крови. Забор

материала осуществлялся у лиц обоего пола (18 мужчин и 7 женщин). После забора крови, который производился не позднее 12 часов после констатации биологической смерти, готовили плазму с последующим экспрессионным анализом микроРНК.

### **2.6.1 Молекулярно-биологический метод выделения микроРНК**

Образцы тканей, полученных из образцов миокарда массой около 50 мг, в случаях исследования плазмы крови – 100 мкл, вносили в пробирку с 500 мкл лизирующего буфера (4 М гуанидин изотиоцианат, 25 мМ цитрат натрия, 0,3 % саркозил, 0,1 % 2-меркаптоэтанол, 25 мМ  $\text{CH}_3\text{COONa}$ ). Ткань в растворе тщательно перемешивали и оставляли в термостате на 10 мин при 65°C. Затем раствор центрифугировали в течение 2 минут при 10 000 G. После центрифугирования супернатант переносили в новую пробирку, добавляли к нему равный объем (~500 мкл) изопропанола и 10 мкл сорбента. Полученный раствор перемешивали и оставляли при комнатной температуре на 5 минут. Отстоявшийся раствор центрифугировали 10 минут при 10 000 G. Далее супернатант сливали, а осадок промывали в 500 мкл 70 % этанола, затем в 300 мкл ацетона. Осадок оставляли сушиться на воздухе 30 минут, после чего добавляли 200 мкл элюирующего буфера и тщательно перемешивали.

Обратную транскрипцию (ОТ) для получения комплементарной дезоксирибонуклеиновой кислоты (кДНК) по матрице микроРНК, выделенной из исследуемых образцов миокарда и плазмы крови, проводили с использованием stem-loop-праймеров. Использовали набор реагентов, полученный от компании БиоЛабМикс. Для каждого образца микроРНК готовили раствор объемом 10 мкл, содержащий 1 мкл микроРНК, 2 мкл буфера для обратной транскрипции, 0,75 мкл раствора, соответствующего праймера концентрацией 5 мкМ и 0,5 мкл фермента. Конечная концентрация праймеров в реакционной смеси – 375 нМ. Для обратной транскрипции использовали праймеры, которые приведены в таблице 1. Праймеры подбирались на основе зрелой последовательности исследуемой

микроРНК, взятой из базы данных miRBase. К 3'-концу праймера для проведения реакции обратной транскрипции, имеющего шпилечную структуру, добавляли специфичную к зрелой микроРНК последовательность из 8 нуклеотидов. Обратную транскрипцию проводили на амплификаторе T100. Протокол реакции: 50 минут при 42°C, 10 минут при 70°C; после чего полученные образцы кДНК хранили при минус 20°C. Продукты реакции обратной транскрипции использовали для полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени.

Таблица 1 – Последовательности праймеров для обратной транскрипции микроРНК

Ген	Последовательности праймеров
U <sub>48</sub>	5'-GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATTCGCACTGGATACGACGGCCATGC-3'
U <sub>44</sub>	5'-GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATTCGCACTGGATACGAGACGGTCAG-3'
miR-155	5'- GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATTCGCACTGGATACGACTCAACATC -3'
miR-200b	5'- GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATTCGCACTGGATACGACACGGGTG -3'
miR-200c	5'- GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATTCGCACTGGATACGACACTCACCG -3'
miR-378a	5'- GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATTCGCACTGGATACGACACCCCTAT -3'

### 2.6.2 Проведение количественной полимеразной цепной реакции для определения уровней экспрессии микроРНК

Для определения уровня экспрессии микроРНК проводили ПЦР в реальном времени с использованием реагентов, полученных от компании БиоЛабМикс, на амплификаторе CFX96. В качестве генов сравнения были использованы малые РНК – U44, U48, которые стабильно экспрессируются в тканях.

Олигонуклеотидные пробы, используемые в работе, приведены в данных таблицы 2. Прямой и обратный праймеры длиной ~18 нуклеотидов, а также последовательность зонда, были подобраны по принципу комплементарности к ожидаемому продукту реакции обратной транскрипции. Для каждой реакции готовили растворы объёмом 30 мкл, в которые входили: 3 мкл раствора полученной кДНК; 9 мкл mQ-H<sub>2</sub>O, 15 мкл буфера для ПЦР; 3 мкл раствора праймеров. Конечная концентрация прямого и обратного праймеров в реакционной смеси – 700 нМ, зонда TaqMan – 350 нМ.

Протокол реакции ПЦР: предварительный прогрев 2 минуты при 50°C, 2 минуты при 94°C, после этого следовали 50 циклов: денатурация при 95°C – 15 секунд; отжиг при 60°C – 20 секунд; элонгация и сбор данных по флуоресценции при 72°C – 30 секунд. Относительный уровень экспрессии микроРНК оценивали с использованием значений пороговых циклов Ct по методу 2 $\Delta$ Ct.

Таблица 2 – Последовательности праймеров для ПЦР микроРНК

miRNA	Последовательности праймеров	
U <sub>48</sub>	Прямой	5'-CCCTGAGTGTGTCGCTGATG-3'
	Обратный	5'- AGTGCAGGGTCCGAGGTA -3'
	Зонд	5'-(R6G)-TTCGCACTGGATACGAGACGGTCAG-(BHQ1)-3'
U <sub>44</sub>	Прямой	5'-GCCGCTGATATGTTTGATATA-3'
	Обратный	5'-AGTGCAGGGTCCGAGGTA-3'
	Зонд	5'-(R6G)-TTCGCACTGGATACGACAGGAATA-(BHQ1)-3'
miR-155	Прямой	5'-GCCGCTCTGTCCCTCTTG-3'
	Обратный	5'-AGTGCAGGGTCCGAGGTA-3'
	Зонд	5'-(R6G)-TTCGCACTGGATACGACСТАAGGGC-(BHQ1)-3'
miR-200b	Прямой	5'- GCCGCTAGCTTATCAGACT -3'

## Продолжение таблицы 2

miRNA	Последовательности праймеров	
miR-200b	Обратный	5'-AGTGCAGGGTCCGAGGTA-3'
	Зонд	5'-(R6G)-TTCGCACTGGATACGACTCAACATC-(BHQ1)-3'
miR-200c	Прямой	5'-GCCGCTCTCACACAGAAATCG - 3'
	Обратный	5'-AGTGCAGGGTCCGAGGTA-3'
	Зонд	5'-(R6G)-TTCGCACTGGATACGACACGGGTGC -(BHQ1)-3'
miR-378a	Прямой	5'-GCCGCAACATTCAACGCTGT-3'
	Обратный	5'-AGTGCAGGGTCCGAGGTA-3'
	Зонд	5'-(R6G)-TTCGCACTGGATACGACACTCACCG-(BHQ1)-3'

Молекулярно-биологическое исследование проводилось на базе лаборатории молекулярных механизмов канцерогенеза, при консультировании зав. лабораторией молекулярных механизмов канцерогенеза, ФГБНУ ФИЦ «Фундаментальной и трансляционной медицины» СО РАН, д-ра биол. наук, проф. Л. Ф. Гуляевой.

## 2.7 Характеристика контрольной группы

Контрольную группу для патоморфологического исследования миокарда и молекулярно-биологического исследования миокарда и плазмы крови составили образцы, полученные от трупов лиц, умерших в результате «Внезапной коронарной смерти», что составило 25 случаев (19 мужчин и 6 женщин) в возрасте от 21 до 45 лет, у которых при исследовании сердца, выраженных морфологических изменений выявлено не было, атеросклероз венечных артерий был представлен стадиями липоидоза или липосклероза, без значимых стенозирующих изменений, а также при отсутствии алкогольного опьянения.

Выбор контроля был связан с тем, что при данном виде смерти, смерть наступает остро и изменения в органах и тканях носят незначительный характер.

Для оценки морфологических и молекулярно-биологических изменений миокарда контрольной группы производили забор миокарда из передней стенки левого желудочка сердца при проведении аутопсии. Применялись те же методы исследования и методики окрашивания, что и при исследовании основной исследуемой группы. Для оценки уровня экспрессии микроРНК в плазме при проведении секционного исследования производили забор крови с последующим приготовлением плазмы.

Для оценки ультраструктурной организации кардиомиоцитов проводили забор миокарда во время проведения раннего вскрытия (через 2 часа после констатации биологической смерти) от 3 мужчин, скоропостижно умерших от внезапной коронарной смерти и доставленных машиной «Скорая помощь», возраст которых составил 35–45 лет, отобранных из основной контрольной группы.

## **2.8 Статистический анализ**

Статистическую обработку данных морфометрического исследования проводили с использованием лицензированного пакета программ прикладной статистики Microsoft Office Excel, 2010 (Microsoft, США) и STATISTICA v. 6 (StatSoft Inc., США). Результаты для количественных величин представлены в виде средних значений и их ошибок для качественных величин, как значения и проценты [8; 16]. Полученные цифровые данные представлены в виде ( $M \pm m$ ), где  $M$  – средняя арифметическая величина,  $m$  – средняя ошибка средней величины.

Для клинических показателей, характеризующих центральную гемодинамику, провели 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.

Показатели патоморфологического и молекулярного исследования проверялись на нормальность распределения с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Учитывая, что распределение большинства полученных результатов было отличным от нормального, применяли методы непараметрической статистики. Различия между сравниваемыми показателями оценивали, используя U – критерий Манна-Уитни, при уровне достоверной вероятности 95 % ( $p < 0,05$ ).

## **ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

### **3.1 Оценка клинико-функциональных показателей при летальном исходе у больных с ожоговым шоком**

#### **3.1.1 Характеристика клинико-функциональных показателей у больных с летальным исходом в результате ожогового шока**

На первом этапе проводимого исследования были проанализированы данные 57 медицинских карт больных, умерших от тяжелого ожогового шока в «Новосибирском областном ожоговом центре» ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница».

При проведении анализа данных медицинских карт отмечали время с момента получения ожогов до поступления пациентов в стационар и стадию ожогового шока. В 38 (66,7 %) случаях ожоговые больные были доставлены в лечебно-профилактическое отделение в короткие сроки, составившие время от 30 минут до 1,5 часов после получения ожогов. При поступлении у всех имелась клиническая симптоматика, характерная для эректильной стадии ожогового шока. В 19 случаях (33,3 %) ожоговые больные были доставлены в торпидной стадии шока, при этом время их поступления составило от 3 часов до 1 суток с момента получения ожогов.

При анализе данных медицинских карт летальный исход у больных в результате развития тяжелого ожогового шока наблюдался в период от нескольких часов с момента получения термических ожогов до 3 суток. В течение первых суток (1–24 час.) после развития ожогового шока смерть наступила у 15 пациентов (26,3 %). В течение вторых суток от ожогового шока летальный исход наступил у 35 пациентов от общего числа анализируемых наблюдений (61,4 %). В 7 случаях смерть пациентов с ожоговым шоком наступила на третьи сутки с момента термической травмы, что составило – 12,3 %.

При анализе медицинских карт стационарных больных во всех случаях на момент поступления пациентов клинически наблюдали выраженные гемодинамические и микроциркуляторные расстройства. В 47 (82,5 %) случаях у больных с ожоговым шоком наблюдалась тахикардия, составившая от 90 до 160 в минуту, в 10 наблюдениях (17,5 %) – от 110 до 130 в минуту.

Наряду с тахикардией, в 14 (24,6 %) случаях на момент поступления отмечали повышенное систолическое артериальное давление, показатели которого варьировали от 140–202 мм рт. ст.; в 27 (47,4 %) случаях уровень систолического артериального давления был в пределах нормальных показателей и составлял от 100 мм рт. ст. до 134 мм рт. ст.; в оставшихся 16 случаях (28 %) уровень систолического артериального давления был пониженным, составляя при этом от 97 до 49 мм рт. ст.

Уровень диастолического артериального давления на момент поступления в 27 случаях (47,4 %) также был в пределах нормальных значений и составлял от 60 до 86 мм рт. ст. В 12 случаях (21 %) уровень диастолического артериального давления был повышенным и составлял от 9 до 126 мм рт. ст., в остальных случаях – 18 (31,6 %) уровень артериального давления составлял от 40 до 86 мм рт. ст. (таблица 3). Следует отметить, что всем пациентам проводилась интенсивная инфузионная терапия.

Таблица 3 – Показатели артериального давления у пациентов в разные периоды развития ожогового шока

Показатели	Уровень артериального давления (мм рт. ст.)			
	При поступлении	Конец 1-х суток	Конец 2-х суток	3-е сутки
АД сист.	117,75 ± 32,65	125,38 ± 27,41	124,31 ± 28,095	92,86 ± 22,498
АД диаст.	70,47 ± 20,46	71,64 ± 18,28	70,65 ± 14,85	45,43 ± 15,95

Для оценки объема циркулирующей крови был проведен анализ показателей центрального венозного давления в данных медицинских картах

стационарных больных. В 29 (50,9 %) наблюдениях при поступлении ожоговых больных с шоком отмечали снижение уровня центрального венозного давления (ЦВД), обусловленное уменьшением объема циркулирующей крови. В первые сутки после поступления, проводимая интенсивная терапия с использованием инфузоматов позволяла нормализовать показатель ЦВД, что являлось одним из критериев адекватности проводимого лечения, включая введение вазопрессоров. В 28 (49,1 %) случаях при поступлении цифры центрального венозного давления находились в пределах нормальных значений (20–50 мм вод. ст.).

При проведении электрокардиографии у ожоговых больных с шоком в 48 (84,2 %) случаях наблюдали синусовую тахикардию с отклонением электрической оси вправо и депрессию сегмента S-T. Наряду с этими изменениями при ЭКГ-контроле у больных с ожоговым шоком, в 9 (15,8 %) случаях отмечали нарушение реполяризации и различные аритмогенные расстройства, связанные с электролитными нарушениями.

### **3.1.2 Оценка показателей сократительной способности миокарда по данным PiCCO-мониторинга у ожоговых больных с летальным исходом в результате ожогового шока**

При оценке функциональных показателей, отражающих сократительную способность миокарда, у ожоговых больных с летальным исходом от ожогового шока информативным были данные, полученные при использовании PiCCO-мониторинга (рисунок 3).



Рисунок 3 – Больной К. с ожоговым шоком при проведении PiCCO-мониторинга

При анализе 57 медицинских карт стационарных больных при поступлении с шоком во всех случаях по данным PiCCO-мониторинга отмечалось выраженное снижение сердечного индекса (СИ), показатели которого снижались по сравнению с референсными значениями в 1,5 раза, достигая к концу первых суток почти двукратного снижения.

Наряду со снижением показателя сердечного индекса отмечалось уменьшение индекса ударного объема левого желудочка почти в 1,5 раза в сравнении с референсными значениями.

По данным PiCCO-мониторинга к концу первых суток после получения термических ожогов отмечалось снижение глобальной фракции изгнания (ГФИ), отражающего сократительную способность миокарда в 1,6 раз в сравнении с референсными значениями (таблица 4).

Таблица 4 – Данные PiCCO-мониторинга показателей гемодинамики при ожоговом шоке

Показатель/ единицы измерения	Нормальное значение	При ожоговом шоке
Сердечный индекс (СИ), (л/мин/м <sup>2</sup> )	3,5–5,0	2,75 [95 % ДИ: 2,43-3,07] *
Индекс ударного объема (ИУО), (мл/м <sup>2</sup> )	40–60	33,87 [95 % ДИ: 29,42-38,32] *
Глобальная фракция изгнания (ГФИ), (%)	25–35	18,8 [95 % ДИ: 18,43-19,17] *
Системное сосудистое сопротивление(ИССС), (дин*сек*см <sup>-5</sup> /м <sup>2</sup> )	1200–2000	2924,1 [95 % ДИ: 2688,1-3160,1] *
Примечание: * – статистически значимые отличия при ожоговом шоке от нормальных референсных значений при критическом уровне значимости (p < 0,05).		

Следует отметить, что наряду с описанными изменениями было установлено выраженное увеличение индекса системного сосудистого сопротивления (ИССС). Этот показатель у пациентов с ожоговым шоком повысился в 1,8 раз в сравнении с показателями референсных значений (см. таблицу 4). Увеличение индекса системного сосудистого сопротивления (ИССС) может свидетельствовать об увеличении постнагрузки на миокард левого желудочка при развитии ожогового шока.

Как следует из представленных данных, с учетом референсных значений, развитие ожогового шока сопровождается снижением сердечного индекса на 35,3 %, уменьшением индекса ударного объема левого желудочка на 32,3 %, а также снижением глобальной фракции изгнания на 37,3 % и почти двукратным увеличением индекса системного сосудистого сопротивления.

Таким образом, при образовании глубоких, распространенных термических ожогов, с развитием тяжелого ожогового шока, сопровождающегося выраженным снижением объема циркулирующей крови и ее сгущением, а так же повышением периферического сопротивления сосудов и микроциркуляторными расстройствами, развивается снижение сократительной способности миокарда

левого желудочка, проявляющееся снижением сердечного индекса, индекса ударного объема левого желудочка и глобальной фракции изгнания левого желудочка. Выраженное снижение сократительной способности миокарда левого желудочка является основной причиной летальности при развитии тяжелого ожогового шока.

### **3.2 Оценка макроскопических, патоморфологических и иммуногистохимических изменений миокарда при ожоговом шоке**

#### **3.2.1 Оценка морфологических изменений при ожоговом шоке на аутопсии**

При проведении исследований трупов лиц с термическими ожогами на секции определяли площадь ожоговой поверхности, согласно общепринятым методикам и глубину ожоговых ран. При анализе случаев, площадь ожоговых поверхностей условно была разделена на три подгруппы. В первую подгруппу вошли случаи ожоговой травмы с площадью поражения до 30 %, во вторую подгруппу – от 30 % до 60 % поверхности тела, в третью подгруппу – от 61 % до 100 % (таблица 5).

Первую подгруппу составили 5 пациентов (8,1 %), вторую подгруппу 16 пациентов (25,8 %), третью подгруппу составил 41 пациент (66,1 %).

Таблица 5 – Площадь ожоговых ран у больных с ожоговым шоком

S ожоговой поверхности, %	Мужчины	Женщины
< 30	4	1
30–60	12	4
61–100	33	8

Во всех наблюдениях ожоговых больных глубина поражений кожи и мягких

тканей соответствовала ожогам II, IIIа, IIIб и IV степени (рисунок 4).



Рисунок 4 – Оценка термических ожогов кожного покрова I–II–III степени на аутопсии

При проведении аутопсии во всех случаях ожоговой болезни в стадии шока, после оценки глубины и площади ожоговой поверхности отмечали выраженный, «желеобразный» отек подкожно-жировой клетчатки. При внутреннем исследовании наблюдали неравномерно выраженное кровенаполнение внутренних органов. При исследовании сердца, миокард находился в состоянии выраженного трупного окоченения, на разрезах отмечали неравномерно выраженное кровенаполнение мышцы сердца с более бледными участками в субэндокардиальных отделах (рисунок 5).



Рисунок 5 – Неравномерное кровенаполнение миокарда при ожоговом шоке на аутопсии

Во всех случаях при проведении аутопсии выявляли морфологические признаки отека головного мозга, сосуды мягкой мозговой оболочки и вещества головного мозга были относительно полнокровными. Легкие были несколько увеличенными в объеме и имели увеличенную массу. Отмечали участки уплотнения ткани легких в задне-нижних отделах органов. С поверхности и на разрезах легкие были полнокровные с признаками отека. Имелись эмфизематозные участки, более выраженные в области верхушек органов. Печень с поверхности и на разрезе была красно-коричневая с очагами, имевшими желтоватый оттенок, что было обусловлено дистрофическими изменениями органа. Желчный пузырь был переполнен густой желчью, отмечался отек ложа желчного пузыря. При исследовании почек обращало на себя внимание

неравномерно выраженное кровенаполнение слоев – корковое вещество было бледным с сероватым оттенком, пирамидки оставались полнокровными красного цвета.

При исследовании желудка, двенадцатиперстной кишки и начальных отделов тощей, обращало на себя внимание наличие поверхностных эрозивно-язвенных очагов. Петли кишечника были несколько вздуты, атоничны.

Поджелудочная железа с поверхности и на разрезах выглядела малокровной, в ряде случаев с мелкими подкапсульными и паренхиматозными кровоизлияниями. Надпочечники имели несколько истонченный корковый слой, во всех случаях имелись мелкие кровоизлияния в ткань надпочечников. Отмечали относительное малокровие селезенки, со скудным соскобом пульпы.

### **3.2.2 Гистологическое исследование миокарда контрольной группы**

На первом этапе проводимого морфологического исследования при изучении срезов миокарда контрольной группы использовали световую, поляризационную микроскопию, а также иммуногистохимическое исследование срезов миокарда для выявления белков-маркеров – актина и десмина.

Мышца сердца контрольной группы при окраске гематоксилином и эозином сохраняла характерное гистологическое строение. В большинстве полей зрения кардиомиоциты имели равномерную эозинофильную окраску цитоплазмы и четкую очерченность ядер, которые окрашивались базофильно. На большом увеличении просматривалась равномерная поперечная исчерченность цитоплазмы клеток.

В отдельных полях зрения контрольной группы были выявлены признаки пересокращения единичных саркомеров отдельных групп кардиомиоцитов, что можно было связать с умеренно выраженными изменениями, развивающимися в процессе умирания. Сосуды миокарда имели признаки неравномерного кровенаполнения, с тенденцией к полнокровию. Отмечалось выраженное кровенаполнение сосудов микроциркуляторного русла (рисунок 6).

При микроскопии срезов миокарда контрольной группы в поляризованном свете в большинстве полей зрения кардиомиоциты имели характерное строение, отмечалась хорошо просматриваемая поперечная исчерченность с равномерным чередованием анизотропных и изотропных дисков (рисунок 7). В отдельных полях зрения, в кардиомиоцитах наблюдали очаги пересокращения отдельных групп саркомеров. Наряду с субсегментарными контрактурами встречались также сегментарные контрактуры I степени, в виде усиления анизотропии А-дисков при отсутствии заметного укорочения изотропных дисков с сохранением поперечной исчерченности. Кроме того, в единичных полях зрения наблюдали фрагментацию отдельных групп кардиомиоцитов.

Для оценки изменений структуры кардиомиоцитов при ожоговом шоке применяли иммуногистохимическое окрашивание срезов миокарда левого желудочка с использованием белков-маркеров к актину и десмину.

Микроскопическое исследование срезов миокарда контрольной группы, окрашенных для выявления актина, позволило выявить относительно равномерное окрашивание цитоплазмы кардиомиоцитов в коричневые тона с отчетливой поперечной исчерченностью и вставочными дисками. На фоне коричневой окраски цитоплазмы были заметны удлиненные овальной формы ядра клеток бледной базофильной окраски (рисунок 8). В контрольной группе экспрессия актина кардиомиоцитами составила в среднем  $(65,05 \pm 11,84) \%$ .

При изучении миокарда контрольной группы в случаях иммуногистохимической окраски срезов с целью оценки экспрессии десмина, цитоплазма кардиомиоцитов окрашивалась равномерно в коричневый цвет. При этом четко была видна поперечная исчерченность клеток. Вставочные диски прослеживались отчетливо, окрашивались более интенсивно в темно-коричневый цвет (рисунок 9). В контрольной группе экспрессия десмина кардиомиоцитами составила в среднем  $(69,7 \pm 6,9) \%$ .

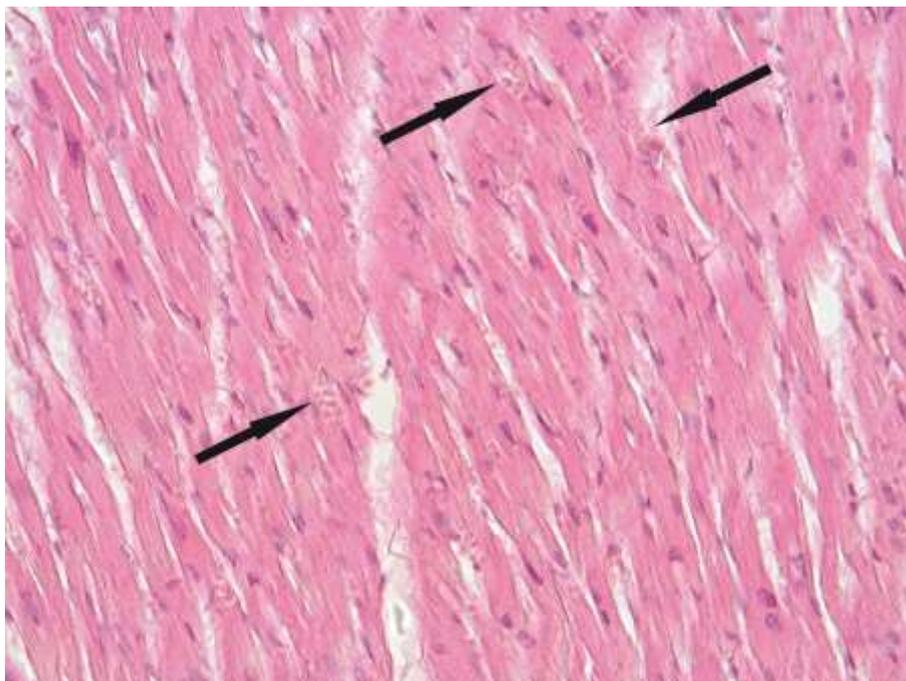


Рисунок 6 – Полнокровие сосудов микроциркуляторного русла миокарда в группе контроля (стрелки). Окраска гематоксилином и эозином, увеличение  $\times 400$

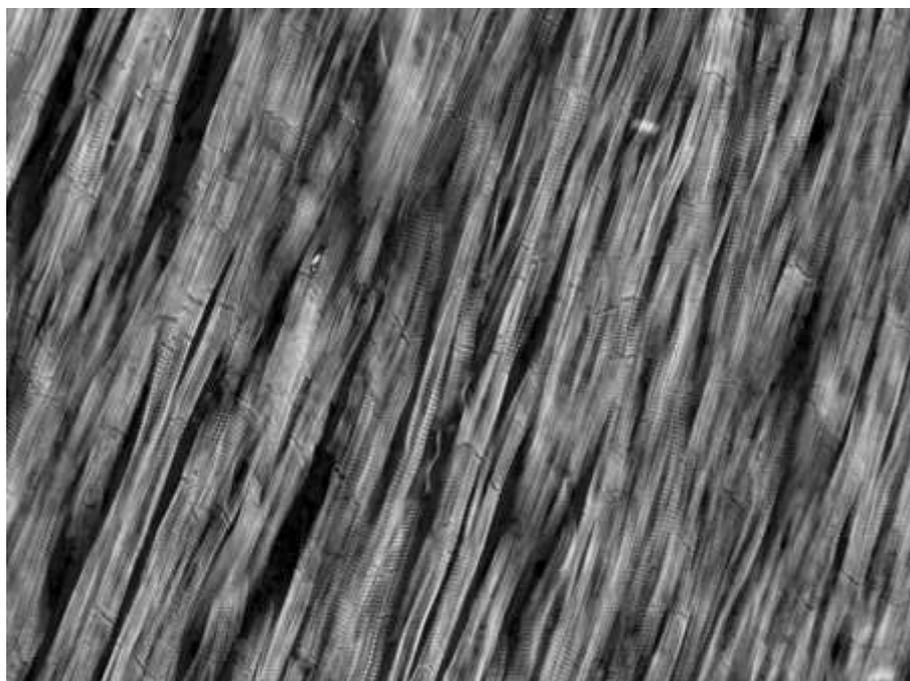


Рисунок 7 – Характерная поперечная исчерченность цитоплазмы кардиомиоцитов с равномерным чередованием анизотропных и изотропных дисков в контрольной группе, увеличение  $\times 400$ . Поляризационная микроскопия

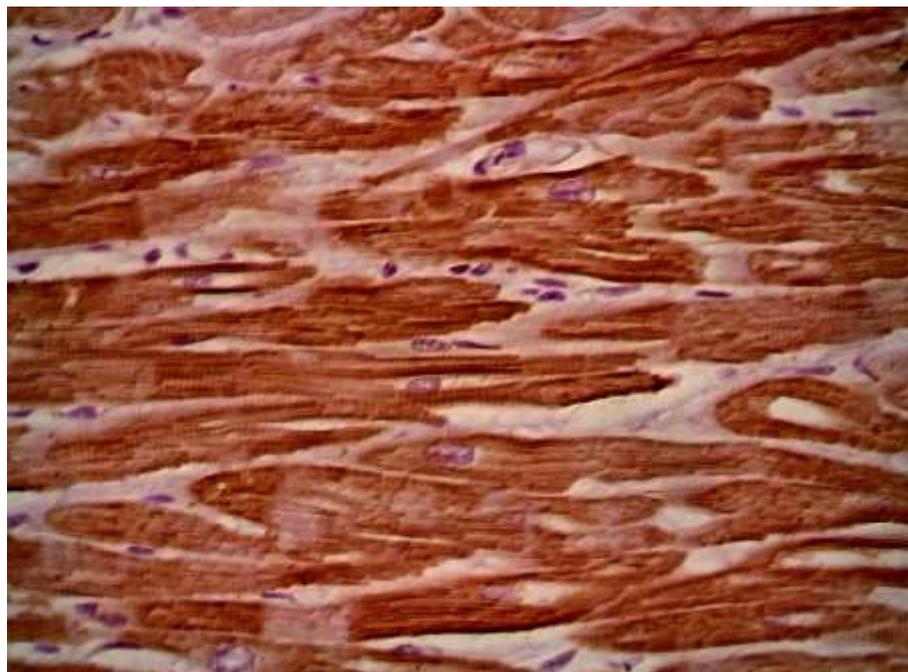


Рисунок 8 – Относительно равномерная позитивная экспрессия актина (MSA) кардиомиоцитами, увеличение  $\times 400$ . Иммуногистохимическое исследование

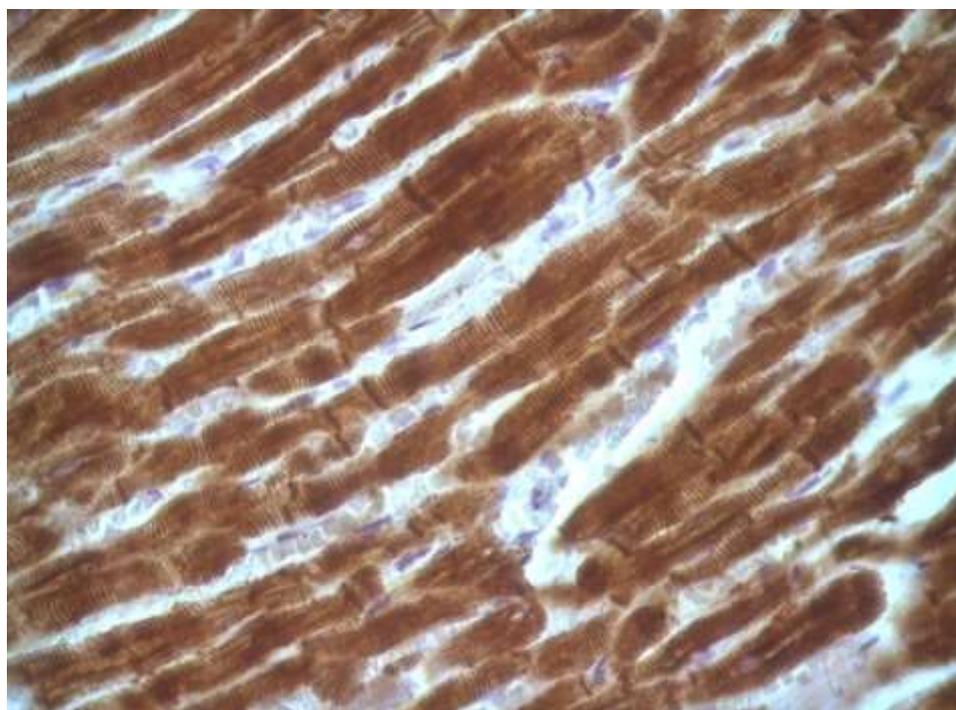


Рисунок 9 – Позитивная равномерная экспрессия десмина кардиомиоцитами, увеличение  $\times 200$ . Иммуногистохимическое исследование

### 3.2.3 Световая микроскопия миокарда при ожоговом шоке

При микроскопическом исследовании срезов миокарда, окрашенных гематоксилином и эозином, во всех случаях смерти от ожогового шока были обнаружены выраженные острые расстройства кровообращения. Изменения сосудов были представлены спазмом и малокровием артерий, включая мелкие интрамуральные сосуды. Просветы спазмированных артерий среднего и мелкого калибра были неравномерно сужены, некоторые были щелевидной формы. Внутренняя оболочка артерий, находящихся в состоянии спазма, выглядела складчатой, при этом эндотелиоциты выбухали в просвет сосудов в виде частокола. В части сосудов артериального типа наряду с клетками крови, которые имели вид конгломерата с нечеткими контурами, встречалось отложение фибриновых масс, располагающихся преимущественно пристеночно (рисунок 10).

В большинстве полей зрения венозное русло было запустевшим, при этом вены были расширены. В отдельных полях зрения вены были относительно малокровными, отмечалось паретическое их расширение с дистонией сосудистой стенки. В небольшом количестве полей зрения встречались полнокровные вены. Форменные элементы крови в сосудах располагались компактно, преимущественно пристеночно, при этом часть из них имела четкие контуры, а другая часть клеток, представленных преимущественно эритроцитами, была представлена в виде рыхлой массы с размытыми границами.

В большинстве случаев в сосудах микроциркуляторного русла также отмечали выраженные острые расстройства кровообращения, представленные сладжированием эритроцитов. Вокруг некоторых сосудов просматривались отдельные скопления эритроцитов с четкими контурами (рисунок 11).

В некоторых полях зрения при микроскопии срезов, окрашенных гематоксилином и эозином, отмечалось неравномерное восприятие красителя цитоплазмой кардиомиоцитов. В одном срезе часть мышечных волокон могли быть ярко оксифильными с чередованием кардиомиоцитов со слабым окрашиванием. При этом можно было отметить, что в группе мышечных волокон

с более ярким окрашиванием распределение красителя было неравномерным, в продольном срезе в виде «полос», с преимущественным расположением его по краям миофибрилл. Ядра в участках с интенсивной окраской были с нечеткими контурами, а местами и вовсе не просматривались. В группе с бледным окрашиванием контуры миофибрилл были бледными, размытыми. Толщина мышечных волокон во всех полях зрения была неоднородна (рисунок 12).

При оценке состояния миокарда выявляли сочетание фрагментации мышечных волокон и их волнообразной деформации, которые были достаточно распространенными и встречались в большом количестве полей зрения (рисунок 13).

Фрагментация кардиомиоцитов проявлялась в виде появления поперечных «трещин» в кардиомиоцитах, при этом общая форма фрагментов была представлена в виде зубчатой линии. В некоторых полях зрения можно было увидеть чередование участков пересокращения и расслабления, что вызывало деформацию мышечных волокон. Отдельные мышечные волокна были подвержены волнообразной деформации и имели извитой ход с участками резких перегибов.

Во всех полях зрения при микроскопическом исследовании обращал на себя внимание выраженный периваскулярный и стромальный отек в виде расширений периваскулярных, межпучковых и межмышечных пространств (рисунок 14).

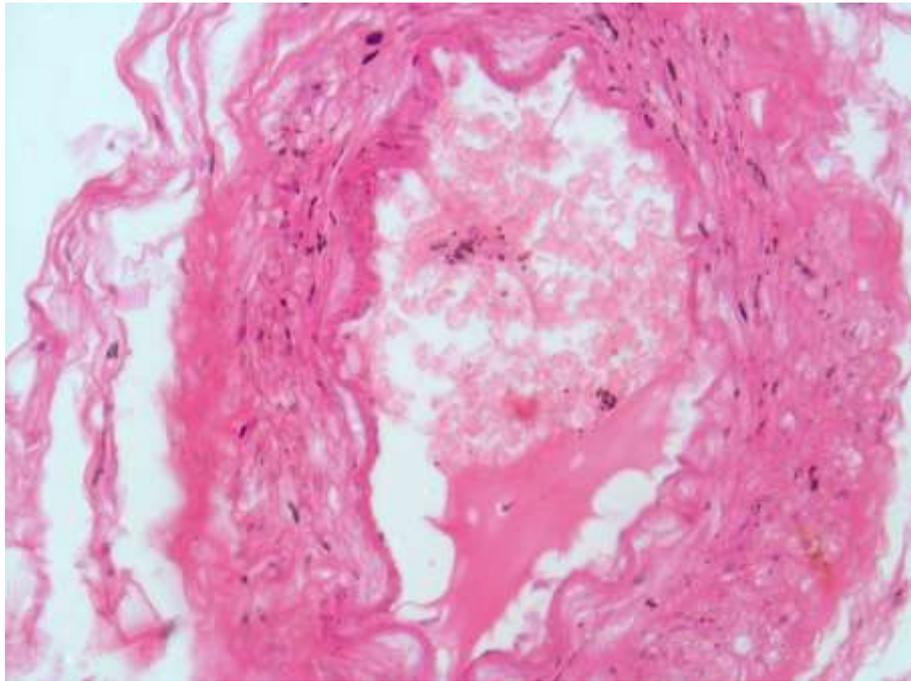


Рисунок 10 – Агрегация форменных элементов в интрамуральной артерии.  
Окраска гематоксилином и эозином, увеличение  $\times 400$

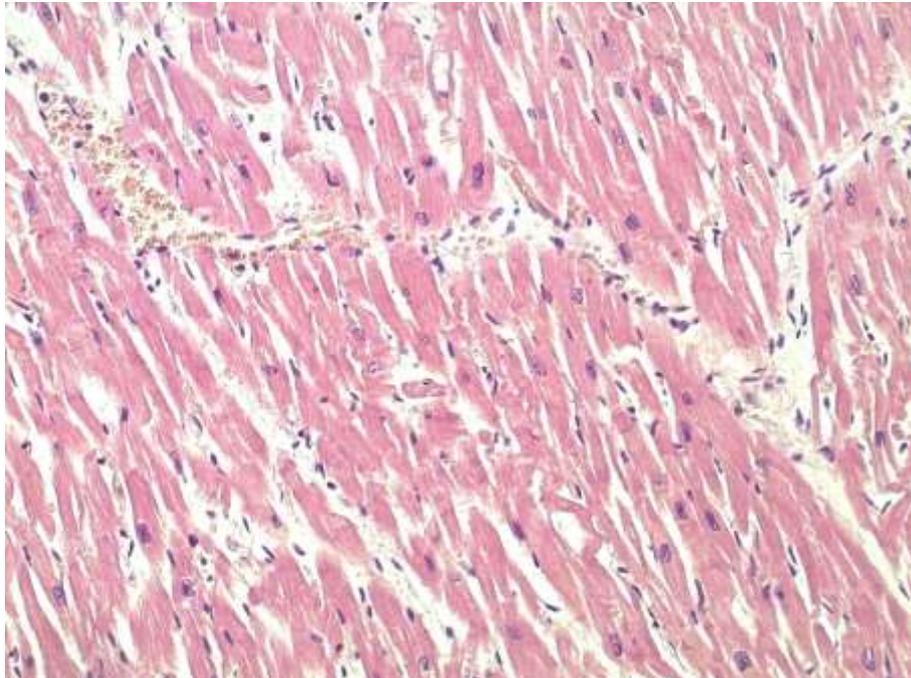


Рисунок 11 – Диapedезные кровоизлияния в миокарде. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение  $\times 200$

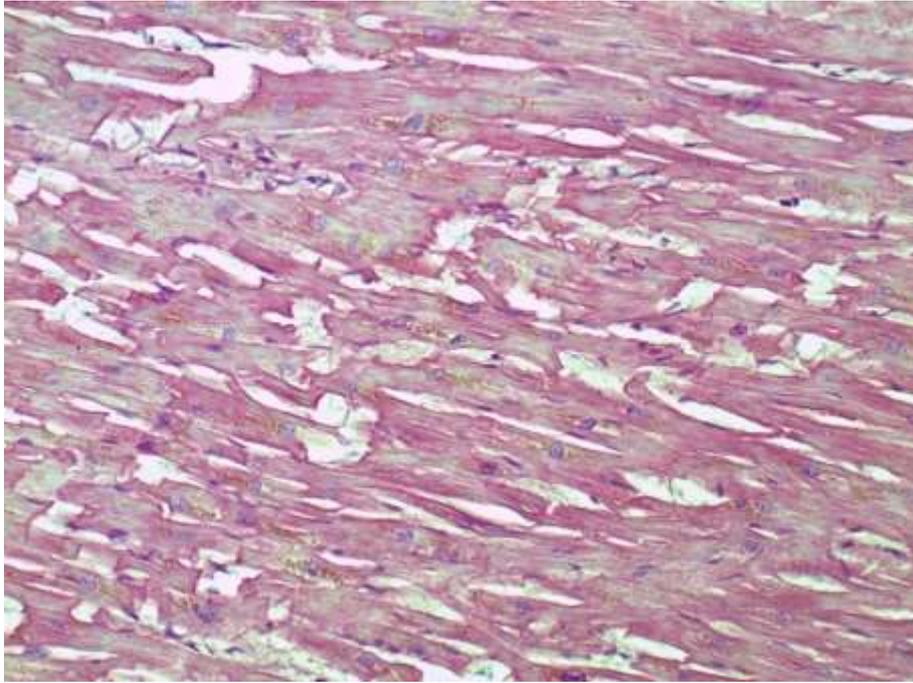


Рисунок 12 – Метахромазия кардиомиоцитов и отек стромы миокарда. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение  $\times 200$

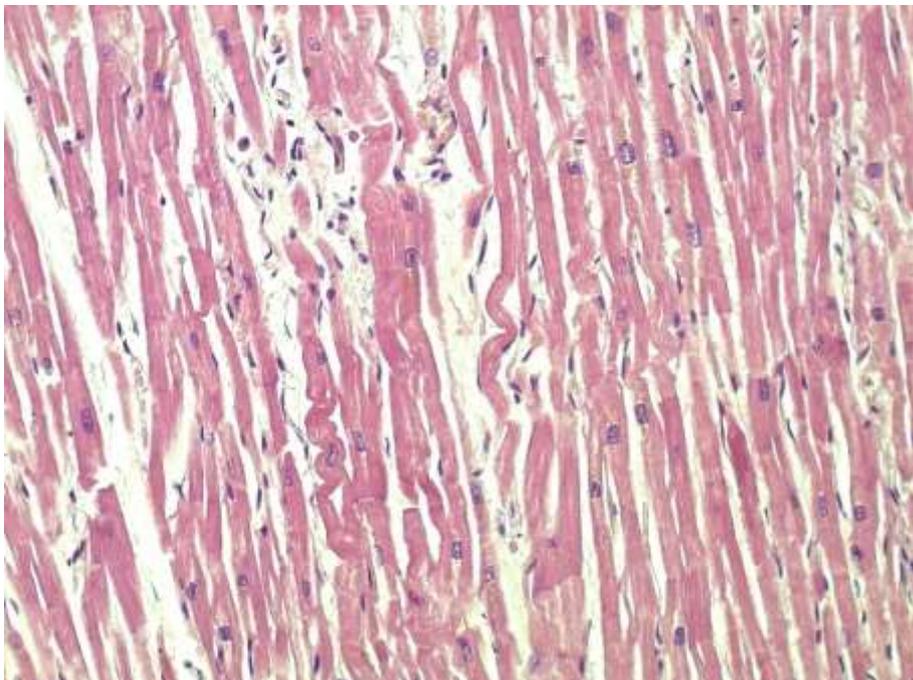


Рисунок 13 – Волнообразная деформация и метахромазия кардиомиоцитов, отек стромы миокарда. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение  $\times 200$

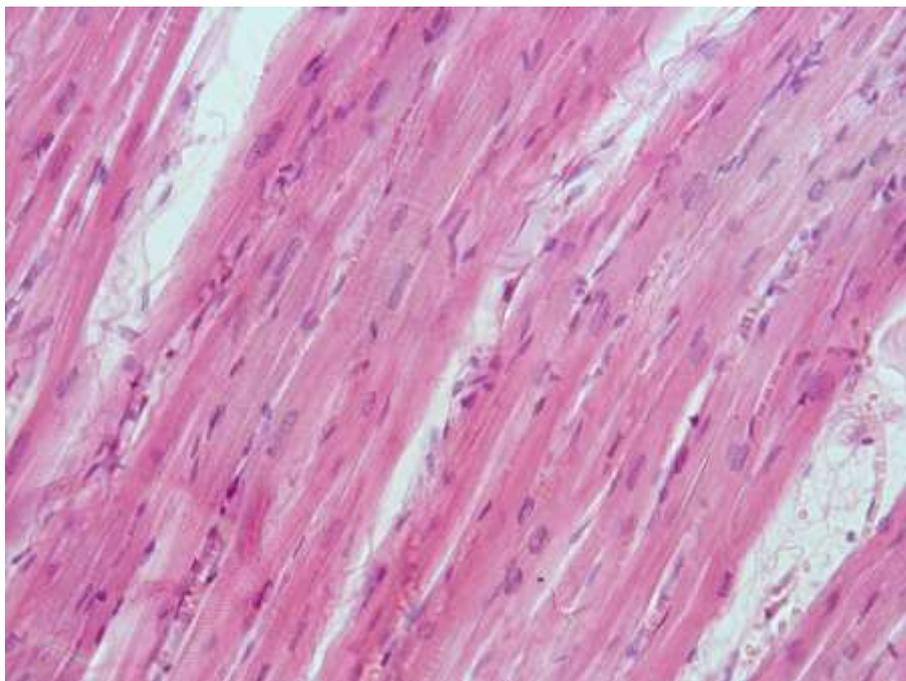


Рисунок 14 – Отек стромы миокарда. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение  $\times 400$

### **3.2.4 Поляризационная микроскопия миокарда при ожоговом шоке**

При микроскопии в поляризационном свете были выявлены различной степени контрактурные повреждения кардиомиоцитов, а также первичный глыбчатый распад мышечных волокон и очаги миоцитолизиса.

Выраженность контрактурных повреждений кардиомиоцитов была неравномерной на протяжении всего среза. В большинстве полей зрения в случаях смерти в результате ожогового шока наблюдалось усиление двойного лучепреломления и укорочения, вплоть до полного исчезновения изотропных дисков, что свидетельствовало о пересокращении миофибрилл. Во всех полях зрения при ожоговом шоке отмечали наличие сегментарных контрактур I–II степени, проявляющихся сближением A-дисков за счет истончения изотропных дисков, при этом Z-полоски были нечеткими.

В некоторых полях зрения в отдельных кардиомиоцитах наблюдались слияния анизотропных дисков в сплошной конгломерат, при этом поперечная

исчерченность кардиомиоцита, образованная Z-полосами сокращения в данном участке полностью отсутствовала, что было связано с образованием сегментарной контрактуры III степени (рисунок 15).

При поляризационной микроскопии наряду с контрактурными изменениями, в отдельных полях зрения встречались очаги первичного глыбчатого распада миофибрилл, выглядевшие как участки кардиомиоцитов, лишённые поперечной исчерченности, при этом на протяжении отдельных саркомеров просматривались мелкие светящиеся глыбчатые субстанции, расположенные хаотично по отношению к миофибрилле (рисунок 16).

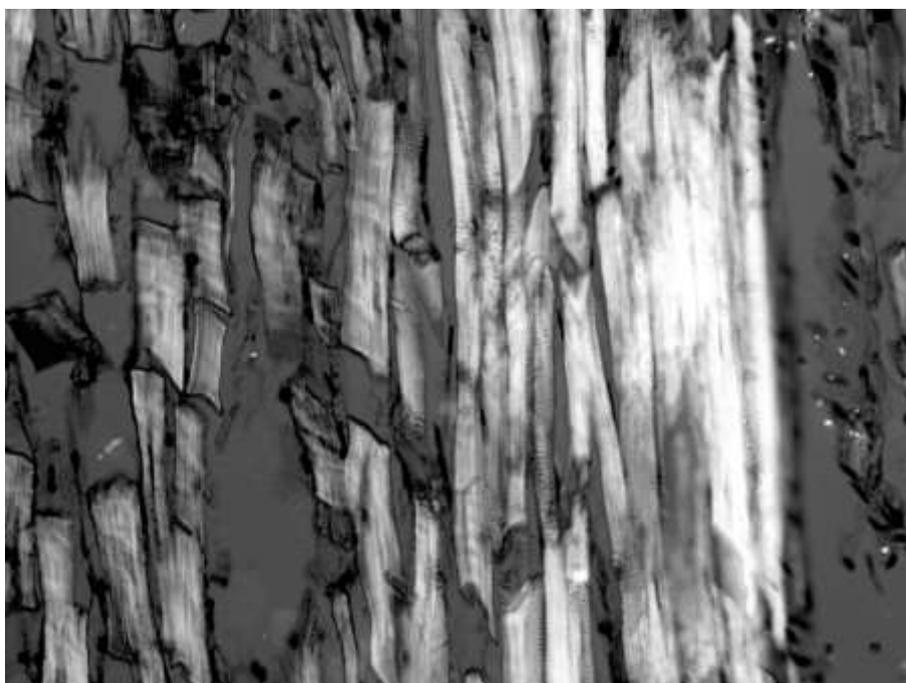


Рисунок 15 – Сегментарные контрактуры II–III степени, увеличение  $\times 400$ .

Поляризационная микроскопия

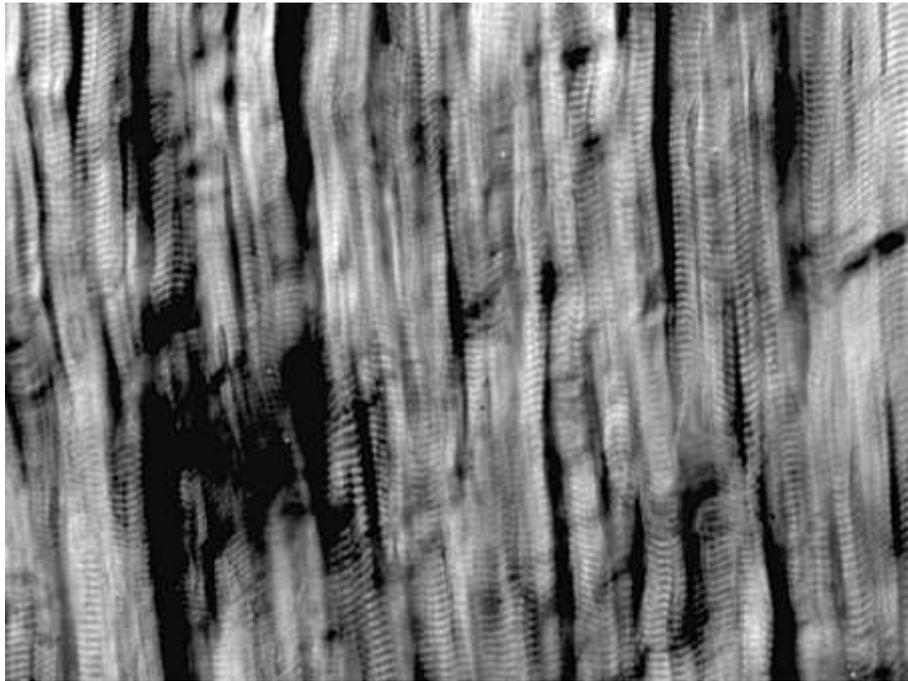


Рисунок 16 – Очаги миоцитолитозиса кардиомиоцитов, увеличение  $\times 400$ .

Поляризационная микроскопия

### **3.2.5 Особенности экспрессии актина (MSA) и десмина в кардиомиоцитах при ожоговом шоке при иммуногистохимическом исследовании**

При иммуногистохимическом окрашивании срезов миокарда в случаях ожогового шока для оценки экспрессии клеточного белка актина обращала на себя внимание неравномерная экспрессия в виде яркого окрашивания отдельных кардиомиоцитов, что придавало просматриваемому полю зрения «пятнистый вид» (рисунок 17, 18).

Показатель объемной плотности кардиомиоцитов при оценке экспрессии актина в срезах миокарда при ожоговом шоке был снижен по сравнению с контрольной группой в 2,4 раз (рисунок 19, таблица 6).

Таблица 6 – Сравнительная морфометрия: объемная плотность ( $V_v$ ) экспрессии кардиомиоцитами левого желудочка сердца актина (MSA) и десмина при ожоговом шоке ( $M \pm m$ )

Параметры	Десмин, ожоговый шок, $V_v$	Десмин, контрольная группа, $V_v$	Актин, ожоговый шок, $V_v$	Актин, контрольная группа, $V_v$
Объемная плотность экспрессии, %	$34,4 \pm 18,5^*$	$69,7 \pm 6,9$	$27 \pm 5,5^*$	$65,05 \pm 11,84$
Примечания: 1. $V_v$ – объемная плотность структур ( %); * – отличия от соответствующих значений в контроле ( $p \leq 0,05$ ). 2. Материал представлен как среднее ( $M$ ) и стандартное отклонение ( $m$ ).				

При иммуногистохимическом исследовании срезов миокарда в случаях ожогового шока для выявления и оценки экспрессии клеточного белка десмина отмечали неравномерно выраженное окрашивание цитоплазмы кардиомиоцитов от бледно-коричневого до темно-коричневого цвета. В некоторых полях зрения можно было увидеть более интенсивное окрашивание цитоплазмы, местами с сохраненными участками окрашенных вставочных дисков и сохраненной поперечной исчерченностью (рисунок 20).

В других полях зрения наблюдали значительное снижение экспрессии десмина кардиомиоцитами, который визуализировался в виде отдельных очажков светло коричневого цвета без сохраненной поперечной исчерченности и без сохранения окраски вставочных дисков (рисунок 21).

Показатель объемной плотности кардиомиоцитов при оценке экспрессии десмина в срезах миокарда при ожоговом шоке в сравнении с контрольной группой был снижен в 2 раза (рисунок 22).

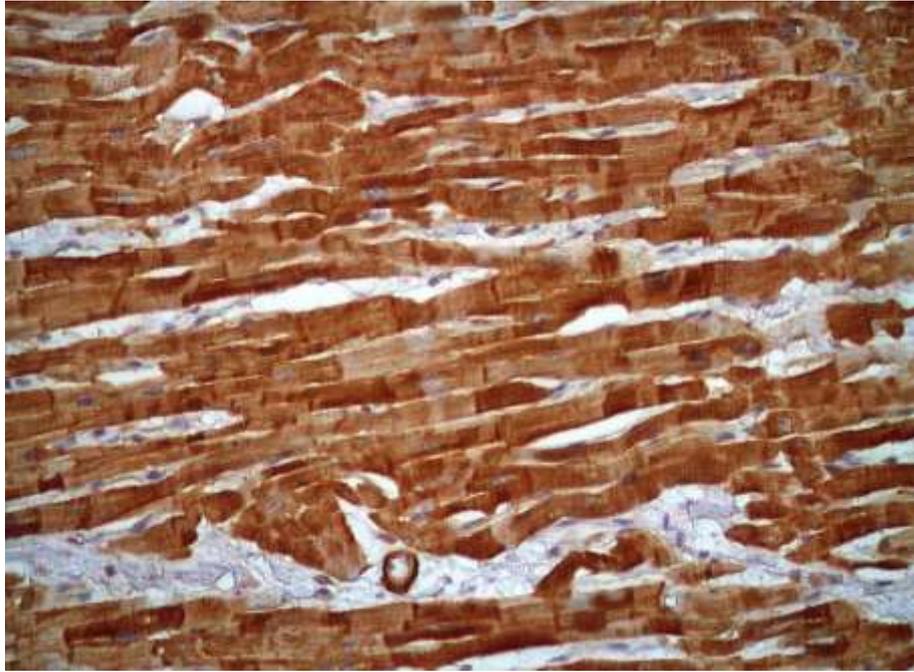


Рисунок 17 – Неравномерная позитивная экспрессия актина (MSA) в миокарде при ожоговом шоке, увеличение  $\times 200$ . Иммуногистохимическое исследование

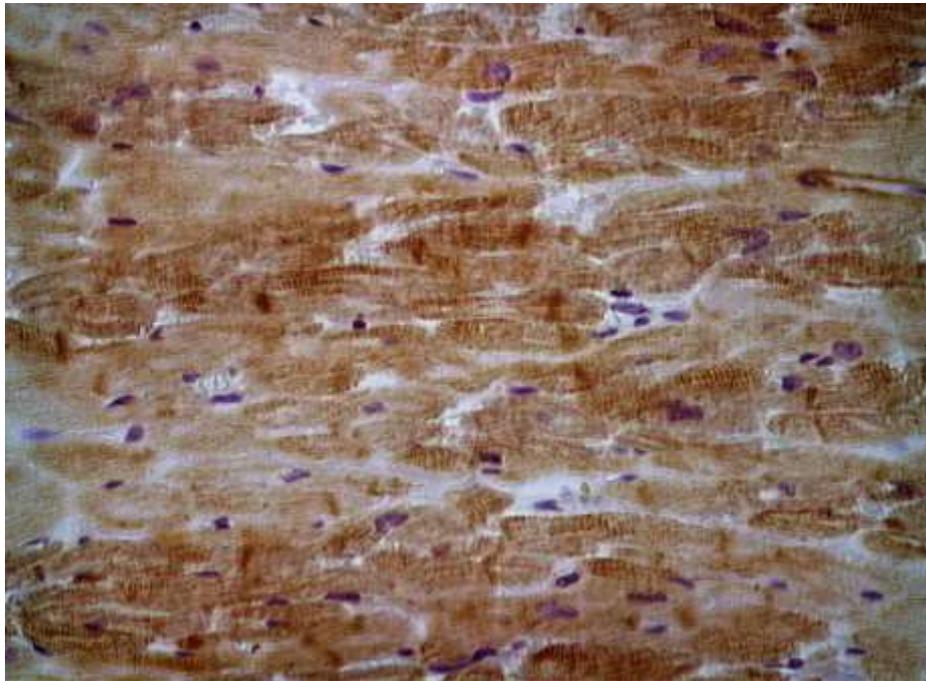


Рисунок 18 – Снижение экспрессии актина (MSA) в кардиомиоцитах при ожоговом шоке, увеличение  $\times 400$ . Иммуногистохимическое исследование

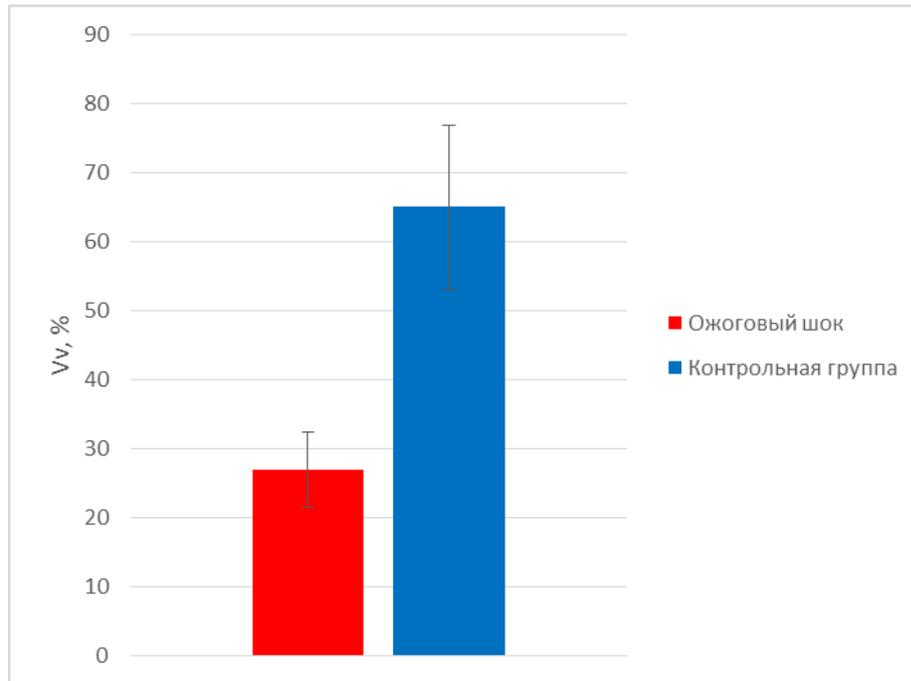


Рисунок 19 – Иммуногистохимическое исследование объемной плотности экспрессии актина (MSA) кардиомиоцитами левого желудочка при ожоговом шоке и в группе контроля

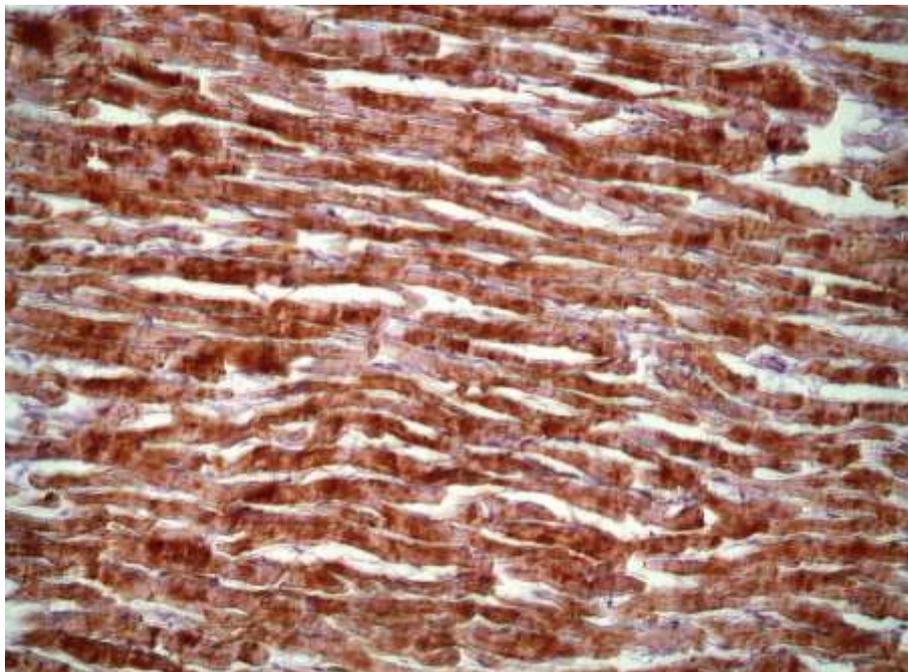


Рисунок 20 – Неравномерная позитивная экспрессия десмина в миокарде при ожоговом шоке, увеличение  $\times 200$ . Иммуногистохимическое исследование

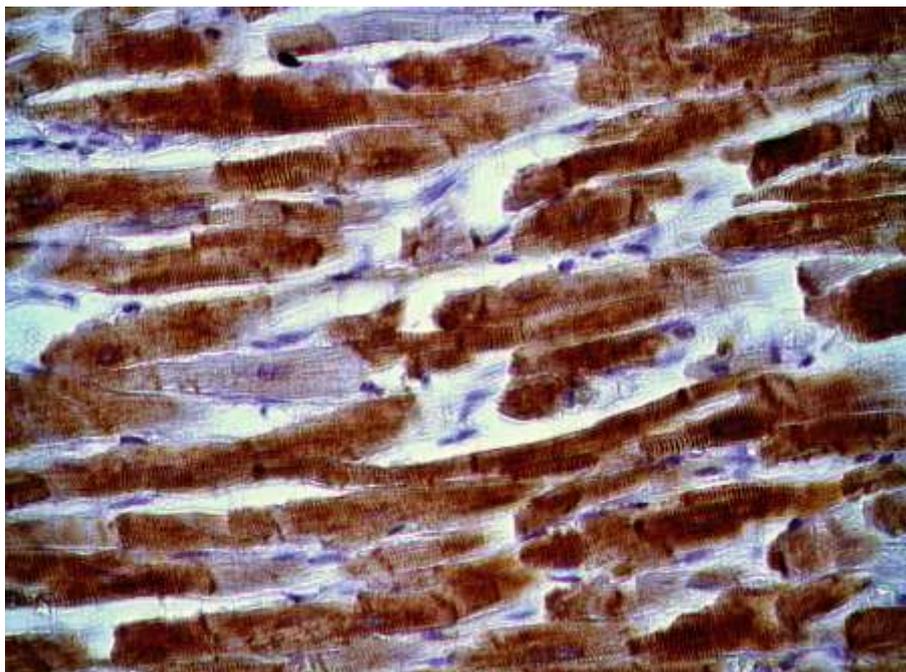


Рисунок 21 – Снижение экспрессии десмина в кардиомиоцитах при ожоговом шоке, увеличение  $\times 400$ . Иммуногистохимическое исследование

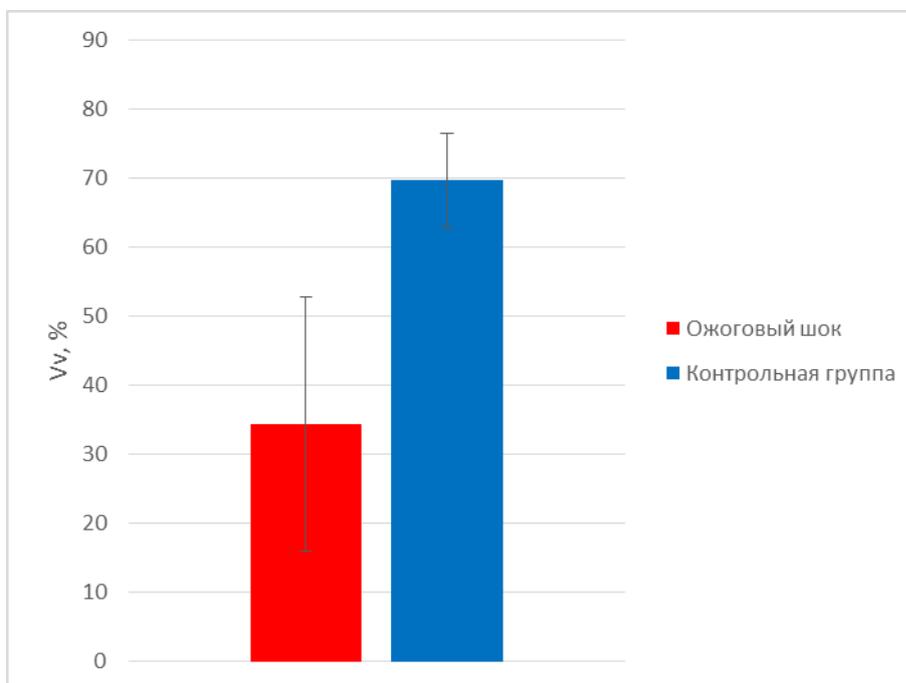


Рисунок 22 – Иммуногистохимическое исследование объемной плотности экспрессии десмина кардиомиоцитами левого желудочка при ожоговом шоке и в группе контроля

Таким образом, при патоморфологическом исследовании миокарда левого желудочка при смерти от ожогового шока обращало на себя внимание наличие выраженных микроциркуляторных расстройств, представленных неравномерным кровенаполнением миокарда в виде спазма артерий и паретического расширения вен с дистонией стенок, а также сладжирования эритроцитов, пристеночного отложения фибрина в сосудах микроциркуляторного русла и наличием интерстициального отека. Выявленные изменения можно объяснить развитием выраженной плазмопотери со сгущением крови при прогрессировании ожогового шока, а также действием токсичных продуктов распада на тонус сосудистых стенок.

Помимо нарушений кровообращения мышцы сердца наблюдали острые очаговые изменения миокарда в виде очаговой фрагментации, волнообразной деформации кардиомиоцитов, выявляемых при световой микроскопии. При микроскопии в поляризованном свете выявляли изменения, представленные контрактурами I, II и III степени, а также очаги миоцитолизиса и глыбчатого распада. При окраске с использованием маркеров к актину отмечилось снижение экспрессии в 2,4 раза. При иммуногистохимическом исследовании кардиомиоцитов левого желудочка при развитии тяжелого ожогового шока с использованием маркеров к структурному белку десмину, нами было выявлено двукратное снижение экспрессии десмина по сравнению с контрольной группой. Полученные данные свидетельствуют о наличии острой ишемии миокарда, при которой происходит активация протеаз, разрушающих белки цитоскелета.

Образование острых очаговых повреждений миокарда при ожоговом шоке можно объяснить развитием стремительной катехоламиновой реакции на выраженное болевое раздражение из мест ожоговых ран, а также прямым токсическим действием продуктов распада собственных тканей организма и циркулирующих аутоиммунных комплексов при воздействии высокой температуры на кожный покров пострадавших.

### **3.3 Структурная организация кардиомиоцитов при ожоговом шоке**

#### **3.3.1 Оценка изменений ультраструктуры кардиомиоцитов при смерти от ожогового шока**

При проведении следующего этапа работы проводили трансмиссионную электронную микроскопию миокарда левого желудочка с морфометрией. При этом оценивалась объемная плотность цитоплазмы, митохондрий, миофибрилл и лизосом кардиомиоцитов, а также подробно сравнивались субпопуляции митохондрий по форме, размерам и концентрации крист.

При трансмиссионной микроскопии контрольной группы обращало на себя внимание плотное расположение миофибрилл, вставочные диски в которых имели форму ступенек (рисунок 23). Вокруг каждого тяжа миофибрилл наблюдали большое количество митохондрий, которые имели сравнительно равные размеры. Было отмечено, что внутренняя митохондриальная мембрана имела множественные кристы, которые отходили внутрь органеллы плотными параллельными рядами, заполняя почти все внутреннее пространство органелл (рисунок 24). Матрикс митохондрий был хорошо выраженным, межмембранное пространство, а именно узкие просветы внутри крист и между наружной и внутренней митохондриальной мембранами, было светлым, отчетливо просматривалось. Между тяжами миофибрилл и митохондриями располагались цистерны хорошо развитой эндоплазматической сети, комплекс Гольджи, при этом рядом с его элементами обнаруживалось большое количество секреторных гранул, диаметром около 2 мкм, которые содержали электронно-плотный материал. Лизосомы контрольной группы были небольших размеров, округлой формы, содержали в небольшом количестве включения.

При изучении ультратонких срезов миокарда в случаях смерти пациентов от ожогового шока в цитоплазме кардиомиоцитов, в сравнении с изучаемой группой контроля, были обнаружены качественные ультраструктурные изменения цитоплазматических органелл.

При электронной микроскопии ультраструктуры кардиомиоцитов в случаях ожогового шока обращало на себя внимание различие в размерах митохондрий в пределах одной клетки (рисунок 25). Это могли быть органеллы небольших размеров, в пределах 0,5 мкм. В тоже время, наряду с митохондриями мелких и средних размеров наблюдали крупные органеллы, достигающие 7 мкм.

Наблюдали признаки альтеративных изменений митохондрий – набухание отдельных групп органелл, что проявилось в виде увеличения их размеров (рисунок 26). Набухание органелл, помимо увеличения их размеров, проявлялось появлением просветления митохондриального матрикса (рисунок 27). При этом отмечали незначительное увеличение расстояния между кристами. При оценке состояния митохондрий, наблюдали органеллы в состоянии деструкции, связанной с разрушением части крист, при этом остальные кристы теряли параллельность своего расположения (рисунок 28). Деструктивные изменения не распространялись на всю органеллу, а носили очаговый характер (рисунок 29).

При электронно-микроскопическом исследовании миокарда левого желудочка лиц, умерших в результате ожогового шока при термическом повреждении, выявляли выраженные изменения в миофибриллах. В некоторых кардиомиоцитах встречались разволокненные и истонченные миофибриллы на границе клеток (рисунки 30–32). В других полях зрения отмечались изменения миофибрилл, связанные с утолщением их в виде плотных зон около Z-линий. Полученные данные подтверждают факт развития острых очаговых повреждений миокарда, выявленных на предыдущем этапе исследования при световой микроскопии и микроскопии в поляризованном свете в виде миоцитолитических и контарктурных изменений миофибрилл.

Наряду с описанными изменениями отмечали изменения архитектоники миофибрилл, в них возрастали размеры межфибриллярных пространств (рисунки 33, 34). В некоторых полях зрения отмечали нарушение структуры вставочных дисков, которые при микроскопии выглядели в виде неполной ломаной линии (рисунок 35). В единичных полях зрения встречались пучки

коллагеновых волокон, которые были расположены между отдельными кардиомиоцитами (рисунок 36).

При смерти от ожогового шока в кардиомиоцитах миокарда левого желудочка сердца встречались вторичные лизосомы, которые имели крупные размеры и часто они были заполнены липофусцином (рисунки 37–39). Наличие вторичных лизосом, содержащих липофусцин, по-видимому, свидетельствует о процессах очаговой дегенерации ультраструктурных компонентов кардиомиоцитов вследствие гипоксического влияния.

При трансмиссионной электронной микроскопии срезов миокарда в случаях тяжелой термической травмы, осложнившейся ожоговым шоком, наряду с описанными изменениями обращало на себя внимание наличие в просвете большого количества капилляров клеток крови, занимающих весь просвет сосудов (рисунок 40). Это было связано с острыми расстройствами кровообращения, обусловленными выраженным сгущением крови за счет плазмапотери в области распространенных глубоких ожоговых ран. Следует отметить, что это были не только эритроциты, но и клетки лейкоцитарного ряда, в частности, нейтрофильные лейкоциты или плазмциты (рисунок 41).

Описанные изменения кардиомиоцитов левого желудочка сердца были связаны со снижением энергообразующей, сократительной и белок-синтетической функцией при их альтерации в результате развития ожогового шока. Это является закономерным и обусловлено повышенными метаболическими затратами миокарда левого желудочка сердца, а также развивающимися альтеративными изменениями в связи с выраженными расстройствами гемодинамики и интоксикации, обусловленных ожоговым шоком.

Для проведения оценки количественных изменений в кардиомиоцитах при ожоговом шоке по сравнению с контрольной группой проводили морфометрию объемной плотности цитоплазмы кардиомиоцитов, митохондрий, лизосом и собственно сократительного аппарата клеток, где так же были отмечены развивающиеся изменения.

При ожоговом шоке в относительных величинах в сравнении с группой контроля на 63 % возростала объемная плотность цитоплазмы клеток, что можно связать с развивающимся отеком кардиомиоцитов (рисунок 42). За счет увеличения объема цитоплазмы снижалась объемная плотность миофибрилл на 36 %. При смерти в результате ожогового шока обращало на себя внимание увеличение объемной плотности лизосом в сравнении с контрольной группой на 87 % (таблица 7).

Таблица 7 – Сравнительная морфометрия: объемная плотность ( $V_v$ ) органелл кардиомиоцитов левого желудочка сердца при ожоговом шоке ( $M \pm m$ )

Группа	Митохондрии $V_v$	Цитоплазма $V_v$	Миофибриллы $V_v$	Лизосомы $V_v$
Контроль	$36,57 \pm 3,28$	$11,61 \pm 2,47$	$50,77 \pm 2,52$	$0,84 \pm 1,23$
Ожоговый шок	$33,72 \pm 3,77$	$31,69 \pm 3,48^*$	$32,49 \pm 4,16^*$	$6,61 \pm 1,78^*$

Примечания:

- $V_v$  – объемная плотность структур ( %); \* – отличия от соответствующих значений в контроле ( $p \leq 0,05$ ).
- Материал представлен как среднее ( $M$ ) и стандартное отклонение ( $m$ ).

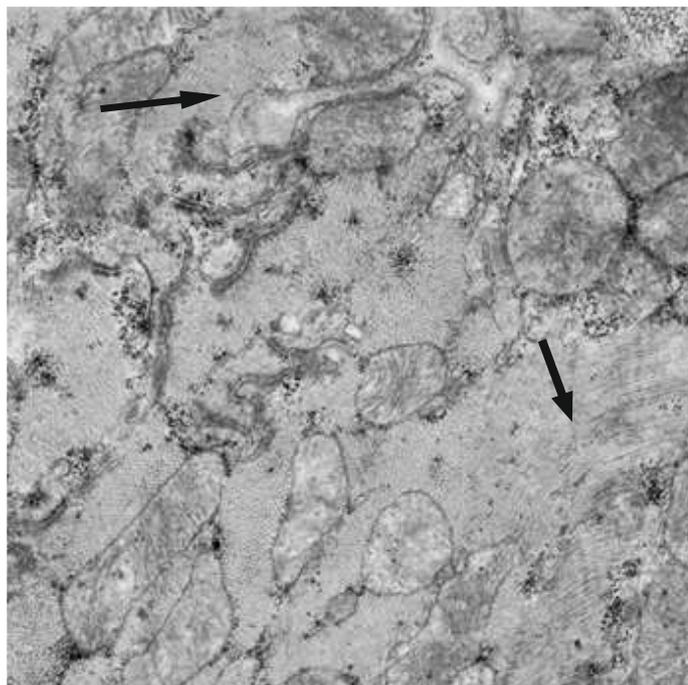


Рисунок 23 – Ультраструктура кардиомиоцитов контрольной группы. Плотное расположение миофибрилл (стрелки). Электронограмма, увеличение  $\times 12\ 000$

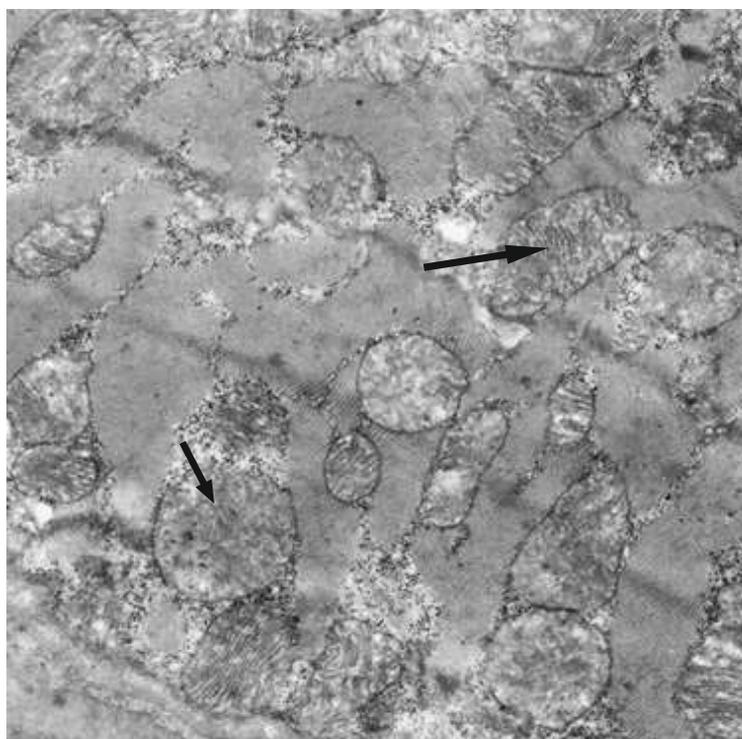


Рисунок – 24 Ультраструктура кардиомиоцитов контрольной группы. Митохондрии с большим содержанием крист (стрелки). Электронограмма,  $\times 12\ 000$

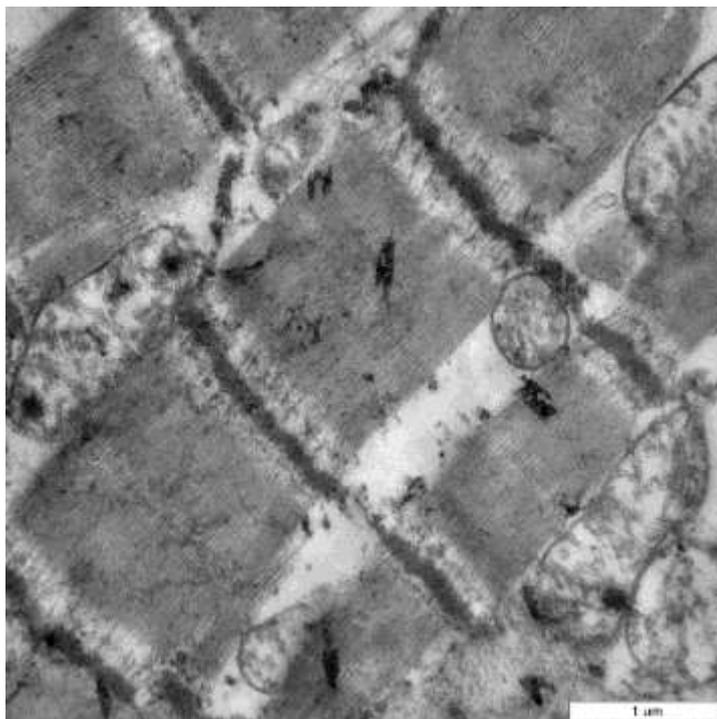


Рисунок 25 – Полиморфизм форм и размеров митохондрий кардиомиоцитов при ожоговом шоке. Электронограмма, увеличение  $\times 30\,000$

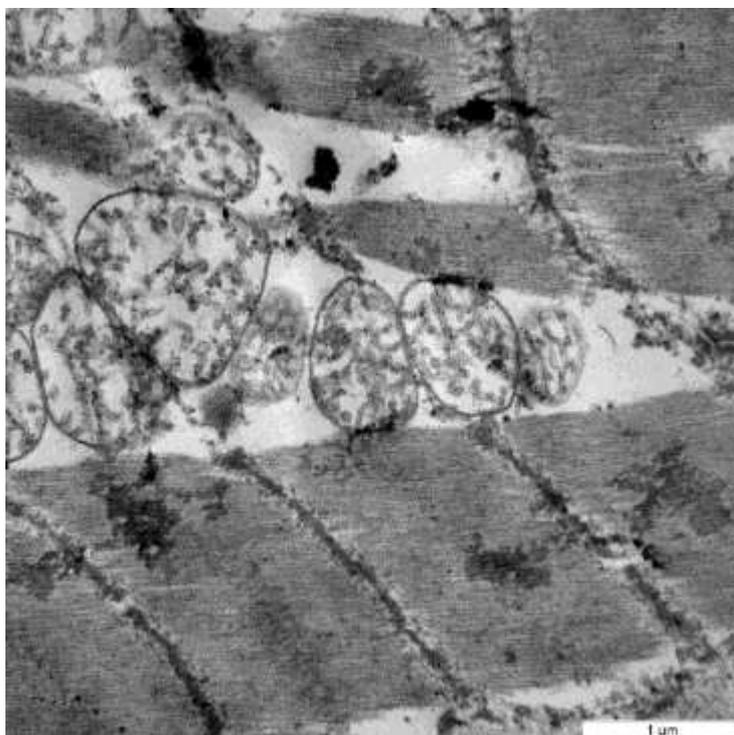


Рисунок 26 – Набухание митохондрий в кардиомиоците при ожоговом шоке. Электронограмма, увеличение  $\times 30\,000$

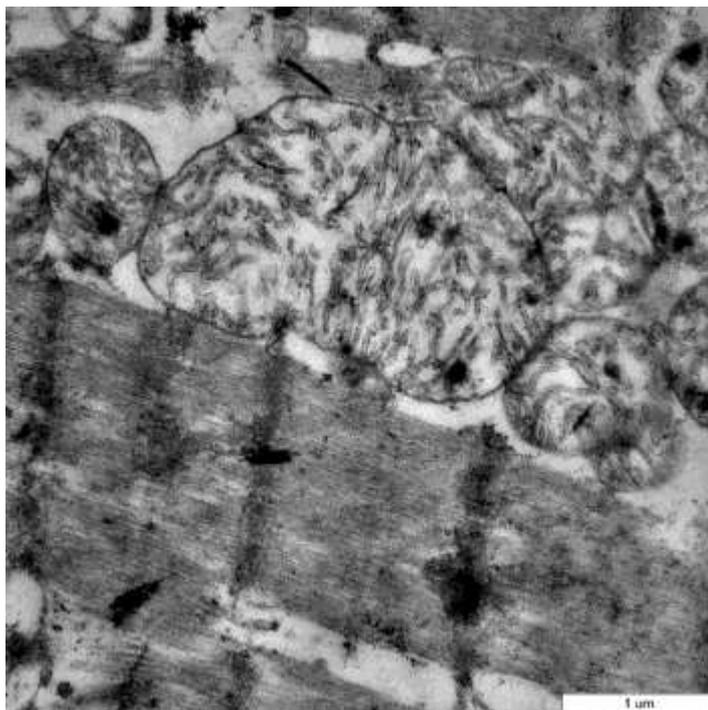


Рисунок 27 – Реорганизация крист, просветление матрикса в митохондриях кардиомиоцитов при ожоговом шоке. Электронограмма, увеличение  $\times 30\ 000$

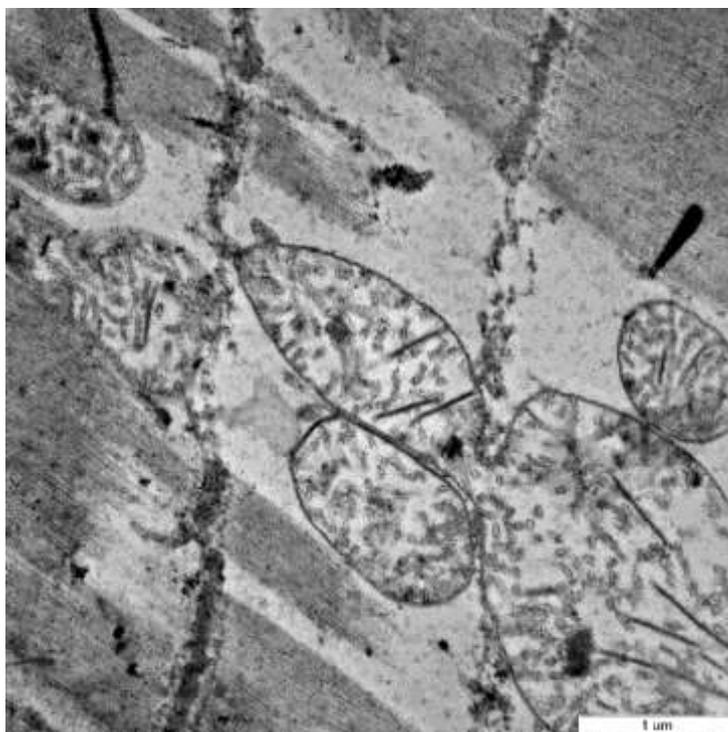


Рисунок 28 – Деструкция крист и набухание митохондрий в кардиомиоцитах при ожоговом шоке. Электронограмма, увеличение  $\times 30\ 000$

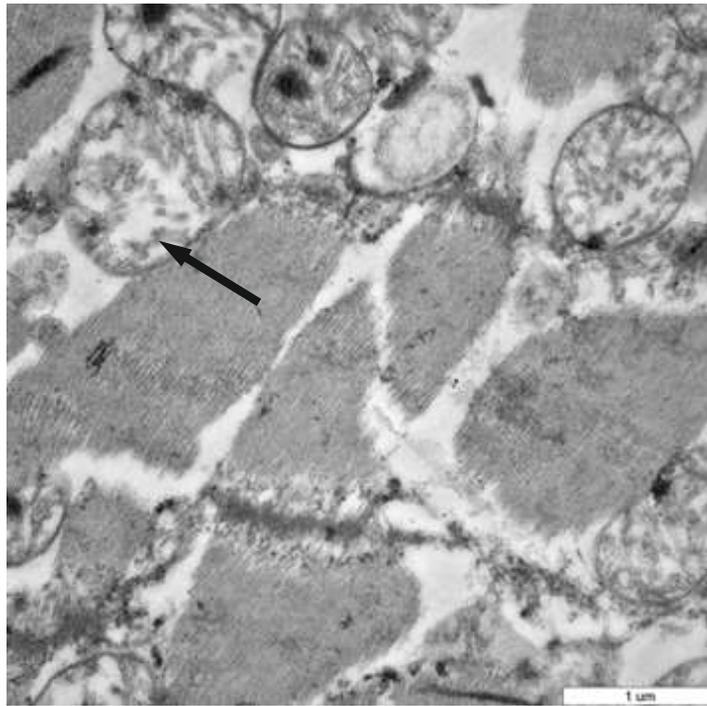


Рисунок 29 – Очаговая деструкция крист в митохондриях кардиомиоцитов при ожоговом шоке. Электронограмма, увеличение  $\times 30\,000$

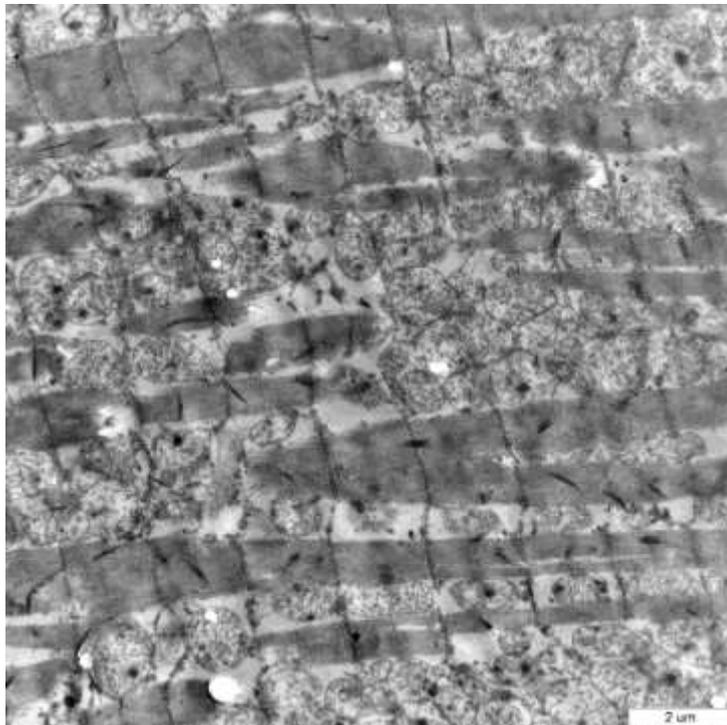


Рисунок 30 – Истончение миофибрилл кардиомиоцитов вблизи Z-линий при ожоговом шоке. Электронограмма, увеличение  $\times 10\,000$

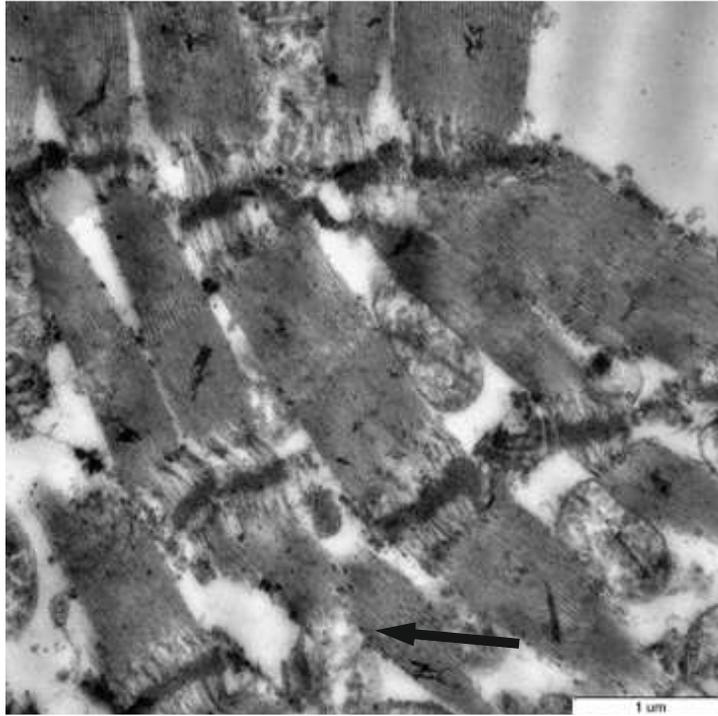


Рисунок 31 – Разволокнение миофибрилл (стрелка) кардиомиоцитов при ожоговом шоке. Электронограмма, увеличение  $\times 30\,000$

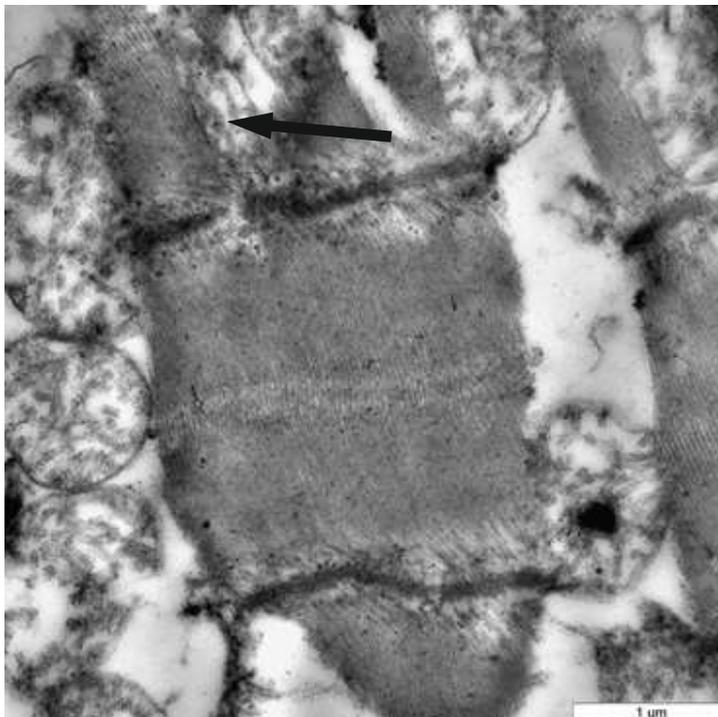


Рисунок 32 – Нарушение структуры миофибрилл (стрелка) кардиомиоцитов при ожоговом шоке. Электронограмма, увеличение  $\times 30\,000$

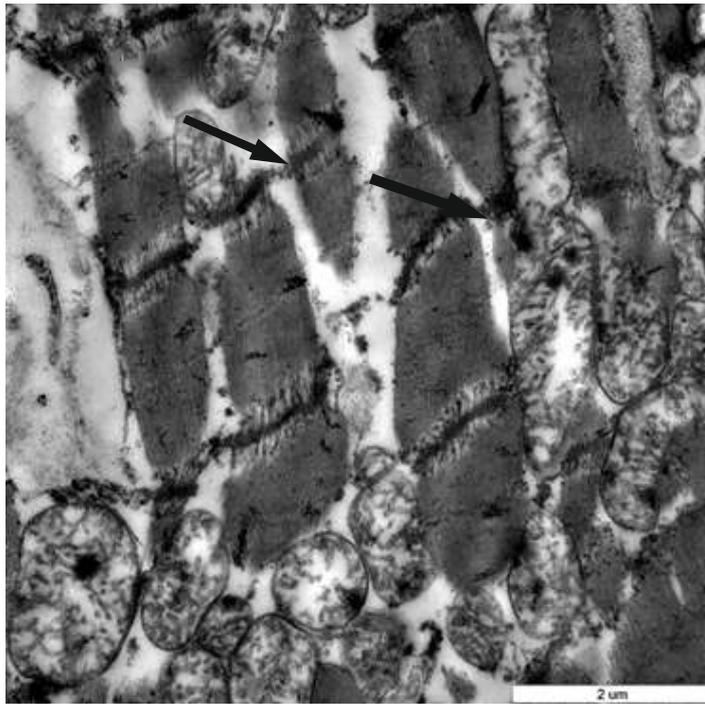


Рисунок 33 – Ультраструктура кардиомиоцита при ожоговом шоке. Возрастание межфибриллярных пространств (стрелки). Электронограмма, увеличение  $\times 20\ 000$

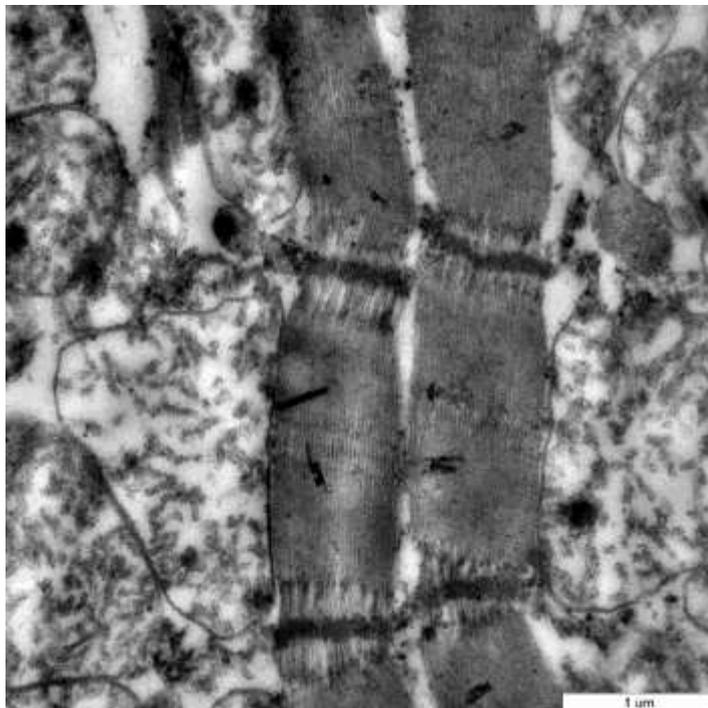


Рисунок 34 – Возрастание межфибриллярных пространств в кардиомиоцитах при ожоговом шоке. Электронограмма, увеличение  $\times 30\ 000$

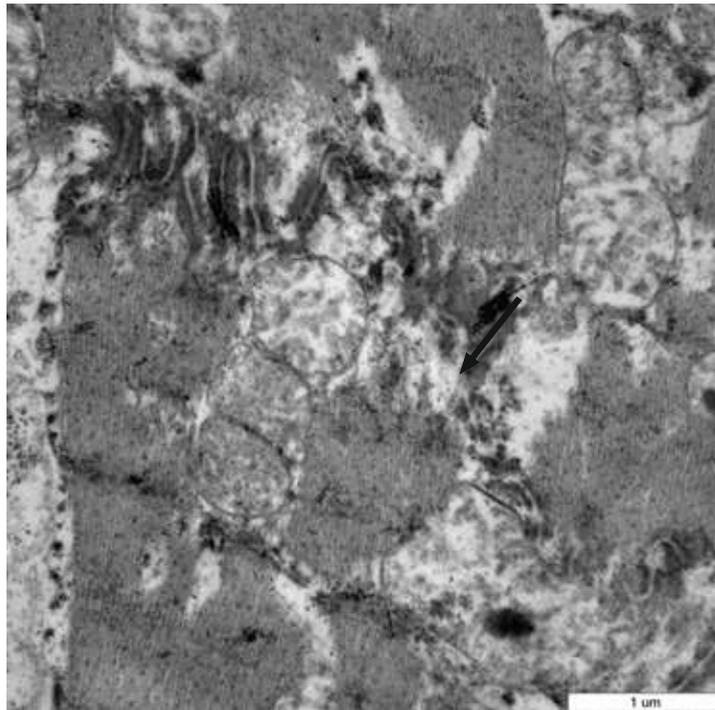


Рисунок 35 – Нарушение структуры вставочного диска (стрелка) в кардиомиоцитах при ожоговом шоке. Электронограмма, увеличение  $\times 30\ 000$

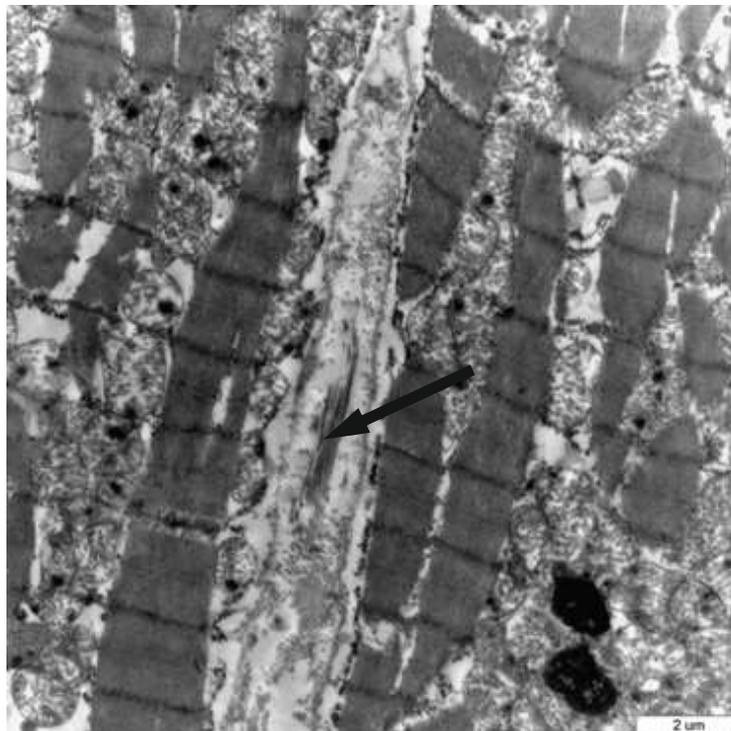


Рисунок 36 – Пучки колагеновых волокон между отдельными кардиомиоцитами при ожоговом шоке. Электронограмма, увеличение  $\times 10\ 000$

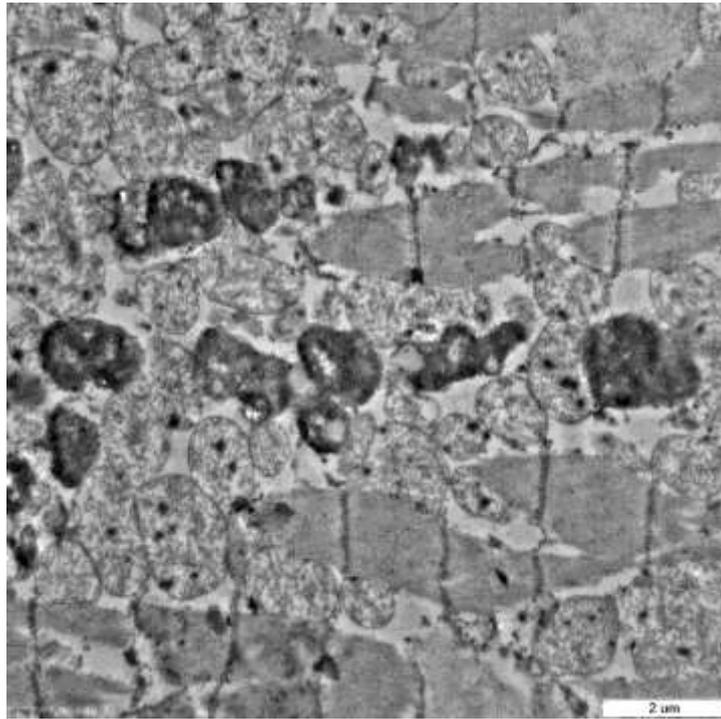


Рисунок 37 – Крупные вторичные лизосомы, наполненные липофусцином при ожоговом шоке. Электронограмма, увеличение  $\times 12\ 000$

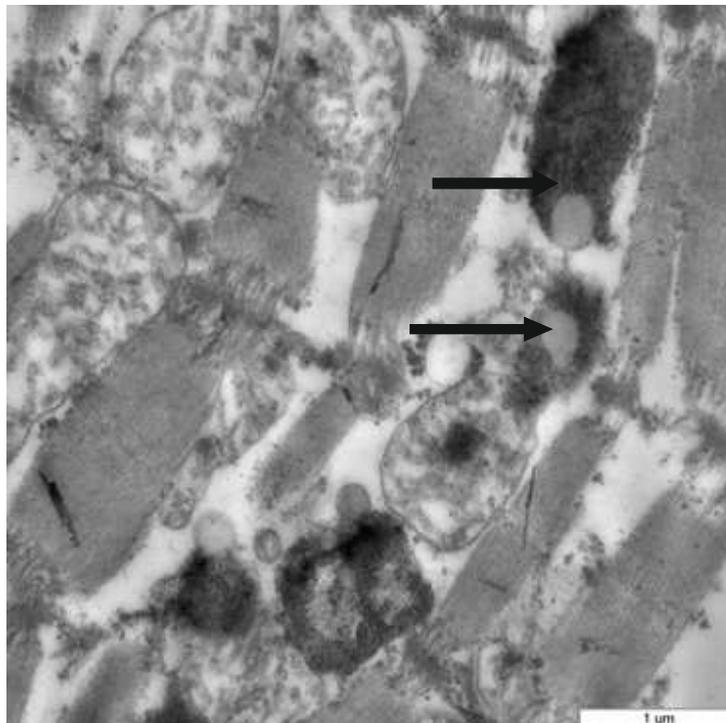


Рисунок 38 – Крупные лизосомы с липофусцином в межфибрилярном пространстве кардиомиоцита при ожоговом шоке. Электронограмма,  $\times 30\ 000$

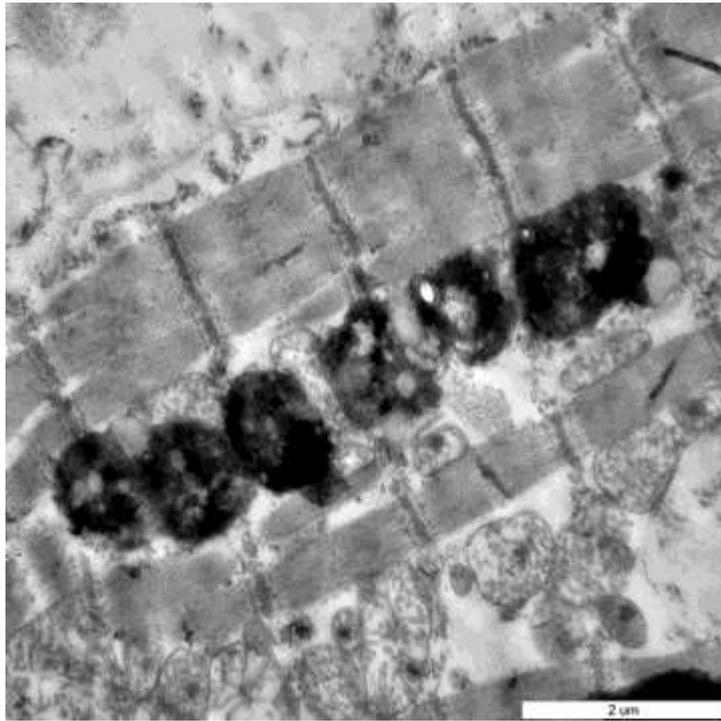


Рисунок 39 – Скопление лизосом в межфибрилярном пространстве кардиомиоцита при ожоговом шоке. Электронограмма, увеличение  $\times 20\ 000$

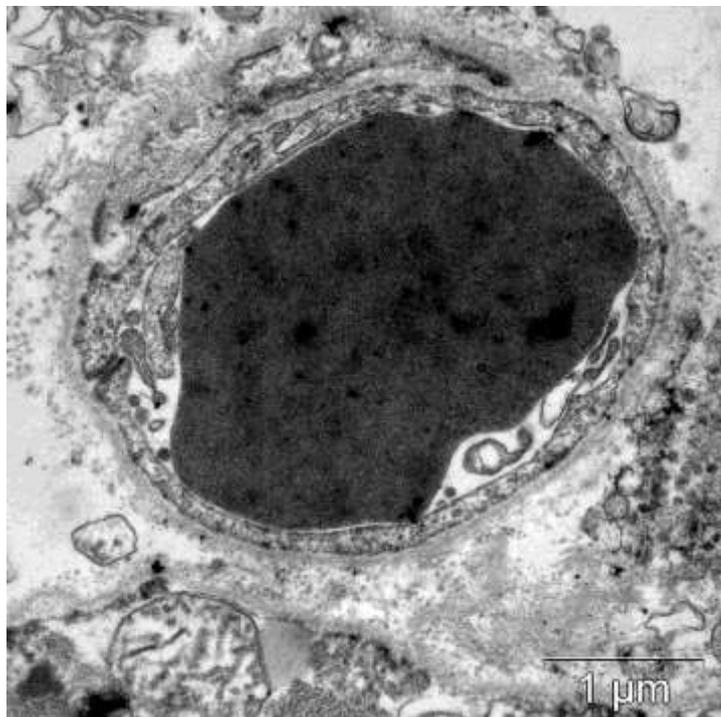


Рисунок 40 – Эритроцит в просвете кровеносного капилляра миокарда при ожоговом шоке. Электронограмма, увеличение  $\times 30\ 000$

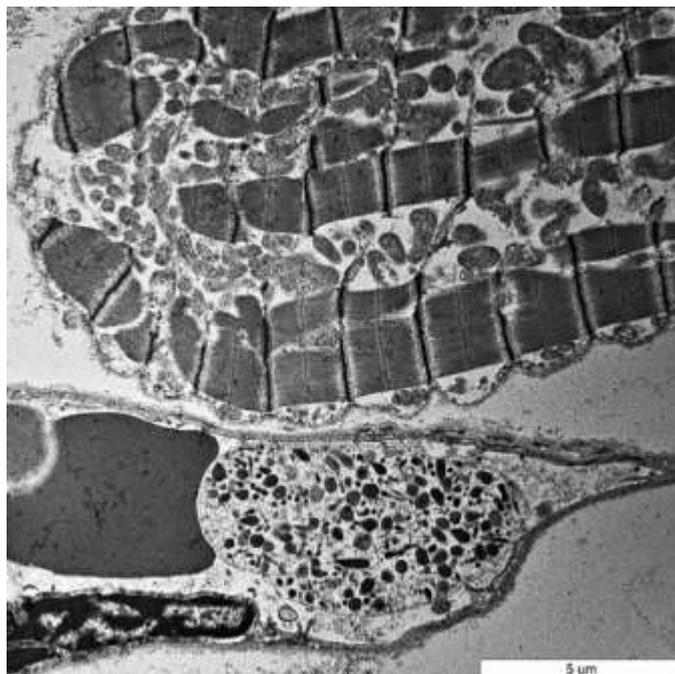


Рисунок 41 – Нейтрофил и эритроцит в просвете кровеносного капилляра миокарда при ожоговом шоке. Электронограмма, увеличение  $\times 8\ 000$

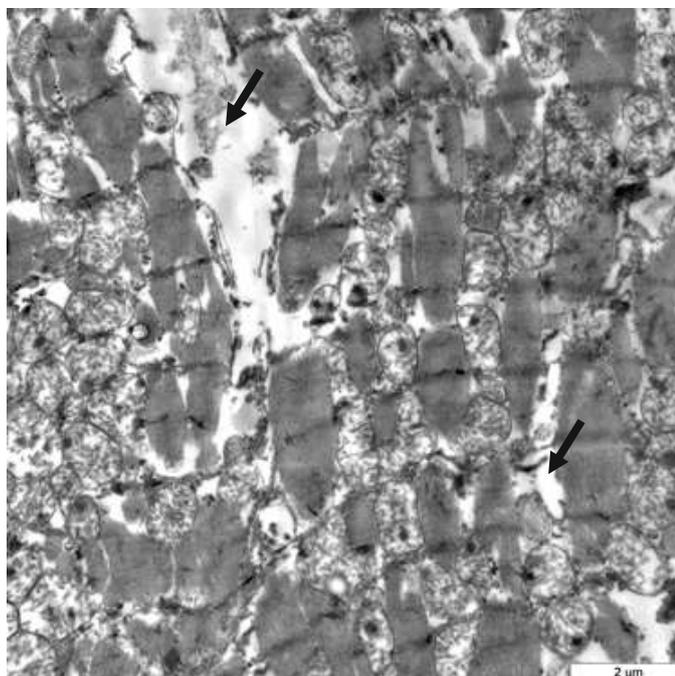


Рисунок 42 – Ультраструктура кардиомиоцита при ожоговом шоке. Возрастание объемной доли цитоплазмы за счет отека клетки (стрелки). Электронограмма, увеличение  $\times 12\ 000$

### 3.3.2 Анализ изменений морфологии митохондрий при ожоговом шоке

Особое внимание на данном этапе нашего исследования было уделено патоморфологии митохондрий, так как они играют важную роль в выполнении сердечной функции. Митохондрии поставляют аденозинтрифосфорную кислоту для поддержания непрерывных циклов сокращения и расслабления, участвуют в других важных процессах, включая окисление жирных кислот, генерацию активных форм кислорода, образование АТФ для синтеза основных клеточных компонентов, буферизацию кальция и инициирование сигналов клеточной смерти [234].

В результате морфометрического исследования всех митохондрий было выявлено, что в условиях ожогового шока они имели более вытянутую форму, о чем свидетельствовала тенденция к возрастанию величины соотношения диаметров митохондрий, при этом величина площади митохондрий имела тенденцию к уменьшению. Так, при ожоговом шоке на 13,5 % увеличилась величина соотношения диаметров митохондрий, а площадь митохондрий снизилась на 23,4 %. Концентрация крист всех митохондрий достоверно снижалась на 16 % (таблица 8).

Таблица 8 – Результаты морфометрии митохондрий при ожоговом шоке ( $M \pm m$ )

Параметры	Контроль	Ожоговый шок
Соотношение диаметров митохондрий, (D1/D2)	1,61 ± 0,49	1,86 ± 0,78
Концентрация крист митохондрий, (Vv), %	62,9 ± 2,05	53,86 ± 3,50*
Площадь митохондрий, мкм <sup>2</sup>	3,33 ± 1,14	2,55 ± 1,52
Примечания: 1. Vv – объемная плотность структур ( %); * – отличия от соответствующих значений в контроле ( $p \leq 0,001$ ). 2. Материал представлен как среднее (M) и стандартное отклонение (m).		

Согласно данным литературы [318] митохондрии в кардиомиоцитах подразделяются на три различных субпопуляции: интермиофибриллярные, субсарколеммальные и перинуклеарные. При этом деление на три митохондриальные субпопуляции обусловлено не только их локализацией, но и по разнице реализации функций окислительного потенциала, поглощения кальция и митохондриальной проницаемости.

Интермиофибриллярные митохондрии располагаются между миофибриллами и в основном обеспечивают энергию для сокращения миокарда. Они часто имеют прямоугольную форму и вытянуты между миофибриллами.

Субсарколеммальные митохондрии локализованы под плазматической мембраной и обеспечивают энергию для функции ионных каналов. Они имеют округлую форму и образуют кластеры, в которых они менее организованы, чем интермиофибриллярные митохондрии.

Перинуклеарные митохондрии располагаются рядом с ядром клетки и, в основном, обеспечивают энергию для транскрипции генов. Они меньше других субпопуляций митохондрий по площади, образуют кластеры вокруг ядра и проходят между миофибриллами, но не имеют типичной удлиненной морфологии интермиофибриллярных митохондрий [318].

Учитывая вышеизложенные данные, нам представилось целесообразным провести морфометрическое исследование митохондрий согласно общепринятым делениям митохондрий на субпопуляции. Провели детальное морфометрическое исследование митохондрий различной локализации – в околядерной зоне, межфибрилярных пространствах и локализованных по периферии кардиомиоцитов – в субсарколеммальной зоне (таблица 9).

Таблица 9 – Морфологическая характеристика субпопуляций митохондрий различной локализации в кардиомиоците ( $M \pm m$ )

Типы митохондрий	Группы	Соотношение диаметров митохондрий, (D1/D2)	Концентрация крист митохондрий, Vv %	Площадь митохондрий, $\mu\text{км}^2$
Интермиофибриллярные (n = 30)	Контроль	1,98 ± 0,35	63,0 ± 1,80	3,32 ± 0,77
	Ожоговый шок	2,33 ± 0,67	55,11 ± 4,01*	3,20 ± 1,62
Субсарколеммальные (n = 30)	Контроль	1,20 ± 0,21	63,5 ± 2,64	2,74 ± 0,82
	Ожоговый шок	1,25 ± 0,06	50,66 ± 0,57*	3,01 ± 0,34
Перинуклеарные (n = 30)	Контроль	1,12 ± 0,15	63,0 ± 1,41	2,65 ± 0,13
	Ожоговый шок	1,05 ± 0,07	52,5 ± 0,71*	1,64 ± 0,37*
Примечания:				
1. Vv – объемная плотность структур (%); * – отличия от соответствующих значений в контроле ( $p \leq 0,05$ ).				
2. Материал представлен как среднее (M) и стандартное отклонение (m).				

При трансмиссионной электронной микроскопии отдельных субпопуляций митохондрий при ожоговом шоке следует отметить, что наиболее мелкими и округлыми были перинуклеарные митохондрии, самыми вытянутыми и большими по площади – интермиофибриллярные митохондрии, средние размеры имели субсарколеммальные митохондрии (рисунок 43).

При проведении стереологического морфометрического анализа было выявлено, что в условиях ожогового шока площадь перинуклеарных митохондрий была достоверна на 38 % меньше, чем в контрольной группе, при этом на 17 % была снижена концентрация крист этой группы митохондрий. Субсарколеммальные митохондрии по размерам и форме достоверно не различались при ожоговом шоке с контролем, а концентрация крист митохондрий была меньше на 20 %. При ожоговом шоке форма интермиофибриллярных митохондрий визуально была более вытянутой, чем в контроле, площади

митохондрий достоверно не различались от сравниваемой группы, при этом концентрация крист митохондрий была снижена на 13 % (см. таблица 9).

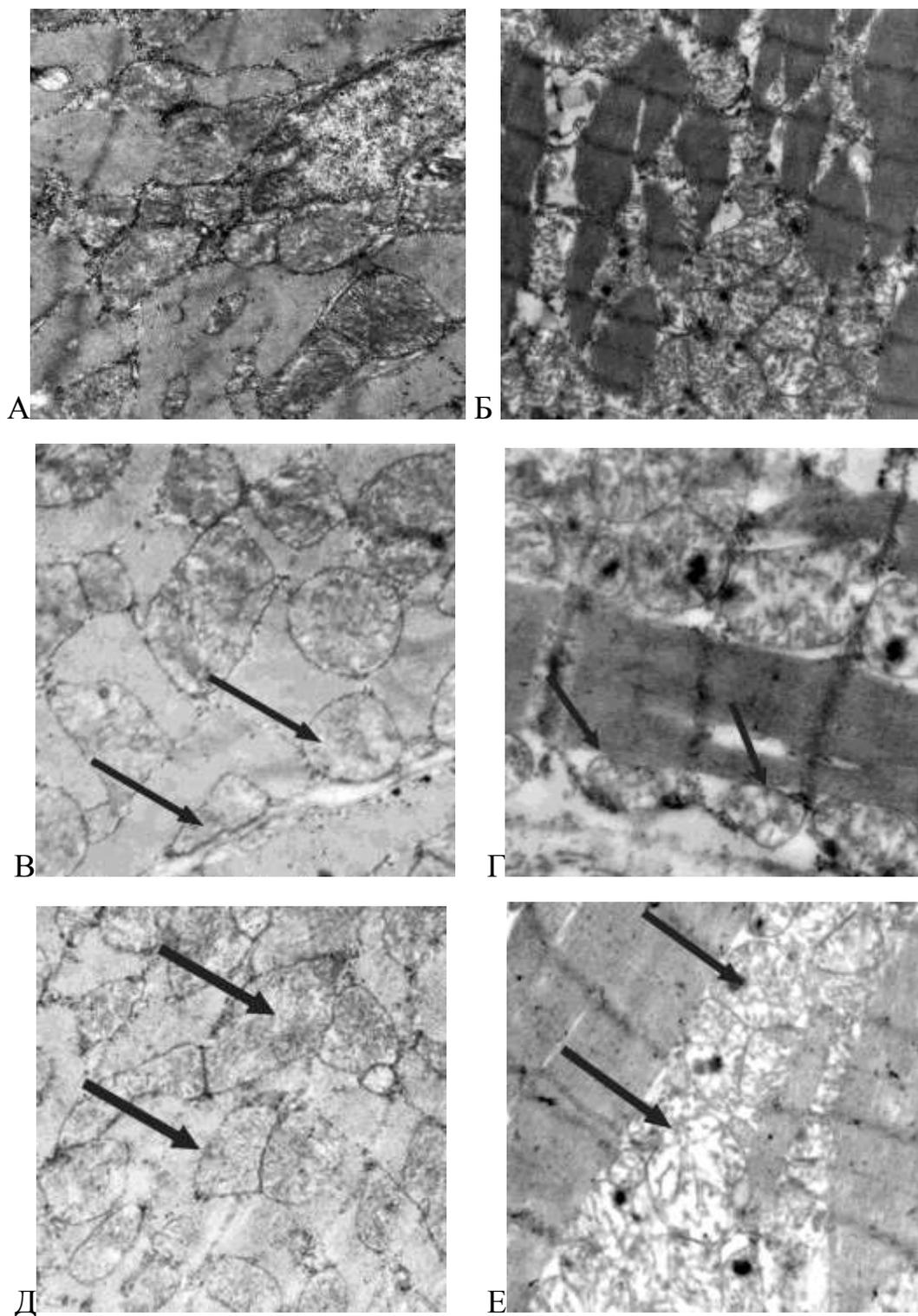


Рисунок 43 – Морфология субпопуляций митохондрий в кардиомиоцитах: в контрольной группе и при ожоговом шоке. Электронограмма, увеличение  $\times 12\ 000$

Перинуклеарные митохондрии (стрелки): в контрольной группе (А), при ожоговом шоке (Б). Субсарколеммальные митохондрий (стрелки): в контрольной группе (В), при ожоговом шоке (Г). Интермиофибриллярные митохондрии (стрелки): в контрольной группе (Д), при ожоговом шоке (Е).

Следует отметить, что при сравнительной ультраструктурной оценке кардиомиоцитов при ожоговом шоке обнаружены достоверные структурные изменения клеток миокарда деструктивного характера. В сравнении с контрольной группой значительно увеличивалась объемная плотность цитоплазмы (на 63 %) за счет отека клетки, при этом снижалась объемная плотность миофибриллярного аппарата (на 36 %). Достоверно значимых изменений в количественном соотношении миофибрилл в кардиомиоцитах при ожоговом шоке и в группе контроля с учетом погрешности обнаружено не было.

Обращал на себя внимание полиморфизм митохондрий, выраженный в набухании отдельных митохондрий с очаговой деструкцией крист при смерти от ожогового шока. В результате проведенного морфологического анализа митохондрий кардиомиоцитов были выделены 3 субпопуляции митохондрий – перинуклеарные, интермиофибриллярные и субсарколеммальные митохондрии, различающиеся по локализации, форме и размерам. При ожоговом шоке достоверно снижалась концентрация крист у всех субпопуляций митохондрий, а также площадь перинуклеарных митохондрий. Имела место тенденция к изменению формы митохондрий, что возможно было связано с набуханием органелл.

При ожоговом шоке также достоверно увеличивалась объемная плотность лизосом (87 %). В заключении можно сделать вывод, о том, что обнаруженные изменения, а именно, снижение объемной плотности и деструкция миофибрилл на фоне накопления лизосом и увеличения объемной плотности цитоплазмы свидетельствуют о возрастании процессов внутриклеточной деградации в кардиомиоцитах при ожоговом шоке, протекающих на фоне выраженного внутриклеточного отека.

Таким образом, оценка развивающихся при тяжелом ожоговом шоке ультраструктурных изменений кардиомиоцитов служит морфологическим обоснованием снижения сократительной способности левого желудочка.

### **3.4 Оценка экспрессии микроРНК в миокарде и плазме крови при летальных случаях от ожогового шока**

#### **3.4.1 Выбор микроРНК, ассоциированных с ожоговым шоком**

При проведении данного этапа работы нами были выбраны две группы микроРНК, экспрессия которых, учитывая патогенетические особенности развития кардиальной дисфункции, могла бы измениться при исследовании образцов миокарда и в плазме крови в первой стадии ожоговой болезни.

Первую группу составили микроРНК, ассоциированные с ожоговой болезнью. В литературе имеются данные, что при ожоговой болезни изменяется уровень экспрессии микроРНК – miR-200c, miR-378a. При этом ожоговый шок является первой стадией ожоговой болезни, поэтому представилось целесообразным провести исследование уровня экспрессии данных маркеров при проведении нашего исследования.

Учитывая патогенетические особенности развития ожогового шока, где наряду с интоксикацией и выраженной болевой импульсацией отмечается развитие выраженной гипоксии, обусловленной сгущением крови за счет массивной плазмопотери и нарушением микроциркуляции. С учетом изложенного, и, принимая во внимание данные литературы, было решено провести исследование изменения уровня микроРНК, ассоциированных с гипоксией: miR-155, miR-200b.

С учетом вышеизложенных данных, выбранные микроРНК сведены в таблице 10.

Таблица 10 – МикроРНК, выбранные для исследования при ожоговом шоке

МикроРНК, ассоциированные с ожоговой болезнью	МикроРНК, ассоциированные с гипоксией
miR-200c	miR-155
miR-378a	miR-200b

### 3.4.2 Оценка уровня экспрессии микроРНК в образцах миокарда левого желудочка при ожоговом шоке

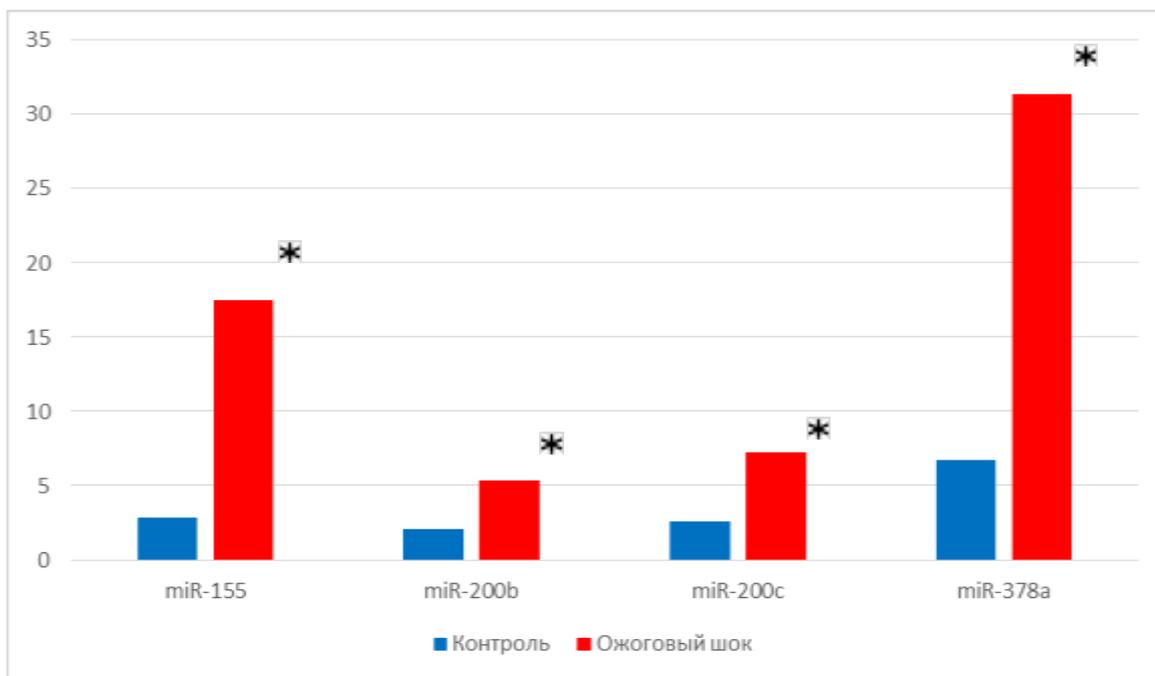
Оценка уровня микроРНК в миокарде исследуемой и контрольной группах оценивалась методом ОТ-ПЦР в режиме реального времени.

При выявлении изменений в миокарде левого желудочка микроРНК, ассоциированных с ожоговым шоком и гипоксией, было отмечено достоверное увеличение экспрессии miR-155 в 6,3 раза, miR-200b в 2,6 раз, miR-200c в 2,7 раза и уровня экспрессии miR-378a в 4,7 раз по сравнению с контрольной группой. Как следует из представленных данных, все выявленные изменения экспрессии miR-200b, miR-200c и miR-378a, miR-155 при ожоговом шоке являются статистически значимыми и достоверными (таблица 11).

Таблица 11 – Уровень экспрессии miR-155, miR-200b, miR-200c, miR-378a в миокарде контрольной группы и при ожоговом шоке

Группы	МикроРНК, медиана (М) и диапазон значений			
	miR -200b	miR -200c	miR -378a	miR -155
Контроль	М = 2,04 (0,15–4,20)	М = 2,56 (0,07–29,76)	М = 6,72 (0,01– 296,21)	М = 2,83 (0,01–266,92)
Ожоговый шок	М = 5,36* (0,46–40,52)	М = 7,21 * (0,01–171,05)	М = 31,41* (0,55–17110,52)	М = 17,51* (0,32–6527,16)
Примечание: * – отличия от соответствующих значений в контроле ( $p \leq 0,05$ ).				

При проведении оценки уровня экспрессии микроРНК, связанных с ожоговой болезнью и гипоксией, отмечается достоверное повышение уровня экспрессии miR-200b, miR-200c и miR-378a, miR-155 в миокарде при ожоговом шоке (рисунок 44).



Примечание: \* – отличия от соответствующих значений в контроле ( $p \leq 0,05$ ).

Рисунок 44 – Изменения экспрессии микроРНК в миокарде при ожоговом шоке и в группе контроля

### 3.4.3 Оценка уровня экспрессии микроРНК в образцах плазмы крови при ожоговом шоке

Оценка уровня микроРНК образцов плазмы крови при ожоговом шоке и в контрольной группе оценивалась методом ОТ-ПЦР в режиме реального времени.

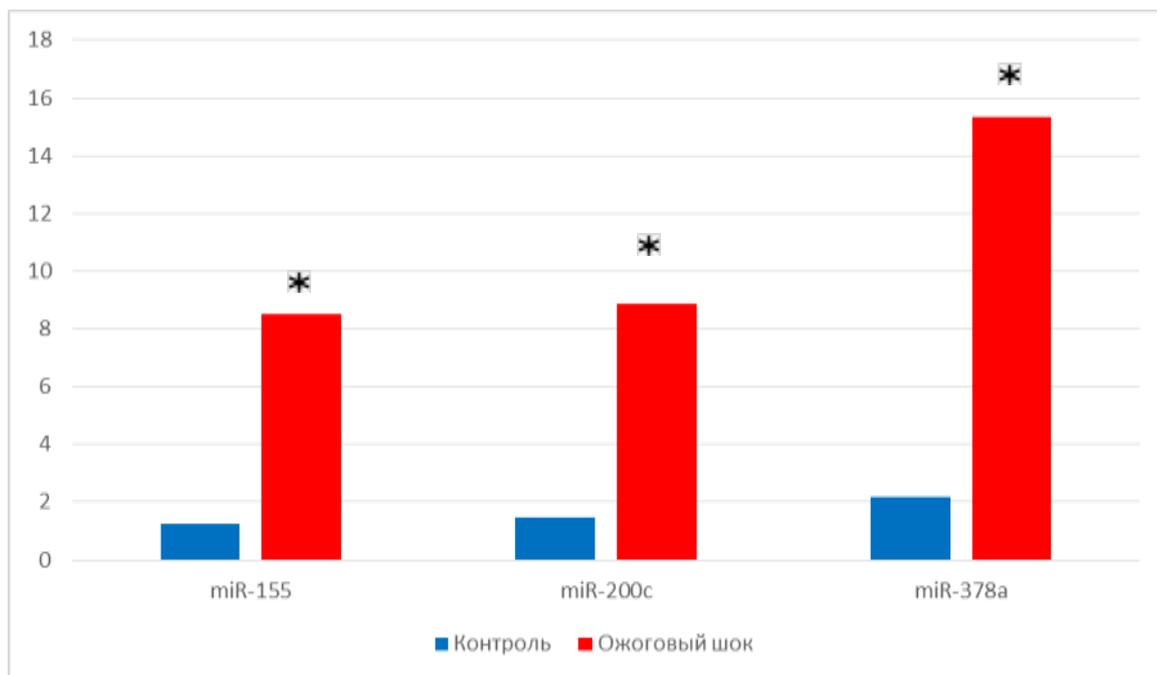
При оценке уровня экспрессии микроРНК, ассоциированных с ожоговой болезнью и гипоксией, достоверно изменялся уровень экспрессии miR-155, miR-200c и miR-378a. Уровень экспрессии miR-155 увеличивался в 6,7 раз по сравнению с контрольной группой, miR-200c в 6 раз, а уровень miR-378a

повышался в 7 раз. Также отмечалось повышение уровня экспрессии miR-200b в 2,5 раза (таблица 12).

Таблица 12 – Уровень экспрессии miR-155, miR-200b, miR-200c, miR-378a в плазме крови при ожоговом шоке

Группы	МикроРНК, медиана (М) и диапазон значений			
	miR-200b	miR-200c	miR-378a	miR-155
Контроль	М = 1,25 (0,85–2,74)	М = 1,47 (0,07–29,76)	М = 2,18 (0,67–7,85)	М = 1,24 (0,54–4,82)
Ожоговый шок	М = 3,12 (0,17–8,93)	М = 8,87* (0,95–24,98)	М = 15,33* (4,51–46,81)	М = 8,51* (2,94–12,59)
Примечание: * – отличия от соответствующих значений в контроле $p \leq 0,05$				

Таким образом, из двух представленных групп, выбранных для исследования микроРНК в образцах плазмы крови при ожоговом шоке, как и в образцах миокарда, достоверно изменялся уровень тех, что были связаны с ожоговой болезнью и гипоксией. Во всех наблюдениях выявленные изменения экспрессии микроРНК имели тенденцию к увеличению. Так было обнаружено достоверное повышение уровня miR-155, miR-200c и miR-378a в 7, 6 и 7 раз, соответственно (рисунок 45).



Примечание: \* – отличия от соответствующих значений в контроле ( $p \leq 0,05$ ).

Рисунок 45 – Изменение экспрессии микроРНК в плазме крови при ожоговом шоке

При сравнении маркеров микроРНК с достоверно значимыми изменениями в плазме крови и в образцах миокарда при ожоговом шоке, следует отметить общие, какими являются miR-155, miR -200c и miR-378a (таблица 13).

Таблица 13 – Соотношение экспрессии микроРНК в миокарде и плазме крови при ожоговом шоке

Маркер	Миокард	Плазма крови
<i>микроРНК-155</i>	17,51*	8,51*
<i>микроРНК-200b</i>	5,36*	3,12
<i>микроРНК-200c</i>	7,21*	8,87*
<i>микроРНК-378a</i>	31,41*	15,33*

Примечание: \* – отличия от соответствующих значений в контроле ( $p \leq 0,05$ ).

Таким образом, при проведении исследования в образцах миокарда были выявлены изменения экспрессии микроРНК, которые проявили высокую ассоциацию, связанную с ожоговым шоком. Это были miR-155, miR-200b, miR-200c, и miR-378a. При исследовании образцов плазмы крови у пациентов с ожоговым шоком достоверное изменение уровня экспрессии отмечалось у микроРНК – miR-155, miR-200c и miR-378a.

В связи с вышеизложенным, при проведении оценки уровня изменений экспрессии микроРНК следует ориентироваться на наборы микроРНК, которые могут быть более информативными при использовании их для диагностики ожогового шока по сравнению с исследованиями одиночных молекул.

Таким образом, уровень экспрессии miR-155, miR-200b, miR-200c и miR-378a может свидетельствовать об информативности в диагностических целях при развитии тяжелого ожогового шока, что, по нашему мнению, определенно связано с определенной их специфичностью.

На основании полученных данных можно высказаться о высокой корреляции значений экспрессии miR-155, miR-200b, miR-200c и miR-378a при посмертной диагностике ожогового шока в случаях исследования трупов лиц с ожоговой травмой. Выявление набора микро-РНК, таких, как miR-155, miR-200c и miR-378a, может быть информативным в случаях клинико-лабораторной диагностики у ожоговых больных с шоком.

### **3.5 Обсуждение результатов проведенного исследования**

На современном этапе для лечения больных с ожоговым шоком используют инновационные подходы ведения интенсивной терапии, включая применение PiCCO-мониторинга. Однако проблемы летальности при ожоговом шоке, по-прежнему, остаются в полной мере нерешенными [77].

Ожоговый шок представляет собой характерную типологическую реакцию организма в связи с термическим воздействием, сопровождающуюся гемодинамическими и микроциркуляторными расстройствами, дистрофическими

и некробиотическими изменениями во внутренних органах, а также развитием ДВС-синдрома [33; 121; 124; 159; 281]. Ожоговый шок, развивающийся при ожоговой болезни в результате получения распространенных глубоких термических ожогов, относят к одному из самых тяжелых видов шока. Это связано с тем, что тяжелая гиповолемия при ожоговом шоке усугубляется выраженной плазмопотерей и гемоконцентрацией – сгущением крови, а микроциркуляторные расстройства и интоксикация продуктами некротизированных тканей в совокупности способствуют быстрому снижению сократительной способности миокарда и летальному исходу [33; 71; 121; 122; 153; 159].

Несмотря на достаточное количество публикаций по изучению морфофункционального состояния мышцы сердца при ожоговой травме, большинство их выполнено клиницистами [77; 121; 124; 128; 132; 133; 153; 159]. Немногочисленные работы по морфологии миокарда при ожоговом шоке выполнены на экспериментальных животных, в том числе, с использованием изолированного сердца или культивированных клеток миокарда [17; 55; 243]. Полученные экспериментальные данные нельзя в полной мере экстраполировать для оценки закономерностей развивающихся морфофункциональных изменений миокарда, сопровождающихся снижением его сократительной способности при ожоговом шоке у человека.

Работа выполнялась на основе клинико-анатомического анализа летальных исходов как важнейшего подхода, используемого в повседневной патологоанатомической и судебно-медицинской практике [19; 58; 68].

В исследование были включены 62 наблюдения ожоговых больных, умерших от ожогового шока за период с 2015 по 2019 год. Летальный исход у ожоговых больных в результате ожогового шока был констатирован в сроки от нескольких часов до 3 суток. В 57 случаях в медицинских картах ожоговых больных были приведены данные использования PiCCO-мониторинга при корректировке проводимой интенсивной терапии.

Для изучения снижения сократительной способности миокарда при ожоговом шоке был проведен клинико-морфологический анализ летальных случаев при развитии шока у ожоговых больных, при котором проводили оценку данных медицинских карт и морфологических изменений, выявленных на аутопсии, при световой и поляризационной микроскопии миокарда, а также при иммуногистохимическом, молекулярно-биологическом исследовании мышцы сердца, и при оценке особенностей ультраструктуры кардиомиоцитов.

При анализе медицинских карт больных с ожоговым шоком высокую информативность имели данные PiCCO-мониторинга, которые позволяли в полной мере оценить изменения центральной гемодинамики и развивающейся сократительной недостаточности миокарда, согласно которым при ожоговом шоке отмечали снижение сердечного индекса, индекса ударного объема и глобальной фракции изгнания. Одновременно наблюдалось значительное повышение системного сосудистого сопротивления. Таким образом, сочетание выраженных гиповолемических расстройств и повышенного системного сосудистого сопротивления следует рассматривать как определяющие факторы, влияющие на снижение регионарного кровотока в сердце и сократительной способности миокарда. Повышение системного сосудистого сопротивления увеличивало нагрузку на миокард в период систолы и соответственно сопровождалось снижением его контрактильности. Полученные данные согласуются со сведениями, представленными в литературе [77; 121; 124; 153].

На следующем этапе работы, при оценке снижения сократительной способности миокарда в случаях ожогового шока при световой и поляризационной микроскопии, были выявлены патоморфологические изменения в виде острых очаговых повреждений миокарда – множественных контрактур, очагового глыбчатого распада и миоцитолизиса кардиомиоцитов. Выявленные изменения миокарда связаны с нарушениями энергообеспечения, утилизации энергии кардиомиоцитами и системы ионного транспорта, которые наблюдаются при острой гипоксии различного генеза или токсическом воздействии на миокард [9; 28; 34; 127; 130; 131; 174].

При иммуногистохимическом исследовании было отмечено снижение экспрессии белков-маркеров актина и десмина кардиомиоцитами. Выявленные изменения молекулярных характеристик кардиомиоцитов являются закономерными, учитывая характер патоморфологических изменений, представленных острыми очаговыми повреждениями. Установленный характер патоморфологии миокарда и изменения макромолекулярной структуры кардиомиоцитов связаны со снижением сократительной способности миокарда при ожоговом шоке. Механизмы, лежащие в основе снижения сократительной способности сердечной мышцы, во многом определяются свойствами сократительных белков саркомера, которые обеспечивают структурную и механическую целостность кардиомиоцита и при этом выдерживают продольную нагрузку в процессе сокращения [34; 198; 201; 204; 264].

В литературе имеются многочисленные данные, подтверждающие появление изменений макромолекулярной структуры кардиомиоцитов при дисфункции миокарда, обусловленных различной патологией сердца [28; 32].

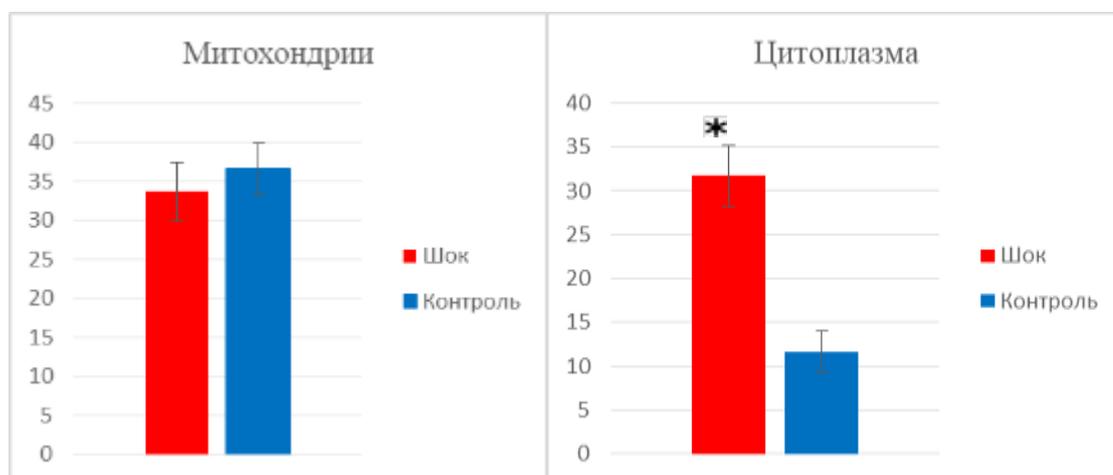
На следующем этапе исследования было установлено, что при ожоговом шоке изменяются показатели значений экспрессии ассоциации микроРНК miR-200с, miR-200b, miR-155 и miR-378a в мышце сердца и плазме крови. Учитывая, что микроРНК осуществляют контроль экспрессии генов на посттранскрипционном уровне, вызывая при этом деградацию мРНК-мишеней или нарушение трансляции, выявленное изменение значений микроРНК miR-200с, miR-200b, miR-155 и miR-378a связано с развитием ожогового шока, а сами микроРНК следует рассматривать, как ассоциированные с этим патологическим процессом.

Полученные данные находят подтверждение в большом количестве новых научных публикаций, в которых рассматривается участие нарушений регуляции со стороны микроРНК в патогенезе различных патологических процессов – при онкопатологии, заболеваниях органов системы кровообращения, гематологических заболеваниях и многих других [205; 163]. При этом важными являются данные о том, что микроРНК могут играть определенную

регулирующую роль при развитии патологического процесса, в том числе, супрессорную, например, при инактивирующих мутациях [76; 167; 187; 205; 276].

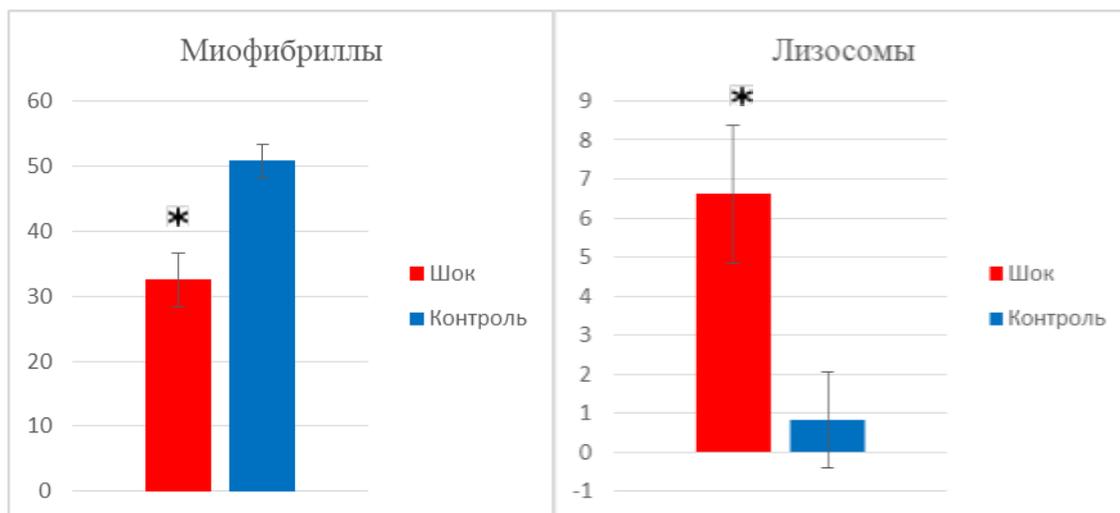
На следующем этапе выполнения работы при морфометрическом анализе было выявлено, что развитие ожогового шока сопровождается ультраструктурными деструктивными изменениями кардиомиоцитов в виде снижения объемной плотности миофибрилл и их деструкцией, повышением объемной плотности лизосом, развитием отека клеток с возрастанием межфибриллярных пространств (рисунок 46, 47).

Кроме того, при морфометрическом анализе общего числа митохондрий было выявлено уменьшение объемной плотности органелл в кардиомиоцитах левого желудочка в случаях ожогового шока в 1,1 раза по сравнению с контрольной группой. Объемная плотность участков цитоплазмы, не содержащая органеллы, при ожоговом шоке в сравнении с контрольной группой была в 2,7 раз больше, что закономерно приводило к снижению объемной плотности миофибрилл кардиомиоцита при ожоговом шоке в 1,6 раз.



Примечание: \* – достоверные межгрупповые различия средних величин соответствующих параметров ( $p < 0,05$ ).

Рисунок 46 – Изменение объемной плотности митохондрий и цитоплазмы при ожоговом шоке



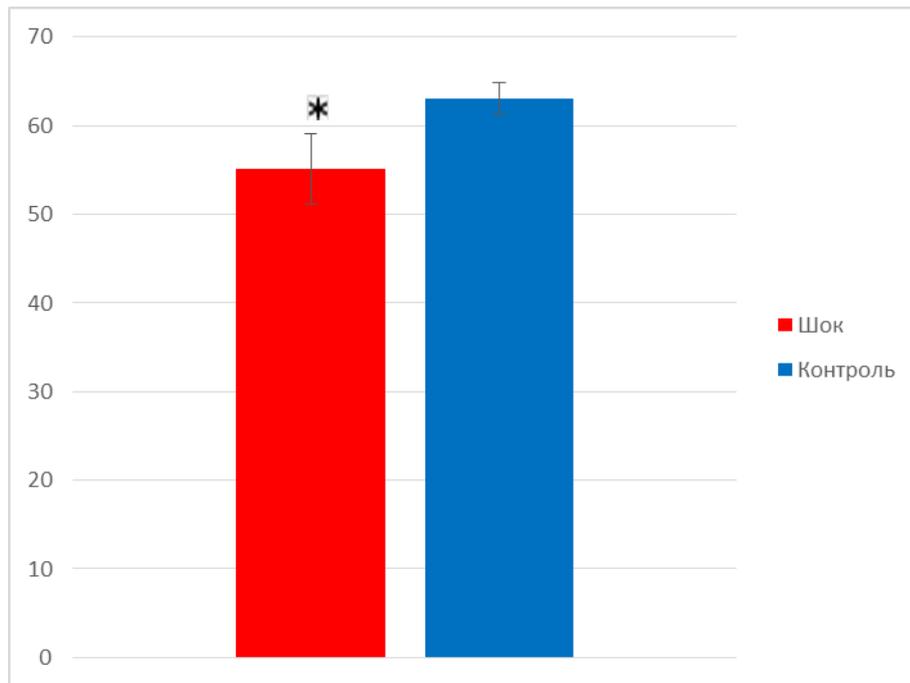
Примечание: \* – достоверные межгрупповые различия средних величин соответствующих параметров ( $p < 0,05$ ).

Рисунок 47 – Изменение объемной плотности миофибрилл и лизосом при ожоговом шоке

При ожоговом шоке значительно возросла объемная плотность лизосом в сравнении с контрольной группой – в 7,9 раз. По нашему мнению, это связано с выраженными морфо-функциональными изменениями миокарда левого желудочка при ожоговом шоке.

Наряду с описанными изменениями при морфометрическом анализе митохондрий, было выявлено увеличение соотношения диаметра митохондрий в 1,2 раза, а также – снижение площади митохондрий в 1,3 раза в сравнении с контрольной группой. Статистически достоверно изменялась концентрация крист митохондрий по отношению к группе контроля в 1,2 раза.

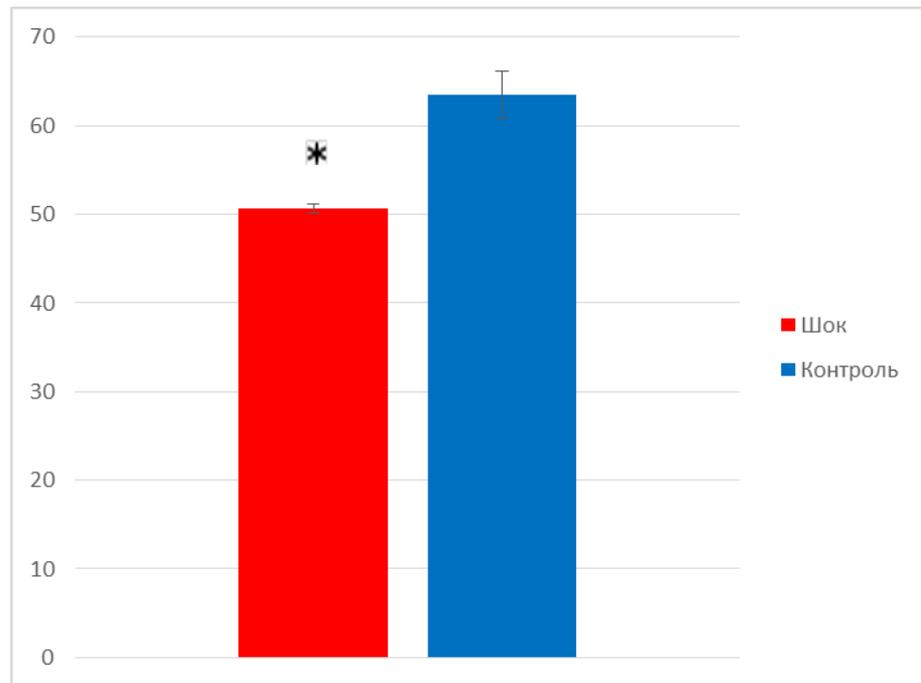
При проведении сравнительной морфометрии интермиофибрилярных митохондрий было выявлено увеличение соотношения диаметров этой группы митохондрий в 1,2 раза при ожоговом шоке по сравнению с контрольной группой, при этом площадь данной субпопуляции митохондрий не изменялась. Кроме того, было отмечено статистически достоверное снижение концентрации крист митохондрий в 1,1 раза при ожоговом шоке (рисунок 48).



Примечание: \* – достоверные межгрупповые различия средних величин соответствующих параметров ( $p < 0,05$ ).

Рисунок 48 – Изменение объемной плотности крист интермиофибриллярных митохондрий при ожоговом шоке

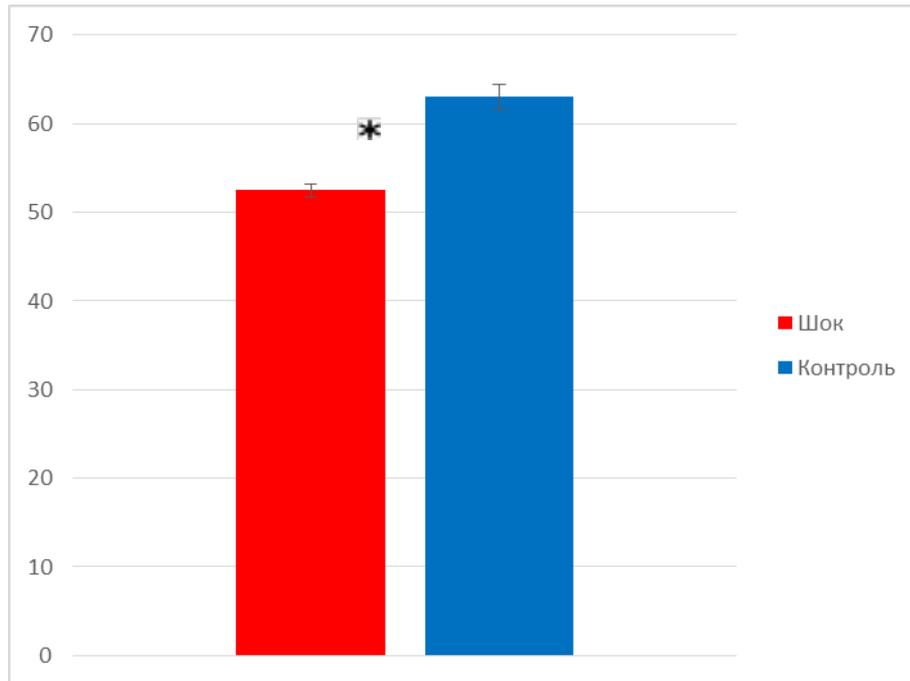
Соотношение диаметров субсарколеммальных митохондрий при ожоговом шоке и в группе контроля не изменялось, однако, отмечались снижение площади митохондрий в 1,1 раза и статистически достоверное снижение крист данной субпопуляции митохондрий в 1,3 раза при шоке по сравнению с контрольной группой (рисунок 49).



Примечание: \* – достоверные межгрупповые различия средних величин соответствующих параметров ( $p < 0,05$ ).

Рисунок 49 – Изменение объемной плотности крист субсарколеммальных митохондрий при ожоговом шоке

Перинуклеарные митохондрии при ожоговом шоке претерпевали большие изменения по сравнению с митохондриями другой локализации. Достоверно снижалась их площадь и концентрация крист по сравнению с группой контроля в 1,6 раз и 1,2 раза соответственно. Соотношение их диаметров достоверно не изменялось (рисунок 50).



Примечание: \* – достоверные межгрупповые различия средних величин соответствующих параметров ( $p < 0,05$ ).

Рисунок 50 – Изменение объемной плотности крист перинуклеарных митохондрий при ожоговом шоке

При проведении морфологического анализа впервые была дана сравнительная характеристика ультраструктурных изменений основных субпопуляций митохондрий кардиомиоцитов при ожоговом шоке, связанная с изменениями формы и снижением концентрации крист у всех органелл, которые были более выражены у перинуклеарных митохондрий и меньше проявляются у интермиофибриллярных митохондрий.

Было показано, что менее выраженные ультраструктурные изменения интермиофибриллярных митохондрий, в сравнении с субсарколеммальными и перинуклеарными, могут свидетельствовать о более выраженной толерантности этой субпопуляции митохондрий в ответ на альтерацию кардиомиоцитов при ожоговом шоке.

Актуальность изучения морфологии миокарда при ожоговом шоке определяется тем, что именно в острый период ожоговой болезни, когда начинает

формироваться синдром полиорганной недостаточности, и в первую очередь – сердечной, проявляются компенсаторные возможности организма, которые позволяют организму адаптироваться, что во многом определяет прогноз дальнейшего течения ожоговой болезни [69; 77].

Выявленные структурные изменения миокарда при ожоговом шоке могут быть информативными для лучшего понимания особенностей патогенеза ожоговой болезни и разработки кардиопротекции, что может позволить снизить летальность при этой тяжелой ургентной патологии.

## ВЫВОДЫ

1. Снижение сократительной способности миокарда у ожоговых больных с шоком связано с образованием острых очаговых повреждений (множественных контрактур, очагового глыбчатого распада и миоцитолизиса кардиомиоцитов), статистически значимым снижением экспрессии белков-маркеров кардиомиоцитами – актина (в 2,4 раза;  $p < 0,05$ ) и десмина (в 2 раза;  $p < 0,05$ ) и сопровождается уменьшением сердечного индекса, ударного объема, глобальной фракции изгнания сердца и увеличением индекса системного сосудистого сопротивления.

2. Структурная организация кардиомиоцитов при ожоговом шоке характеризуется уменьшением объемной плотности (на 36 %;  $p < 0,05$ ) и деструкцией миофибрилл, повышением объемной плотности лизосом (на 87 %;  $p < 0,05$ ), развитием отека клеток с увеличением межфибриллярных пространств и объемной плотности цитоплазмы (на 63 %;  $p < 0,05$ ), что лежит в основе снижения сократительной способности миокарда.

3. Ультраструктура кардиомиоцитов при ожоговом шоке характеризуется изменением форм митохондрий и снижением концентрации крист у всех субпопуляций митохондрий, которые менее выражены у интермиофибриллярных органелл (на 13 %;  $p < 0,05$ ) в сравнении с субсарколеммальными (на 20 %;  $p < 0,05$ ) и перинуклеарными (на 17 %;  $p < 0,05$ ), что может свидетельствовать о более выраженной толерантности этой субпопуляции митохондрий при альтерации кардиомиоцитов в случаях развития ожогового шока. Наиболее значимые изменения ультраструктурной организации митохондрий были выражены у перинуклеарной субпопуляции органелл, где помимо снижения концентрации крист, достоверно была снижена площадь митохондрий (на 38 %;  $p < 0,05$ ).

4. Изменения мышцы сердца у больных с ожоговым шоком сопровождаются статистически значимым увеличением содержания микроРНК miR-200c (в 2,7 раз;  $p < 0,05$ ), miR-200b (в 2,6 раз;  $p < 0,05$ ), miR-155 (в 6,3 раза;

$p < 0,05$ ) и miR-378a (в 4,7 раз;  $p < 0,05$ ) в миокарде с достоверным увеличением микроРНК miR-200c (в 6 раз;  $p < 0,05$ ), miR-155 (в 6,7 раза;  $p < 0,05$ ), и miR-378a (в 7 раз;  $p < 0,05$ ) в плазме крови.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Результаты выполненного комплексного морфологического исследования миокарда могут быть использованы в практической работе танатологических отделов и судебно-гистологических лабораторий территориальных бюро судебно-медицинской экспертизы при проведении аутопсий и микроскопических исследований миокарда в случаях ожогового шока, а также в судебно-биохимических лабораториях при исследовании образцов миокарда и плазмы крови для оценки тяжести ожогового шока.

2. Полученные данные о структурных изменениях миокарда при ожоговом шоке могут быть информативными для понимания особенностей патогенеза ожоговой болезни, для разработки кардиопротекции при лечении этой патологии и снижения летальности.

3. Полученные результаты о патоморфологических, иммуногистохимических изменениях миокарда и ультраструктуры кардиомиоцитов при ожоговом шоке могут быть использованы в учебном лекционном материале и на практических занятиях на кафедрах гистологии, патологической анатомии и судебной медицины медицинских ВУЗов РФ.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

АД	– артериальное давление
АТФ	– аденозинтрифосфорная кислота
ГФИ	– глобальная фракция изгнания
ИГХ	– иммуногистохимия
ИССС	– индекс системного сосудистого сопротивления
ИУО	– индекс ударного объема
кДНК	– комплементарная дезоксирибонуклеиновая кислота
КДО	– конечно-диастолический объем
КСО	– конечно-систолический объем
МОС	– минутный объем сердца
ОТ	– обратная транскрипция
ОЦК	– объем циркулирующей крови
ПЦР	– полимеразная цепная реакция
РНК	– рибонуклеиновая кислота
СИ	– систолический индекс
ЦВД	– центральное венозное давление
ЧСС	– частота сердечных сокращений
ЭКГ	– электрокардиография
PiССО	– пульсовой интегральный контур сердечного выброса
Vv	– объемная плотность структур

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Автандилов, Г. Г. Медицинская морфометрия. Руководство / Г. Г. Автандилов. – Москва : Медицина, 1990. – 384 с. – ISBN 5-225-00753-8.
2. Анализ летальности, основных прогностических факторов и осложнений среди пациентов с ожоговой травмой / Е. В. Жилинский, А. Ч. Часнойть, С. А. Алексеев, Г. В. Дорошенко // Медицинские новости. – 2014. – № 11. – С. 87–91.
3. Аронов, Д. М. Функциональные пробы в кардиологии / Д. М. Аронов, В. П. Лупанов. – Москва : МЕДпресс-информ. – 2007. – 328 с. – ISBN 5-98322-268-6.
4. Астамиров, М. К. Современная интенсивная терапия тяжёлой термической травмы у детей / М. К. Астамиров, А. У. Лекманов, С. Ф. Пилютик // Медицинский алфавит. Неотложная медицина. – 2011. – № 2. – С. 5–12.
5. Атясов, Н. И. Оперативное лечение последствий глубоких ожогов кожного покрова / Н. И. Атясов, В. Я. Семкин // Травматология и ортопедия России. – 1994. – № 4. – С. 60–63.
6. Базарбаев, Д. К. Ожоговый шок / Д. К. Базарбаев, Е. А. Пономарева // Аллея науки. – 2017. – Т. 2, № 15. – С. 318–321.
7. Баллюзек, М. Ф. Гормоны сердца в формировании сердечно-сосудистой системы / Т. Н. Гриненко, И. М. Кветной // Клиническая медицина. – 2005. – Т. 83, № 11. – С. 4–12.
8. Банержи, А. Медицинская статистика понятным языком: вводный курс / А. Банержи ; пер. с англ. под ред. В. П. Леонова. – Москва : Практическая медицина, 2007. – 287 с. – ISBN 978-5-98811-087-3.
9. Баротов, Ф. А. Морфологические критерии диагностики острого коронарного синдрома : специальность 14.03.02 «Патологическая анатомия» : дис. ... канд. мед. наук / Баротов Фариддун Абдулхакимович. – Санкт-Петербург, 2019. – 135 с.

10. Беленков, Ю. Н. Дисфункция левого желудочка у больных ИБС: современные методы диагностики, медикаментозной и немедикаментозной коррекции / Ю. Н. Беленков // Русский медицинский журнал. – 2000. – № 17. – С. 685–693.
11. Бронштейн, И. Н. Эллипс / И. Н. Бронштейн // Квант. – 1975. – № 1. – С. 2–8.
12. Быков, В. Л. Цитология и общая гистология (функциональная морфология клеток и тканей человека) / В. Л. Быков. – Санкт-Петербург : СОТИС, 2002. – 237 с. – ISBN 5-85503-080-6.
13. Взаимосвязь биохимических показателей окислительного стресса, эндогенной интоксикации и регуляции сосудистого тонуса у больных с ожоговой травмой / Е. В. Клычникова, Е. В. Тазина, С. В. Смирнов [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2015. – Т. 60, № 1. – С. 45–49.
14. Витрук, С. К. Пособие по функциональным методам исследования сердечно-сосудистой системы / С. К. Витрук. – Киев : Здоровья, 1990. – 224 с. – ISBN 5-311-00593-9.
15. Гайтон, А. К. Медицинская физиология / А. К. Гайтон, Д. Э. Холл ; под ред. В. И. Кобрин. – Москва : Логосфера, 2008. – С. 1113–1296. – ISBN 978-5-98657-013-6.
16. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц ; пер. с англ. – Москва : Практика, 1999. – 459 с. – ISBN 5-89816-009-4.
17. Гольдзон, М. А. Нарушение системной гемодинамики, сократимости и метаболизма миокарда при тяжелой термической травме в эксперименте и их коррекция / М. А. Гольдзон, В. Т. Долгих, А. О. Гирш // Общая реаниматология. – 2012. – № 3. – С. 14–17.
18. Гурин, А. М. Структурно-функциональные особенности сердечной мышечной ткани человека / А. М. Гурин // Современные наукоемкие технологии. – 2009. – № 11. – С. 28–40.

19. Давыдовский, И. В. Клинико-анатомические конференции, их место и значение в системе больничной работы / И. В. Давыдовский // Архив патологической анатомии и патологической физиологии. – 1935. – № 3. – С. 3–10.
20. Давыдовский, И. В. Травматическое истощение в свете учения о сепсисе и гнойно-резорбтивной лихорадке. – Москва : Медгиз, 1944. – 144 с.
21. Динамика эндогенной интоксикации у пациентов с обширными ожогами / С. Б. Матвеев, С. В. Смирнов, Е. В. Тазина [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2013. – № 2. – С. 10–12.
22. Дмитриев, И. В. Особенности патоморфологии шока / И. В. Дмитриев, А. Е. Доросевич, С. Ю. Абросимов // Вестник Смоленской гос. мед. акад. – 2021. – Т. 20, № 2. – С. 142–149.
23. Долгов, М. А. Взаимодействие эластического и гидродинамического компонентов в процессе сокращения и расслабления мышечного волокна / М. А. Долгов, А. В. Косарев // Вестник Оренбургского гос. ун-та. – 2007. – Т. 12. – С. 106–112.
24. Жмудь, А. В. Гемодинамический мониторинг в раннем периоде ожоговой болезни / А. В. Жмудь // Скорая медицинская помощь. – 2006. – № 3. – С. 53–54.
25. Жмудь, А. В. Использование интегральной реографии и импедансометрии тела для диагностики и мониторинга тяжести нарушений кровообращения и их коррекция в периоде ожогового шока у пострадавших с тяжелой термической травмой / А. В. Жмудь, И. В. Шлык, И. П. Николаева // Комбустиология. – 2004. – Прил. – С. 71–72.
26. Завьялов, А. И. Гипотеза о механизме наполнения кровью полостей сердца человека / А. И. Завьялов, Т. В. Завьялова // Научные открытия (сборник кратких описаний научных открытий). – Москва, 2002. – Вып. 1. – С. 55–56.
27. Завьялов, А. И. Кровообращение третьего круга / А. И. Завьялов, Д. А. Завьялов, А. А. Завьялов // Современные проблемы науки и образования. – 2009. – № 6, ч. 1. – С. 81–83.

28. Зайратьянц, О. В. Формулировка и сопоставление заключительного клинического и патологоанатомического диагнозов. Методические рекомендации / О. В. Зайратьянц, Л. В. Кактурский, Г. Г. Автандилов. – Москва, 2003. – 45 с.
29. Зербино, Д. Д. Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови / Д. Д. Зербино, Л. Л. Лукасевич. – Москва : Медицина, 1989. – 256 с.
30. Зильбер, А. П. Этюды респираторной медицины / А. П. Зильбер. – Москва : МЕД-Пресс-информ, 2007. – 792 с. – ISBN 5-98322-282-1.
31. Ильинская, Е. Г. Некоторые особенности экспертизы живых лиц при общем воздействии высокой температуры / Е. Г. Ильинская // Актуальные вопросы судебной медицины и экспертной практики – 2019 : материалы междунар. конгр. Тезисы // Судебная медицина. – 2019. – № S1. – С. 41–42.
32. Иммуногистохимическое исследование ушиба сердца / Ю. В. Збруева, Б. Н. Кульбицкий, С. С. Кабакова [и др.] // Судебно-медицинская экспертиза. – 2013. – № 1. – С. 54–55.
33. Инфузионная терапия ожогового шока – еще раз об известном / А. Н. Литовченко, А. А. Цогоев, Т. Г. Григорьева, Г. А. Олейник // Медицина неотложных состояний. – 2012. – Т. 4, № 43. – С. 9–13.
34. Исследование молекулярных механизмов актин-миозинового взаимодействия в сердечной мышце / Л. В. Никитина, Г. В. Копылова, Д. В. Щепкин [и др.] // Успехи биологической химии. – 2015. – Т. 55. – С. 255–288.
35. Каньшина, Н. Ф. Органопатология бактериального шока / Н. Ф. Каньшина // Архив патологии. – 1983. – № 12. – С. 2–27.
36. Карабаев, Б. Х. Особенности течения ожоговой болезни у обожженных старшей возрастной группы / Б. Х. Карабаев, А. Д. Фаязов // Вестник экстренной медицины. – 2011. – № 3. – С. 51–53.
37. Клячкин, Л. М. Ожоговая болезнь (Клиника, патогенез, патологическая анатомия и лечение) / Л. М. Клячкин, В. М. Пинчук. – Москва : Медицина. – 1969. – 479 с.

38. Коваленко, В. Н. Диастола сердца (физиология, изменения при патологических состояниях) / В. Н. Коваленко, Н. И. Яблчанский // Вестник Харьковского нац. ун-та им. В. Н. Каразина. Серия: Медицина. – 2003. – № 6. – С. 5–14.
39. Коваленко, О. Н. Современные возможности лечения ожогового шока / О. Н. Коваленко. – DOI: 10.30978/SU2019-1-84. – Текст : электронный // Хирургия Украины. – 2019. – Т. 1, № 69. – С. 84–90. – URL : <http://surgukraine.com.ua/article/view/SU2019-1-84f> (дата обращения : 05.10.2020).
40. Константинов, Б. А. Деформация миокарда и насосная функция сердца / Б. А. Константинов, В. А. Сандриков, Т. Ю. Кулагина. – Москва : Стром. – 2006. – 296 с. – ISBN: 5-900094-22-7.
41. Коронарные сосуды и гемомикроциркуляторное русло миокарда в норме и при ишемической болезни сердца / М. Р. Сапин, В. Е. Милюков, Е. Н. Долгов, Т. С. Жарикова // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2013. – Т. 12, № 1. – С. 5–10.
42. Кошиль, Ю. Е. Эффективность ранней инотропной поддержки при лечении ожогового шока / Ю. Е. Кошиль // Новые технологии в скорой и неотложной медицинской помощи : материалы науч.-практ. конф. (Москва, 21–22 апреля 2016 г.) / НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского ДЗМ. – Москва, 2016. – С. 28–29.
43. Краевский, Н. А. К патологической анатомии и патогенезу шоковых состояний / Н. А. Краевский // Хирургия. – 1944. – № 9. – С. 7.
44. Куприянов, В. В. Микроциркуляторное русло / В. В. Куприянов, Я. Л. Караганов, В. И. Козлов. – Москва : Медицина, 1975. – 216 с.
45. Лебединский, В. Ю. Биомеханический механизм диастолического кровенаполнения полости предсердий / В. Ю. Лебединский // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2011. – № 4–2. – С. 259–262.
46. Летальность при ожоговой болезни / У. Х. Аминов, Э. А. Хакимов, Ж. Ш. Карабаев [и др.] // Материалы 4-го съезда комбустиологов России (Москва, 13–16 окт. 2013 г.) // Вестник экстренной медицины. – 2013. – № 3. – С. 180–181.

47. Луценко, М. Т. Цитофизиология / М. Т. Луценко. – Новосибирск-Благовещенск, 2011. – 216 с. – ISBN 978-5-9900601-5-9.
48. Мавродий, В. М. Кардиология. Основные проблемы / В. М. Мавродий. – Донецк : Заславский А. Ю., 2009. – 100 с. – ISBN: 978-611-700109-3.
49. Мазуркевич, Г. С. Шок : Теория, клиника, организация противошоковой помощи / Г. С. Мазуркевич, С. Ф. Багненко. – Санкт-Петербург : Политехника, 2008. – 539 с. – ISBN 5-7325-0804-X.
50. Малов, Ю. С. О симметрии работы сердца человека / Ю. С. Малов, А. И. Марин // Вестник российской военно-медицинской академии. – 2016. – Т. 54, № 2. – С. 87–92.
51. Манак, Н. А. Руководство по кардиологии / Н. А. Манак, В. М. Альхимович, В. Н. Гайдук; сост. и ред. Н. А. Манак. – Минск : Беларусь, 2003. – 624 с. – ISBN 978-9-85010-065-8.
52. Мартусевич, А. К. Оценка уровня кардиореспираторной синхронизации при интоксикации организма / А. К. Мартусевич, С. П. Перетягин, Н. Э. Жукова // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2012. – № 43. – С. 89–92.
53. Матвеевко, А. В. Прогнозирование исхода термических ожогов / А. В. Матвеевко // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2009. – Т. 168, № 6. – С. 101–104.
54. Меерсон, Ф. З. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам / Ф. З. Меерсон, М. Г. Пшенникова. – Москва : Медицина. – 1988. – 252 с. – ISBN 5-225-00115-7.
55. Мейланова, Р. Д. Состояние гемомикроциркуляторного русла оболочек некоторых органов при ожоговом шоке в эксперименте / Р. Д. Мейланова, Ю. Л. Васильев // Современные направления развития медицины : сб. ст. 2-й Междунар. науч.-практ. конф. / под общ. ред. Я. А. Вавилина. – Москва, 2015. – С. 23–27.
56. Милюшкевич, Г. Ф. К вопросу об углеводном обмене у обожженных / Г. Ф. Милюшкевич // Новости медицины. – 1951. – № 24.

57. Михин, И. В. Ожоги и отморожения : учеб.-метод. пособие / И. В. Михин, Ю. В. Кухтенко. – Волгоград : ВолгГМУ, 2012. – 87 с.
58. Мишнев, О. Д. И. В. Давыдовский – создатель клинико-анатомического направления отечественной медицины (к 125-летию со дня рождения) / О. Д. Мишнев // Архив патологии. – 2013. – № 1. – С. 62–64.
59. Мияссарова, И. Ф. Ожоговая болезнь / И. Ф. Мияссарова, С. Н. Стяжкина // Научные исследования : ключевые проблемы III тысячелетия : сб. науч. тр. по материалам 21-й Междунар. науч.-практ. конф. – Москва, 2018. – С. 62–65.
60. Мороз, В. В. Шок / В. В. Мороз, И. Г. Бобринская // Фундаментальные проблемы реаниматологии. Избранные лекции / НИИ общ. реаниматологии РАМН. – Москва : РАМН, 2003. – Т. 3. – С. 271–282. – ISBN 5-8441-0078-6.
61. Морфофизиология тканей / В. В. Давыдов, М. М. Лапкин, В. О. Самойлов, В. А. Черешнев. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 112 с. – ISBN 978-5-9704-3362-1.
62. Непомнящих, Л. М. Морфогенез важнейших общепатологических процессов в сердце / Л. М. Непомнящих. – Новосибирск : Наука. Сиб. отделение. – 1991. – 352 с. – ISBN 5-02-029245-1.
63. Ожоги. Интенсивная терапия : учебное пособие / И. П. Назаров, В. А. Мацкевич, Ж. Н. Колегова [и др.]. – Ростов/н. Дону : Феникс, 2007. – 416 с. – ISBN 978-5-222-10712-6.
64. Ожоговая травма / С. В. Слесаренко, Г. П. Козинец, Е. Н. Клигуненко, А. Н. Прокопенко. – Днепропетровск, 2002. – 66 с.
65. Орлов, Р. С. Нормальная физиология / Р. С. Орлов. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 832 с. – ISBN 5-9704-0105-6.
66. Особенности изменения показателей центральной гемодинамики у пострадавших с ожоговой травмой на фоне отравления монооксидом углерода / Г. И. Постернак, А. С. Соколов, М. Е. Криворучко, А. С. Агзибегян // Медицина неотложных состояний. – 2016. – № 3. – С. 131–134.

67. Особенности клинической картины ожогового шока при отсрочке проведения лечебных мероприятий / Е. В. Зиновьев, Д. В. Костяков, Д. К. Якимов [и др.] // Известия Российской Военно-медицинской академии. – 2016. – Т. 35, № 4. – С. 25–29.

68. Паклина, О. В. Клинико-анатомический анализ летальных исходов на современном уровне / О. В. Паклина, Е. Ю. Хавкина, Э. В. Кравченко // Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация. – 2013. – № 4, вып. 21/1. – С. 106–113.

69. Парамонов, Б. А. Ожоги : рук. для врачей / Б. А. Парамонов, Я. О. Порембский, В. Г. Яблонский. – Санкт-Петербург : Спецлит, 2000. – 488 с. – ISBN 5-299-00029-4.

70. Патогенез, клиника, принципы лечения ожогового шока / А. А. Авазов, А. Х. Сатторов, Х. А. Жуманов [и др.] // Вестник науки и образования. – 2021. – № 3, ч. 2. – С. 99–102.

71. Патогенетические аспекты противошоковой терапии при тяжелой ожоговой травме / А. Д. Фаязов, У. Р. Камилов, Д. Б. Туляганов, У. Х. Абдуллаев // Медицинская помощь при травмах и неотложных состояниях в мирное и военное время. Новое в организации и технологиях : материалы 4-го Всерос. Конгр. с междунар. участием (Санкт-Петербург, 15–16 февраля 2019 г.) // Вестник экстренной медицины. – 2018. – Т. 11, № 4. – С. 231–232.

72. Пермяков, Н. К. Основы реанимационной патологии / Н. К. Пермяков. – Москва : Медицина, 1979. – 280 с.

73. Пермяков, Н. К. Патология реанимации и интенсивной терапии / Н. К. Пермяков. – Москва : Медицина, 1985. – 186 с.

74. 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. – ISBN 978-5-85247-559-6.

75. Пришляк, А. М. Информационный анализ особенностей структурной перестройки желудочков сердца при воздействии хлорида кадмия / А. М. Пришляк, М. С. Гнатюк, И. О. Стахурская // Таврический медико-биологический вестник. – 2013. – Т. 16, № 1–1. – С. 202–205.

76. Проблема гетерогенности опухоли и роль опухолевого микроокружения в диагностике и создании терапии меланомы / А. В. Комина, С. В. Цыренжапова, М. Б. Аксененко, Т. Г. Рукша // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. – 2017. – Т. 28, № 1–2. – С. 12–22.

77. Саматов, И. Ю. Оптимизация интенсивной терапии тяжелой ожоговой травмы в остром периоде : специальность 14.01.20. «Анестезиология и реаниматология» : дис. ... канд. мед. наук / Саматов Игорь Юрьевич. – Новосибирск, 2021. – 104 с.

78. Сапожникова, М. А. Морфология закрытой травмы груди и живота / М. А. Сапожникова. – Москва : Медицина, 1988. – 160 с. – ISBN 5-225-00209-9.

79. Серов, В. В. Морфологическая диагностика заболеваний печени / В. В. Серов, К. Лапиш. – Москва : Медицина, 1989. – 336 с.

80. Систолический и диастолический потоки в левом желудочке в норме и при ишемической болезни сердца / В. А. Сандриков, Т. Ю. Кулагина, А. М. Ятченко [и др.] // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2013. – № 2. – С. 18–27.

81. Современные возможности улучшения результатов лечения ожоговых ран / И. В. Владимиров, Д. В. Черданцев, Д. В. Владимиров, Т. П. Ванюхина // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 4. – С. 308.

82. Спиридонова, Т. Г. Гипергидратация у обожженных: современное состояние вопроса / Т. Г. Спиридонова, Е. А. Жиркова, И. Г. Борисов. – DOI: 10.23934/2223-9022-2018-7-4-341-348. – Текст : электронный // Неотложная медицинская помощь. – 2018. – № 4. – С. 341–348. – URL : <https://www.jnmp.ru/jour/article/view/535> (дата обращения : 07.10.2020).

83. Судаков, К. В. Физиология. Основы и функциональные системы. Курс лекций / К. В. Судаков. – Москва : Медицина, 2000. – С. 327–784. – ISBN 5-225-04548-0.

84. Тарасенко, С. В. Шок. Патогенез, диагностика, лечение / С. В. Тарасенко, Н. В. Дмитриева, С. А. Матвеева. – Рязань : РИО РГМУ, 2005. – 67 с.

85. Твердохлеб, И. В. Гетерогенность миокарда и ее развитие в нормальном кардиомиогенезе / И. В. Твердохлеб. – Днепропетровск : Пороги, 1996. – 224 с. – ISBN 966-525-055-8.
86. Тимофеев, И. В. Патология лечения. Руководство для врачей / И. В. Тимофеев. – Санкт-Петербург : Северо-Запад, 1999. – 656 с. – ISBN 5-7906-0094-8.
87. Ткаченко, Б. И. Нормальная физиология человека : учебник / Б. И. Ткаченко. – 2-е изд., испр. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 688 с. – ISBN 978-5-9704-2861-0.
88. Уиггерс, К. Д. Динамика кровообращения: Физиологические исследования / К. Д. Уиггерс; пер. с англ.; под ред. акад. Е. Б. Бабского. – Москва : Изд-во иностр. лит., 1957. – 134 с. – 136 с.
89. Уикли, Б. Электронная микроскопия для начинающих / Б. Уикли ; пер. с англ. – Москва : Мир, 1975. – 324 с.
90. Фаязов, А. Д. Современные взгляды на диагностику и лечение термоингаляционной травмы / А. Д. Фаязов, У. Р. Камилов, В. У. Убайдуллаева // Вестник экстренной медицины. – 2013. – № 1. – С. 90–94.
91. Федосов, М. И. Шок. Этиопатогенетическая классификация, клиническая диагностика и ключевые направления интенсивной терапии. Лекция. I часть / М. И. Федосов, А. В. Шпаченко // Таврический медико-биологический вестник. – 2018. – № 3. – С. 146–152.
92. Хэм, А. Гистология. В 5 т. / А. Хэм ; пер. с англ. ; под ред. Ю. И. Афанасьева, Ю. С. Ченцова. – Москва : Мир, 1982;1983.
93. Целлариус, Ю. Г. Очаговые повреждения и инфаркт миокарда. Световая, поляризационная и электронная микроскопия / Ю. Г. Целлариус, Л. А. Семенова, Л. М. Непомнящих. – Новосибирск : СО АМН СССР, 1980. – 72 с.
94. Цой, Т. И. Опыт противошоковой терапии при ожогах / Т. И. Цой // Медицина и экология. – 2012. – № 3.
95. Ченцов, Ю. С. Хондриом – совокупность митохондрий клетки / Ю. С. Ченцов // Соросовский образовательный журнал. – 1997. – № 12. – С. 10–16.

96. Черняк, М. Д. Психовегетативные особенности у больных с термической травмой / М. Д. Черняк, Н. В. Островский // Актуальные проблемы травматологии и ортопедии : материалы науч. конф. – Нижний Новгород, 2001. – Ч. 2. – С. 231–232.
97. Шахов, В. П. Стволовые клетки и кардиомиогенез в норме и патологии / В. П. Шахов, С. В. Попов. – Томск : STT, 2004. – 170 с. – ISBN 5-93629-171-5.
98. Щепин, В. О. Анализ смертности от внешних причин среди населения трудоспособного возраста на территории Российской Федерации. / В. О. Щепин, Е. В. Шишкин. – DOI: 10.32687/0869-866X-2019-27-3-222-226. – Текст : электронный // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2019. – Т. 27, № 3. – С. 222–226. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31251851/> (дата обращения : 06.10.2020).
99. Юров, А. Ю. Динамические компоненты взаимосвязи параметров преднагрузки сердца – венозного возврата и центрального венозного давления / А. Ю. Юров // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. – 2011. – Т. 97, № 1. – С. 47–56.
100. A computational study of the role of mitochondrial organization on cardiac bioenergetics / S. Ghosh, E. J. Crampin, E. Hanssen, V. Rajagopal. – DOI: 10.1109/EMBC.2017.8037413. – Text : electronic // Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc. – 2017. – P. 2696–2699. – URL : <https://ieeexplore.ieee.org/document/8037413> (date of access : 06.10.2020).
101. Activation of dsRNA-Dependent Protein Kinase R by miR-378 Sustains Metabolic Inflammation in Hepatic Insulin Resistance / H. Wang, Y. Song, Y. Wu [et al.]. – DOI: 10.2337/db20-0181. – Text : electronic // Diabetes. – 2021. – Vol. 70, N 3. – P. 710–719. – URL : <https://diabetes.diabetesjournals.org/content/70/3/710> (date of access : 08.07.2021).
102. Activation of stress-responsive pathways by the sympathetic nervous system in burn trauma / C. Ballard-Croft, D. L. Maass, P. Sikes [et al.]. – DOI: 10.1097/00024382-200207000-00008. – Text : electronic // Shock. – 2002. –

Vol. 18, N 1. – P. 38–45. – URL : [https://journals.lww.com/shockjournal/Fulltext/2002/07000/Activation\\_of\\_Stress\\_Responsive\\_Pathways\\_by\\_the.8.aspx](https://journals.lww.com/shockjournal/Fulltext/2002/07000/Activation_of_Stress_Responsive_Pathways_by_the.8.aspx) (date of access : 06.10.2020).

103. Acute respiratory distress in adults / D. G. Ashbaugh, D. B. Bigelow, T. L. Petty, B. E. Levine // *Lancet*. – 1967. – Vol. 2, N 7511. – P. 319–323.

104. Ahrns, K. S. Trends in burn resuscitation: shifting the focus from fluids to adequate endpoint monitoring, edema control, and adjuvant therapies / K. S. Ahrns. – DOI: 10.1016/j.ccell.2003.09.007. – Text : electronic // *Crit. Care Nurs. Clin. North Am.* – 2004. – Vol. 16, N 1. – P. 75–98. – URL : <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0899588503000558?via%3Dihub> (date of access : 06.10.2020).

105. Aljakna, A. Molecular tissue changes in early myocardial ischemia: from pathophysiology to the identification of new diagnostic markers / A. Aljakna, T. Fracasso, S. Sabatasso. – DOI: 10.1007/s00414-017-1750-z. – Text : electronic // *Int. J. Legal Med.* – 2018. – Vol. 132, N 2. – P. 425–438. – URL : <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00414-017-1750-z> (date of access : 04.02.2021).

106. Analyses of Mitochondrial Calcium Influx in Isolated Mitochondria and Cultured Cells / J. T. Maxwell, C. H. Tsai, T. A. Mohiuddin, J. Q. Kwong. – DOI: 10.3791/57225. – Text : electronic // *J. Vis. Exp.* – 2018. – Vol. 134. – P. 57225. – URL : <https://www.jove.com/t/57225/analyses-mitochondrial-calcium-influx-isolated-mitochondria-cultured> (date of access : 06.10.2020).

107. Analysis of factors associated with mortality in major burn patients / C. E. Göldoğan, M. Kendirci, E. Gündoğdu, A. Ç. Yastı [et al.]. – DOI: 10.5578/turkjsurg.4065. – Text : electronic // *Turk. J. Surg.* – 2018. – Vol. 35, N 3. – P. 155–164. – URL : <https://DOI.org/10.5578/turkjsurg.4065> (date of access : 04.12.2020).

108. Apoptosis in cardiac myocytes during the early stage after severe burn / J. Zhang, X. Ying, W. Y. Liang [et al.]. – DOI: 10.1097/TA.0b013e31817cf732. – Text : electronic // *J. Trauma.* – 2008. – Vol. 65, N 2. – P. 401–408. – URL :

[https://journals.lww.com/jtrauma/Abstract/2008/08000/Apoptosis\\_in\\_Cardiac\\_Myocytes\\_During\\_the\\_Early.22.aspx](https://journals.lww.com/jtrauma/Abstract/2008/08000/Apoptosis_in_Cardiac_Myocytes_During_the_Early.22.aspx) (date of access : 04.11.2020).

109. Ayswarya, A. Sensitivity of Interfibrillar and Subsarcolemmal Mitochondria to Cobalt Chloride-induced Oxidative Stress and Hydrogen Sulfide Treatment / A. Ayswarya, G. A. Kurian. – DOI: 10.4103/0250-474x.180258. – Text : electronic // Indian J. Pharm. Sci. – 2016. – Vol. 78, N 1. – P. 151–158. – URL : <https://www.ijpsonline.com/archive.html> (date of access : 04.12.2020).

110. Bakeeva, L. E. Mezhitokhondrial'nye kontakty kardiomiotsitov [Intermitochondrial contacts of cardiomyocytes] / L. E. Bakeeva, IuS. Chentsov, V. P. Skulachev // Tsitologiya. – 1982. – Vol. 24, N 2. – P. 161–166.

111. Bakowitz, M. Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome in the injured patient / M. Bakowitz. – DOI: 10.1186/1757-7241-20-54. – Text : electronic // Scand. J. Trauma Resusc. Emerg. Med. – 2012. – Vol. 20. – P. 54. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27168694/>. – (date of access : 04.11.2020).

112. Bartel, D. P. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions / D. P. Bartel. – DOI: 10.1016/j.cell.2009.01.002. – Text : electronic // Cell. – 2009. – Vol. 136, N 2. – P. 215–33. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19167326/> (date of access : 04.12.2020).

113. Bartos, D. C. Ion Channels in the Heart / D. C. Bartos, E. Grandi, C. M. Ripplinger. – DOI: 10.1002/cphy.c140069. – Text : electronic // Compr. Physiol. – 2015. – Vol. 5, N 3. – P. 1423–1464. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26140724/> (date of access : 05.02.2020).

114. Belba, M. Acute renal failure in severe burns. Conclusions after analyses of deaths during 1998 / M. Belba, G. Belba // Ann. Burns Fire Dis. – 2000. – Vol. 13, N 2.

115. Berlin, D. A. Starling curves and central venous pressure / D. A. Berlin, J. Bakker. – DOI: 10.1186/s13054-015-0776-1. – Text : electronic // Crit. Care. – 2015. – Vol. 19, N 1. – P. 55. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25880040/> (date of access : 04.12.2020).

116. Bers, D. M. Calcium cycling and signaling in cardiac myocytes / D. M. Bers. – DOI: 10.1146/annurev.physiol.70.113006.100455. – Text : electronic //

Annu. Rev. Physiol. – 2008. – Vol. 70. – P. 23–49. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17988210/> (date of access : 04.12.2020).

117. Beurton, A. Transpulmonarythermodilution techniques in the haemodynamically unstable patient / A. Beurton, J. L. Teboul, X. Monnet. – DOI: 10.1097/MCC.0000000000000608. – Text : electronic // Curr. Opin. Crit. Care. – 2019. – Vol. 25, N 3. – P. 273–279. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30883386/> (date of access : 05.10.2020).

118. Birkedal, R. Three-dimensional mitochondrial arrangement in ventricular myocytes: from chaos to order / R. Birkedal, H. A. Shiels, M. Vendelin. – DOI: 10.1152/ajpcell.00236.2006. – Text : electronic // Am. J. Physiol. Cell Physiol. – 2006. – Vol. 291, N 6. – P. 1148–1158. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16822946/> (date of access : 04.10.2020).

119. Brandwonddiepte bepalen met laser-Doppler-imaging [Determining depth of burns using laser Doppler imaging] / C. M. Legemate, M. J. Hop, M. K. Nieuwenhuis [et al.]. // Ned. Tijdschr. Geneeskd. – 2018. – Vol. 162. – P. 2374

120. Buchwalow, I. Immunohistochemistry. Basics and methods / I. Buchwalow, W. Bocker. – Heidelberg : Springer, 2010. – 153 c. – ISBN 978-3-642-42502-8.

121. Burn injury / M. G. Jeschke, M. E. van Baar, M. A. Choudhry [et al.]. – DOI: 10.1038/s41572-020-0145-5. – Text : electronic // Nat. Rev. Dis. Primers. – 2020. – Vol. 6, N 1. – P. 11. – URL : <https://www.nature.com/articles/s41572-020-0145-5> (date of access : 07.10.2021).

122. Burn patient characteristics and outcomes following resuscitation with albumin / A. Cochran, S. Morris, L. Edelman, J. R. Saffle. – DOI: 10.1016/j.burns.2006.10.005. – Text : electronic // Burns. – 2007. – Vol. 33. – P. 25–30. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17223485/> (date of access : 05.02.2020).

123. Burn-induced reductions in mitochondrial abundance and efficiency are more pronounced with small volumes of colloids in swine / T. Chao, B. I. Gomez, T. C. Heard [et al.]. // Am. J. Physiol. Cell Physiol. – 2019. – Vol. 317. – P. 1229–1238.

124. Cancio, L. C. Protocolized Resuscitation of Burn Patients / L. C. Cancio, J. Salinas, G. C. Kramer. – DOI: 10.1016/j.ccc.2016.06.008. – Text : electronic // Crit. Care Clin. – 2016. – Vol. 32, N 4. – P. 599–610. – URL : [https://www.criticalcare.theclinics.com/article/S0749-0704\(16\)30060-4/fulltext](https://www.criticalcare.theclinics.com/article/S0749-0704(16)30060-4/fulltext) (date of access : 06.02.2020).

125. Cancio, L. Predicting increased fluid requirements during the resuscitation of thermally injured patients / L. Cancio, S. Chavez, M. Alvarado-Ortega. — DOI: 10.1097/01.TA.0000075341.43956.E4. – Text : electronic // J. Trauma. – 2004. – Vol. 56. – P. 404–414. – URL : [https://journals.lww.com/jtrauma/Abstract/2004/02000/Predicting\\_Increased\\_Fluid\\_Requirements\\_During\\_the.25.aspx](https://journals.lww.com/jtrauma/Abstract/2004/02000/Predicting_Increased_Fluid_Requirements_During_the.25.aspx) (date of access : 08.01.2020).

126. Cao, Y. P. Mitochondrial dynamics and inter-mitochondrial communication in the heart / Y. P. Cao, M. Zheng. – DOI: 10.1016/j.abb.2019.01.017. – Text : electronic // Arch. Biochem. Biophys. – 2019. – Vol. 663. – P. 214–219. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30664839/> (date of access : 09.10.2020).

127. Cardiac cell-cell junctions in health and disease: Electrical versus mechanical coupling / M. Noorman, M. A. Heyden van der, T. A. Veen van [et al]. – DOI: 10.1016/j.yjmcc.2009.03.016. – Text : electronic // J. Mol. Cell Cardiol. – 2009. – Vol. 47, N 1. – P. 23–31. – URL : [https://www.jmcc-online.com/article/S0022-2828\(09\)00139-4/fulltext](https://www.jmcc-online.com/article/S0022-2828(09)00139-4/fulltext) (date of access : 08.01.2020).

128. Cardiac Dysfunction in Severely Burned Patients: Current Understanding of Etiology, Pathophysiology, and Treatment / C. Tapking, D. Popp, D. N. Herndon [et al.]. – DOI: 10.1097/SHK.0000000000001465. – Text : electronic // Shock. – 2020. – Vol. 53, N 6. – P. 669–678. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31626036/> (date of access : 07.01.2021).

129. Cardiac mitochondrial damage and loss of ROS defense after burn injury: The beneficial effects of antioxidant therapy / Q. Zang, D. L. Maass, J. White, J. W. Horton // J. Appl. Physiol. – 2007. – Vol. 102. – P. 103–112.

130. Cardiolinc network. Circular RNAs in heart failure / Y. Devaux, E. E. Creemers, R. A. Boon [et al.]. – DOI: 10.1002/ejhf.801. – Text : electronic //

Eur. J. Heart Fail. – 2017. – Vol. 19, N 6. – P. 701–709. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28345158/> (date of access : 07.02.2020).

131. Cardiomyocyte mechanodynamics under conditions of actin remodelling / R. H. Pires, N. Shree, E. Manu [et al]. – DOI: 10.1098/rstb.2019.0081. – Text : electronic // Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci. – 2019. – Vol. 374, N 1786. – P. 20190081. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31587648/> (date of access : 07.01.2021).

132. Cardiovascular and neurohumoral responses following burn injury / R. L. Crum, W. Dominic, J. F. Hansbrough [et al.]. – DOI: 10.1001/archsurg.1990.01410200129021. – Text : electronic // Arch. Surg. – 1990. – Vol. 125, N 8. – P. 1065–1069. – URL : <https://jamanetwork.com/journals/jamasurgery/article-abstract/594819> (date of access : 02.09.2020).

133. Cardiovascular dysfunction in burns: review of the literature / G. S. Abu-Sittah, K. A. Sarhane, S. A. Dibo [et al.]. // Ann Burns Fire Disasters. – 2012. – Vol. 25, N 1. – P. 26–37.

134. Carleton, S. C. Cardiac problems associated with burns / S. C. Carleton // Cardiol. Clin. – 1995. – Vol. 13, N 2. – P. 257–262.

135. Change of miRNA expression profiles in patients with knee osteoarthritis before and after celecoxib treatment / Z. Dong, H. Jiang, X. Jian, W. Zhang. – DOI: 10.1002/jcla.22648. – Text : electronic // J. Clin. Lab. Anal. – 2019. – Vol. 33, N 1. – P. 22648. – URL : <https://onlinelibrary.wiley.com/DOI:/epdf/10.1002/jcla.22648> (date of access : 05.09.2020).

136. Changes in burn mortality in Bangladesh: Findings from Bangladesh Health and Injury / S. R. Mashreky, R. A. Shawon, A. Biswas [et al]. – DOI: 10.1016/j.burns.2018.01.009. – Text : electronic // Survey (BHIS). – 2003. – Vol. 44, N 6. – P. 1579–1584. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29887350/> (date of access : 07.02.2020).

137. Characteristics of elderly Japanese patients with severe burns / S. Morita, S. Higami, T. Yamagiwa [et al]. – DOI: 10.1016/j.burns.2010.02.006. – Text : electronic // Burns. – 2010. – Vol. 36, N 7. – P. 1116–1121. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20423752/> (date of access : 05.02.2020).

138. Clinical significance and correlation of microRNA-21 expression and the neutrophil-lymphocyte ratio in patients with acute myocardial infarction / C. Gao, D. Zhao, J. Wang [et al.]. – DOI: 10.6061/clinics/2019/e1237. – Text : electronic // Clinics (Sao Paulo). – 2019. – Vol. 74. – P. 1237. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31721935/> (date of access : 05.10.2020).

139. Comparison of oxidative stress & leukocyte activation in patients with severe sepsis & burn injury / D. Mühl, G. Woth, L. Drenkovics [et al]. – PMID PMC3171920. – Text : electronic // Indian J. Med. Res. – 2011. – Vol. 134, N 1. – P. 69–78. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21808137/> (date of access : 05.08.2020).

140. Comparison of the T-tubule system in adult rat ventricular and atrial myocytes, and its role in excitation-contraction coupling and inotropic stimulation / I. Smyrnias, W. Mair, D. Harzheim [et al.]. – DOI: 10.1016/j.ceca.2009.10.001. – Text : electronic // Cell Calcium. – 2010. – Vol. 47, N 3. – P. 210–223. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20106523/> (date of access : 05.02.2020).

141. Consensus conference definitions for sepsis, septic shock, acute lung injury, and acute respiratory distress syndrome: Time for a reevaluation / E. Abraham, M. A. Matthay, C. A. Dinarello [et al]. // Crit. Care Med. – 2000. – Vol. 1, N 232–235.

142. Contribution of thermal imaging in determining the depth of pediatric acute burns / S. Ganon, A. Guédon, S. Cassier, M. Atlan. – DOI: 10.1016/j.burns.2019.11.019. – Text: electronic // Burns. – 2020. – Vol. 46, N 5. – P. 1091–1099. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31864785/> (date of access : 07.01.2021).

143. Csontos, C. Hypovolemia and oxidative stress in patients with burn injuries / C. Csontos. – DOI: 10.1556/OH.2009.28505. – Text : electronic // Orv.

Hetil. – 2009. – Vol. 150, N 14. – P. 629–639. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19318334/> (date of access : 07.01.2020).

144. Dabbs, D. G. Diagnostic immunohistochemistry: theranostic and genomic applications / D. G. Dabbs. – 3rd ed. – Philadelphia, PA : Elsevier/Saunders, 2010. – P. 167–169. – ISBN 9781455744619.

145. Delivery of miR-200c Mimic with Poly(amido amine) CXCR4 Antagonists for Combined Inhibition of Cholangiocarcinoma Cell Invasiveness / Y. Xie, C. J. Wehrkamp, J. Li [et al.]. – DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.5b00894. – Text : electronic // Mol. Pharm. – 2016. – Vol. 13, N 3. – P. 1073–1080. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26855082/> (date of access : 04.01.2020).

146. Desmin in muscle and associated diseases: beyond the structural function / K. Hnia, C. Rampscher, J. Vermot, J. Laporte. – DOI: 10.1007/s00441-014-2016-4. – Text : electronic // Cell Tissue Res. – 2015. – Vol. 360, N 3. – P. 591–608. – URL : [https://link.springer.com/article/10.1007 %2Fs00441-014-2016-4](https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00441-014-2016-4) (date of access : 09.01.2020).

147. Dhamoon, A. S. The inward rectifier current (IK1) controls cardiac excitability and is involved in arrhythmogenesis / A. S. Dhamoon, J. Jalife. – DOI: 10.1016/j.hrthm.2004.11.012. – Text : electronic // Heart Rhythm. – 2005. – Vol. 2, N 3. – P. 316–324. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15851327/> (date of access : 03.01.2020).

148. Differential susceptibility of subsarcolemmal and intermyofibrillar mitochondria to apoptotic stimuli / P. J. Adhietty, V. Ljubcic, K. J. Menzies, D. A. Hood. – DOI: 10.1152/ajpcell.00031.2005. – Text : electronic // Am. J. Physiol. Cell Physiol. – 2005. – Vol. 289. – P. 994–1001. – URL : <https://journals.physiology.org/DOI:/full/10.1152/ajpcell.00031.2005> (date of access : 04.02.2020).

149. Distinct functional roles of cardiac mitochondrial subpopulations revealed by a 3D simulation model / A. Hatano, J. Okada, T. Washio [et al.]. – DOI: 10.1016/j.bpj.2015.04.031. – Text : electronic // Biophys. J. – 2015. – Vol. 108,

N 11. – P. 2732–9. – URL : [https://www.cell.com/biophysj/fulltext/S0006-3495\(15\)00449-X](https://www.cell.com/biophysj/fulltext/S0006-3495(15)00449-X) (date of access : 23.12.2019).

150. Divergent intracellular pathways regulate interleukin-1beta-induced miR-146a and miR-146b expression and chemokine release in human alveolar epithelial cells. *FEBS Lett* / M. M. Perry, A. E. Williams, E. Tsitsiou [et al]. – DOI: 10.1016/j.febslet.2009.09.038. – Text : electronic // – 2009. – Vol. 583, N 20. – P. 3349–3355. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19786024/> (date of access : 01.12.2019).

151. Dominguez, R. Actin structure and function / R. Dominguez, K. C. Holmes. – DOI: 10.1146/annurev-biophys-042910-155359. – Text : electronic // *Annu. Rev. Biophys.* – 2011. – Vol. 40. – P. 169–186. – URL : <https://www.annualreviews.org/DOI/10.1146/annurev-biophys-042910-155359> (date of access : 06.11.2020).

152. Down-regulation of miR-378a-3p induces decidual cell apoptosis: a possible mechanism for early pregnancy loss / L. Hong, T. Yu, H. Xu [et al.]. – DOI: 10.1093/humrep/dex347. – Text : electronic // *HumReprod.* – 2018. – Vol. 33, N 1. – P. 11–22. – URL : <https://academic.oup.com/humrep/article/33/1/11/4639189> (date of access : 09.10.2020).

153. Drozd, Ł. Burn shock, diagnostics, monitoring and fluid therapy of severe burns-new look / Ł. Drozd, R. Madry, J. Struzyna // *WiadLek.* – 2011. – Vol. 64, N 4. – P. 288–293.

154. Dynamic Model for Characterizing Contractile Behaviors and Mechanical Properties of a Cardiomyocyte / C. Zhang, W. Wang, W. He [et al.]. – DOI: 10.1016/j.bpj.2017.11.002. – Text : electronic // *Biophys. J.* – 2018. – Vol. 114, N 1. – P. 188–200. – URL : [https://www.cell.com/biophysj/fulltext/S0006-3495\(17\)31209-2](https://www.cell.com/biophysj/fulltext/S0006-3495(17)31209-2) (date of access : 10.10.2020).

155. Early Hemodynamic Management of Critically Ill Burn Patients / S. Soussi, F. Dépret, M. Benyamina [et al.]. – DOI: 10.1097/ALN.0000000000002314. – Text : electronic // *Anesthesiology.* – 2018. – Vol. 129, N 3. – P. 583–589. – URL :

<https://pubs.asahq.org/anesthesiology/article/129/3/583/22270/> (date of access : 08.10.2020).

156. Edokobi, . Voltage-Gated Sodium Channel  $\beta 1/\beta 1B$  Subunits Regulate Cardiac Physiology and Pathophysiology / N. Edokobi, L. L. Isom. – DOI: 10.3389/fphys.2018.00351. – Text : electronic // Front. Physiol. – 2018. – Vol. 9. – P. 351. – URL : <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2018.00351/full> (date of access : 07.03.2020).

157. Effects of astragalus polysaccharide on cardiac dysfunction in rabbits with severe scald injury Zhonghua Shao Shang Za Zhi / L. Zhong, J. H. Zhan, J. H. Luo, X Cheng. – DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2017.11.003. – Text : electronic. – 2017. – Vol. 33, N 11. – P. 668–676. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29166708/> (date of access : 08.10.2020).

158. Effects of burn serum on myocardial inflammation and function / J. W. Horton, D. L. Maass, D. J. White [et al.]. // Shock. – 2004. – Vol. 22. – P. 438–445.

159. Endorf, F. W. Burn resuscitation / F. W. Endorf, D. J. Dries. – DOI: 10.1186/1757-7241-19-69. – Text : electronic // Scand. J. Trauma Resusc. Emerg. Med. – 2011. – Vol. 19. – P. 69. – URL : <https://sjtrem.biomedcentral.com/articles/10.1186/1757-7241-19-69> (date of access : 13.10.2020).

160. Epidemiology and mortality of burns in the South West of Iran. Burns / M. R. Panjeshahin, A. R. Lari, A. Talei [et al.]. – DOI: 10.1016/s0305-4179(00)00106-6. – Text : electronic // – 2001. – Vol. 27, N 3. – P. 219–226. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11311514/> (date of access : 06.03.2021).

161. Evaluating the role of has-miR-200c in reversing the epithelial to mesenchymal transition in prostate cancer / S. Basu, A. Chaudhary, P. Chowdhury [et al.]. – DOI: 10.1016/j.gene.2019.144264. – Text : electronic // Gene. – 2020. – Vol. 10. – P. 730–144264. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31759982/> (date of access : 06.02.2021).

162. Expression of microRNA-495-5p in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia: a bioinformatics analysis / Y. F. Sun, L. Ma, X. H. Gong [et al.]. – DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2020.01.006. – Text : electronic // Dang Dai Er Ke Za Zhi. – 2020. – Vol. 22, N 1. – P. 24–30. – URL : <http://www.zgdek.com/CN/10.7499/j.issn.1008-8830.2020.01.006> (date of access : 07.12.2020).

163. Expression of the chrXq27.3 miRNA cluster in recurrent ovarian clear cell carcinoma and its impact on cisplatin resistance / K. Yoshida, A. Yokoi, M. Sugiyama [et al.]. – DOI: 10.1038/s41388-020-01595-3. – Text : electronic // Oncogene. – 2021. – Vol. 40, N 7. – P. 1255–1268. – URL : <https://www.nature.com/articles/s41388-020-01595-3> (date of access : 07.03.2021).

164. Expression Profile of MicroRNA Biogenesis Components in Renal Transplant Patients / E. Celen, M. G. Ertosun, H. Kocak [et al.]. – DOI: 10.1016/j.transproceed.2017.01.019. – Text : electronic // TransplantProc. – 2017. – Vol. 49, N 3. – P. 472–476. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28340815/> (date of access : 02.01.2021).

165. Ezaki, T. Antigen retrieval: its significance and drawbacks in immunohistochemistry / T. Ezaki // Kaibogaku Zasshi. – 1996. – Vol. 71, N 6. – P. 615–628.

166. Friedrich, J. Is supra-Baxter resuscitation in burn patients a new phenomenon / J. Friedrich, S. Sullivan, L. Engrav. – DOI: 10.1016/j.burns.2004.01.021. – Text : electronic // Burns. – 2004. – Vol. 30. – P. 464–466. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15225912/> (date of access : 02.03.2021).

167. Ghafouri-Fard, S. miRNA profile in ovarian cancer / S. Ghafouri-Fard, H. Shoorei, M. Taheri. – DOI: 10.1016/j.yexmp.2020.104381. – Text : electronic // Exp. Mol. Pathol. – 2020. – Vol. 113. – P. 104381. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31954715/> (date of access : 07.04.2021).

168. Glancy, B. Visualizing Mitochondrial Form and Function within the Cell / B. Glancy. – DOI: 10.1016/j.molmed.2019.09.009. – Text : electronic // Trends Mol.

Med. – 2020. – Vol. 26, N 1. – P. 58–70. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31706841/> (date of access : 07.04.2021).

169. Goonasekera, S. A. Unraveling the secrets of a double life: contractile versus signaling Ca<sup>2+</sup> in a cardiac myocyte / S. A. Goonasekera, J. D. Molkenin. – DOI: 10.1016/j.yjmcc.2011.05.001. – Text : electronic // J. Mol. Cell Cardiol. – 2012. – Vol. 52, N 2. – P. 317–322. – URL : [https://www.jmcc-online.com/article/S0022-2828\(11\)00180-5/fulltext](https://www.jmcc-online.com/article/S0022-2828(11)00180-5/fulltext) (date of access: 07.04.2021).

170. Gregg, S. C. Coronary stenting during burn shock: diagnostic and treatment considerations / S. C. Gregg, P. E. Fidler, N. A. Atweh. – DOI: 10.1097/01.BCR.0000246050.67205.EB. – Text : electronic // J. Burn Care Res. – 2006. – Vol. 27, N 6. – P. 905–909. – URL : <https://academic.oup.com/jbcr/article-abstract/27/6/905/4605477?redirectedFrom=fulltext> (date of access : 21.03.2021).

171. Gurney, J. M. Plasma for burn shock resuscitation: is it time to go back to the future / J. M. Gurney, R. A. Kozar, L. C. Cancio. – DOI: 10.1111/trf.15243. – Text : electronic // Transfusion. – 2019. – Vol. 59, N S2. – P. 1578–1586. – URL : <https://onlinelibrary.wiley.com/DOI:/10.1111/trf.15243> (date of access : 30.03.2021).

172. Hemodynamic monitoring by transpulmonary thermodilution and pulse contour analysis in critically ill children / F. Proulx, J. Lemson, G. Choker, S. M. Tibby. – DOI: 10.1097/PCC.0b013e3182070959. – Text : electronic // Pediatr Crit Care Med. – 2011. – Vol. 12, N 4. – P. 459–466. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21263372/> (date of access : 22.02.2021).

173. Herndon, D. N. Total burn care / D. N. Herndon. – 3<sup>rd</sup> ed. – Amsterdam : Saunders Elsevier. – 2007. – 878 p. – ISBN 978-1416032748.

174. Histochemical and immunohistochemical analyses of the myocardial scar following acute myocardial infarction / V. Tatić, S. Rafajlovski, V. Kanjuh [et al.] // Vojnosanit. Pregl. – 2012. – Vol. 69, N 7. – P. 581–588.

175. Hong, T. T. Chapter 2 -Ion Channel Trafficking / T. T. Hong, R. M. Shaw. – DOI: 10.1016/B978-0-12-802002-9.00002-9. – Text : electronic // Ion Channels in Health and Disease (Perspectives in Translational Cell Biology). –

2016. – P. 25–51. – URL : <https://www.researchgate.net/publication/305366297> (date of access : 27.04.2021).

176. Hosseini, H. S. A new hypothesis for foregut and heart tube formation based on differential growth and actomyosin contraction / H. S. Hosseini, K. E. Garcia, L. A. Taber. – DOI: 10.1242/dev.145193. – Text : electronic // Development. – 2017. – Vol. 144, N 13. – P. 2381–2391. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28526751/> (date of access: 11.02.2021).

177. Huang, C. K. MiR-21, Mediator, and Potential Therapeutic Target in the Cardiorenal Syndrome / C. K. Huang, C. Bär, T. Thum. – DOI: 10.3389/fphar.2020.00726. – Text : electronic // Front. Pharmacol. – 2020. – Vol. 11. – P. 726. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32499708/> (date of access : 17.03.2021).

178. Huang, C. K. MiR-21, Mediator, and Potential Therapeutic Target in the Cardiorenal Syndrome / C. K. Huang, C. Bär, T. Thum. – DOI: 10.3389/fphar.2020.00726. – Text : electronic // Front Pharmacol. – 2020. – Vol. 11. – P. 726. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32499708/> (date of access : 07.04.2021).

179. Huang, Q. B. Barrier stabilizing mediators in regulation of microvascular endothelial permeability / Q. B. Huang. – DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-1275.2012.02.008. – Text : electronic // Chin. J. Traumatol. – 2012. – Vol. 15, N 2. – P. 105–112. – URL : <http://www.chinaDOI:.cn/portal/mr.action?DOI: = 10.3760/cma.j.issn.1008-1275.2012.02.008> (date of access : 17.02.2021).

180. Huang, Y. S. Roles and mechanism of vascular and cardiac factors in the pathogenesis of burn shock and its prevention and treatment / Y. S. Huang // Zhonghua Shao Shang Za Zhi. – 2013. – Vol. 29, N 2. – P. 109–112.

181. Huang, Y. The postburn «shock heart» / Y. Huang, Z. Yang, L. Chi // Zhonghua Shao Shang Za Zhi. – 2000. – Vol. 16, N 5. – P. 275–278.

182. Huang, Z. P. MiR-22 in cardiac remodeling and disease / Z. P. Huang, D. Z. Wang. – DOI: 10.1016/j.tcm.2014.07.005. – Text : electronic // Trends

Cardiovasc Med. – 2014. – Vol. 24, N 7. – P. 267–72. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25218673/> (date of access : 09.02.2021).

183. Hussain, A. Burn related mortality in Greater Manchester: 11-year review of Regional Coronial Department Data / A. Hussain, K. Dunn. – DOI: 10.1016/j.burns.2014.10.008. – Text : electronic // Burns. – 2015. – Vol. 41, N 2. – P. 225–234. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25468472/> (date of access : 07.01.2021).

184. Iced versus room temperature injectate for assessment of cardiac output, intrathoracic blood volume, and extravascular lung water by single transpulmonarythermodilution / P. Faybik, H. Hetz, A. Baker [et al.]. – DOI: 10.1016/j.jcrc.2004.04.002. – Text : electronic // J. Crit. Care. – 2004. – Vol. 19, N 2. – P. 103–107. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15236143/> (date of access : 07.12.2020).

185. Identification of Normal Blood Pressure in Different Age Group / J. D. Lin, Y. L. Chen, C. Z. Wu [et al.]. – DOI: 10.1097/MD.0000000000003188. – Text : electronic // Medicine (Baltimore). – 2018. – Vol. 97, N 18. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27057846/> (date of access : 12.03.2021).

186. Implications the Role of miR-155 in the Pathogenesis of Autoimmune Diseases / S. Pashangzadeh, M. Motalebnezhad, F. Vafashoar [et al.]. – DOI: 10.3389/fimmu.2021.669382. – Text : electronic // Front. Immunol. – 2021. – Vol. 12. – P. 669382. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34025671/> <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2021.669382/full> (date of access : 17.03.2021).

187. Integrative data mining and meta-analysis to investigate the prognostic role of microRNA-200 family in various human malignant neoplasms: A consideration on heterogeneity / L. Yuan, Z. Bing, P. Yan [et al.]. – DOI: 10.1016/j.gene.2019.144025. – Text : electronic // Gene. – 2019. – Vol. 716. – P. 144025. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31394177/> (date of access : 21.02.2021).

188. Inwardly rectifying potassium channels: their structure, function, and physiological roles / H. Hibino, A. Inanobe, K. Furutani [et al.]. – DOI: 10.1152/physrev.00021.2009. – Text : electronic // *Physiol. Rev.* – 2010. – Vol. 90, N 1. – P. 291–366. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20086079/> (date of access : 23.03.2021).

189. Ipaktchi, K. Advances in burn critical care / K. Ipaktchi, S. Arbabi. – DOI: 10.1097/01.CCM.0000232625.63460.D4. – Text : electronic // *Crit. Care Med.* – 2006. – Vol. 34. – P. 239–S244. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16917429/> (date of access : 22.02.2021).

190. Is Desmin Propensity to Aggregate Part of its Protective Function / S. R. Singh, H. Kadioglu, K. Patel [et al.]. – DOI: 10.3390/cells9020491. – Text : electronic // *Cells.* – 2020. – Vol. 9, N 2. – P. 491. – URL : <https://www.mdpi.com/2073-4409/9/2/491> (date of access : 21.01.2021).

191. Ischemic proximal tubular injury primes mice to endotoxin-induced TNF- $\alpha$  generation and systemic release / R. A. Zager, A. C. Johnson, S. Y. Hanson, S. Lund // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* – 2005. – Vol. 289, N 2. – P. 289–297.

192. Ivy, M. Intraabdominal hypertension and abdominal compartment syndrome in burn patients / M. Ivy, N. Atweh, J. almer. – DOI: 10.1097/00005373-200009000-00001. – Text : electronic // *J. Trauma.* – 2000. – Vol. 49. – P. 387–391. – URL : <https://journals.lww.com/jtrauma/Abstract/2000/09000/> (date of access : 21.01.2021).

193. Janssens, U. Volume status and central venous pressure / U. Janssens, J. Graf. – DOI: 10.1007/s00101-009-1531-2. – Text : electronic // *Anaesthesist.* – 2009. – Vol. 58, N 5. – P. 513–519. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19390756/> (date of access: 22.02.2021).

194. Jiang, J. X. Posttraumatic stress and immune dissonance / J. X. Jiang. – DOI: 10.1016/s1008-1275(08)60044-9. – Text : electronic // *Chin. J. Traumatol.* – 2008. – Vol. 11, N 4. – P. 203–208. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18667117/> (date of access : 14.03.2021).

195. Kanchan, T. The determination of total burn surface area / T. Kanchan. – DOI: 10.1016/j.burns.2013.07.018. – Text : electronic // *Burns*. – 2014. – Vol. 40, N 1. – P. 170. – URL : <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0305417913002763?via%3Dihub> (date of access : 12.03.2021).
196. Katz, A. M. *Physiology of the Heart* / A. M. Katz. – Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2000. – 715 p. – ISBN 1608311716.
197. Kirov, M. Y. Extravascular lung water in sepsis / M. Y. Kirov, V. V. Kuzkov, L. J. Bjertnaes // *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine 2005* / ed. Vincent J. L. – Berlin-Heidelberg : Springer-Verlag, 2020. – 22 p. – ISBN 3-540-23476-4.
198. Kiss, B. Structure and elasticity of desmin protofibrils explored with scanning force microscopy / B. Kiss, P. Röhlich, M. S. Kellermayer. – DOI: 10.1002/jmr.1158. – Text : electronic // *J. Mol. Recognit.* – 2011. – Vol. 24, N 6. – P. 1095–1104. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22038816/> (date of access : 17.02.2021).
199. Klabunde, R. E. *Cardiac electrophysiology: normal and ischemic ionic currents and the ECG* / R. E. Klabunde. – DOI: 10.1152/advan.00105.2016 – Text : electronic // *Adv. Physiol. Educ.* – 2017. – Vol. 41, N 1. – P. 29–37. – URL : <https://journals.physiology.org/DOI:/full/10.1152/advan.00105.2016> (date of access : 28.03.2021).
200. Koeppen, B. M. *Berne & Levy Physiology* / B. M. Koeppen, B. A. Stanton. – 6<sup>th</sup> edition. – Philadelphia : Mosby Elsevier, 2008. – P. 293–834. – ISBN 9780323045827.
201. Kreplak, L. Tensile properties of single desmin intermediate filaments / L. Kreplak, H. Herrmann, U. Aebi. – DOI: 10.1016/j.jmb.2005.09.092. – Text : electronic // *Biophys. J.* – 2008. – Vol. 94, N 7. – P. 2790–2799. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18178641/> (date of access : 21.04.2021).
202. Kumar, P. Grading of severity of the condition in burn patients by serum protein and albumin/globulin studies / P. Kumar. – DOI: 10.1097/SAP.0b013e3181c47d71. – Text : electronic // *Ann. Plast. Surg.* – 2010.

– Vol. 65, N 1. – P. 74–79. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20548219/> (date of access : 19.02.2021).

203. Latenser, B. A. Critical care of the burn patient: the first 48 hours / B. A. Latenser. – DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181b3a08f. – Text : electronic // Crit. Care Med. – 2009. – Vol. 37, N 10. – P. 2819–2826. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19707133/> (date of access : 09.03.2021).

204. Lee, S. H. Dominguez R. Regulation of actin cytoskeleton dynamics in cells / S. H. Lee, R. Dominguez. – DOI: 10.1007/s10059-010-0053-8. – Text : electronic // Mol. Cells. – 2010. – Vol. 29, N 4. – P. 311–325. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20446344/> (date of access : 07.02.2021).

205. Lee, Y. S. MicroRNAs in cancer / Y. S Lee, A. Dutta. – DOI: 10.1146/annurev.pathol.4.110807.092222. – Text : electronic // Ann. Rev. Pathol. – 2009. – Vol. 4. – P. 199–227. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18817506/> (date of access : 07.11.2020).

206. Left ventricular failure complicating severe pediatric burn injuries / E. M. Reynolds, D. P. Ryan, R. L. Sheridan, D. P. Doody. – DOI: 10.1016/0022-3468(95)90572-3. – Text : electronic // J. Pediatr. Surg. – 1995. – Vol. 30, N 2. – P. 264–270. – URL : [https://www.jpedsurg.org/article/0022-3468\(95\)90572-3/pdf](https://www.jpedsurg.org/article/0022-3468(95)90572-3/pdf) (date of access : 21.02.2021).

207. Li, H. M. Clinical study on the postburn change in the hypothalamus-pituitary-adrenal hormones in severely burned patients / H. M. Li, Z. Q. Liang, Z. J. Luo // Zhonghua Shao Shang Za Zhi. – 2003. – Vol. 19, N 3. – P. 169–171.

208. Li, Y. Advances in the research of application of pulse contour cardiac output monitor technology in patients with large area of burns / Y. Li, J. L. Zhou. – DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2018.10.018. – Text : electronic // Zhonghua Shao Shang Za Zhi. – 2018. – Vol. 34, N 10. – P. 737–740. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30369146/> (date of access : 13.03.2021).

209. Litton, E. The PiCCO monitor: a review / E. Litton, M. Morgan. – DOI: 10.1177/0310057X1204000304. – Text : electronic // Anaesth. Intensive Care. –

2012. – Vol. 40, N 3. – P. 393–409. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22577904/> (date of access : 07.02.2021).

210. Livingston, E. H. Percentage of burned body surface area determination in obese and nonobese patients / E. H. Livingston, S. Lee. – DOI: 10.1006/jsre.2000.5909. – Text : electronic // J. Surg. Res. – 2000. – Vol. 91, N 2. – P. 106–110. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10839957/> (date of access : 11.03.2021).

211. Loss of interstitial collagen causes structural and functional alterations of cardiomyocyte subsarcolemmal mitochondria in acute volume overload / E. Ulasova, J. D. Gladden, Y. Chen [et al.]. – DOI: 10.1016/j.yjmcc.2010.10.034. – Text : electronic // J. Mol. Cell Cardiol. – 2011. – Vol. 50, N 1. – P. 147–156. – URL : [https://www.jmcc-online.com/article/S0022-2828\(10\)00432-3/fulltext](https://www.jmcc-online.com/article/S0022-2828(10)00432-3/fulltext) (date of access : 07.12.2020).

212. Low cardiac index and stroke volume on admission are associated with poor outcome in critically ill burn patients: a retrospective cohort study / S. Soussi, B. Deniau, A. Ferry [et al.]. – DOI: 10.1186/s13613-016-0192-y. – Text : electronic // Ann. Intensive Care. – 2016. – Vol. 6, N 1. – P. 87. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27620877/> (date of access : 11.02.2021).

213. Luther, P. K. The vertebrate muscle Z-disc: sarcomere anchor for structure and signalling / P. K. Luther. – DOI: 10.1007/s10974-009-9189-6. – Text : electronic // J. Muscle Res. Cell Motil. – 2011. – Vol. 31, N 5–6. – P. 383. – URL : [https://link.springer.com/article/10.1007 %2Fs10974-009-9189-6](https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10974-009-9189-6) (date of access : 18.02.2021).

214. LXR $\alpha$  Promotes Hepatosteatosis in Part Through Activation of MicroRNA-378 Transcription and Inhibition of Ppargc1 $\beta$  Expression / T. Zhang, J. Duan, L. Zhang [et al.]. – DOI: 10.1002/hep.30301. – Text : electronic // Hepatology. – 2019. – Vol. 69, N 4. – P. 1488–1503. – URL : <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/DOI:/10.1002/hep.30301> (date of access : 10.04.2021).

215. Ma, X. MicroRNA-155 in the pathogenesis of atherosclerosis: a conflicting role? / X. Ma, C. Ma, X. Zheng. – DOI: 10.1016/j.hlc.2013.05.651. – Text : electronic // Heart Lung Circ. – 2013. – Vol. 22, N 10. – P. 811–818. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23827206/> (date of access : 27.02.2021).

216. Magder, S. Central venous pressure: A useful but not so simple measurement / S. Magder // Crit. Care Med. – 2006 – Vol. 34, N 8. – P. 2224–2227.

217. Malbrain, M. Cost-effectiveness of minimally invasive hemodynamic monitoring / M. Malbrain, T. De Potter, D. Deeren // Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine / ed. J. L. Vincent. – Berlin-Heidelberg ; New York : Springer-Verlag, 2005. – P. 603–631. – ISBN 3-540-23476-4.

218. Meta-Analysis of the Potential Role of miRNA-21 in Cardiovascular System Function Monitoring / O. Krzywińska, M. Bracha, C. Jeanniere [et al.]. – DOI: 10.1155/2020/4525410. – Text : electronic // Biomed. Res. Int. – 2020. – P. 4525410. – URL : <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2020/4525410/> (date of access : 12.02.2021).

219. Metrics for assessing cytoskeletal orientational correlations and consistency / N. K. Drew, M. A. Eagleson, D. B. Baldo [et al.]. – DOI: 10.1371/journal.pcbi.1004190. – Text : electronic // PLoS Comput. Biol. – 2015. – Vol. 11, N 4. – P. 1004190. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25849553/> (date of access : 02.04.2021).

220. MicroRNA-126, -145, and -155: a therapeutic triad in atherosclerosis? / Y. Wei, M. Nazari-Jahantigh, P. Neth [et al.]. – DOI: 10.1161/ATVBAHA.112.300279. – Text : electronic // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2013. – Vol. 33, N 3. – P. 449–54. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23324496/> (date of access : 03.04.2021).

221. MicroRNA-21-containing microvesicles from tubular epithelial cells promote cardiomyocyte hypertrophy / J. Di, M. Yang, H. Zhou [et al.]. – DOI: 10.1080/0886022X.2021.1891098. – Text : electronic // Ren. Fail. – 2021. – Vol. 43, N 1. P. 391–400. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33632070/> (date of access : 07.03.2021).

222. MicroRNA-378 promotes autophagy and inhibits apoptosis in skeletal muscle / Y. Li, J. Jiang, W. Liu [et al]. – DOI: 10.1073/pnas.1803377115. – Text : electronic // Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. – 2018. – Vol. 115, N 46. – P. 10849–10858. – URL : <https://www.pnas.org/content/115/46/E10849> (date of access : 28.04.2021).

223. MicroRNA-A Tumor Trojan Horse for Tumor-Associated Macrophages / S. N. Syed, A. C. Frank, R. Raue [et al.]. – DOI: 10.3390/cells8121482. – Text : electronic // Cells. – 2019. – Vol. 8, N 12. – P. 1482. – URL : <https://www.mdpi.com/2073-4409/8/12/1482> (date of access : 27.03.2021).

224. MicroRNAs and epigenetics / F. Sato, S. Tsuchiya, S. J. Meltzer, K. Shimizu. – DOI: 10.1111/j.1742-4658.2011.08089.x. – Text : electronic // FEBS J. – 2011. – Vol. 278. – N 10. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21395977/> (date of access : 17.02.2021).

225. MiR-200 family and cancer: From a meta-analysis view / G. L. Huang, J. Sun, Y. Lu [et al.]. – DOI: 10.1016/j.mam.2019.09.005. – Text : electronic // Mol. Aspects Med. – 2019. – Vol. 70. – P. 57–71. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31558294/> (date of access : 23.02.2021).

226. MiR-200c: a versatile watchdog in cancer progression, EMT, and drug resistance / M. Mutlu, U. Raza, Ö. Saatcim [et al]. – DOI: 10.1007/s00109-016-1420-5. – Text : electronic // J. Mol. Med. (Berl). – 2016. – Vol. 94, N 6. – P. 629–644. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27094812/> (date of access : 21.04.2021).

227. Mir-21 Promotes Cardiac Fibrosis After Myocardial Infarction Via Targeting Smad7 / J. Yuan, H. Chen, D. Ge [et al.]. – DOI: 10.1159/000479995. – Text : electronic // Cell Physiol. Biochem. – 2017. – Vol. 42, N 6. – P. 2207–2219. – URL : <https://www.karger.com/Article/FullText/479995> (date of access : 30.04.2021).

228. MiR-22 Inhibition Alleviates Cardiac Dysfunction in Doxorubicin-Induced Cardiomyopathy by Targeting the sirt1/PGC-1 $\alpha$  Pathway / R. Wang, Y. Xu, X. Niu [et al.]. – DOI: 10.3389/fphys.2021.646903. – Text : electronic // Front. Physiol. – 2021. – Vol. 12. – P. 646903. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33868015/> (date of access : 25.02.2021).

229. MiR-22 Is a Novel Mediator of Vascular Smooth Muscle Cell Phenotypic Modulation and Neointima Formation / F. Yang, Q. Chen, S. He [et al.]. – DOI: 10.1161/ТИРАЖ. 117.027799. – Text : electronic // Circulation. – 2018. – Vol. 137, N 17. – P. 1824–1841. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29246895/> (date of access : 11.02.2021).

230. MiR-378 and its host gene Ppargc1 $\beta$  exhibit independent expression in mouse skeletal muscle / L. Kang, C. Han, G. Yang [et al.]. – DOI: 10.1093/abbs/gmaa061. – Text : electronic // Acta Biochim. Biophys. Sin. (Shanghai). – 2020. – Vol. 52, N 8. – P. 883–890. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32602911/> (date of access : 23.03.2021).

231. MiR-378a: a new emerging microRNA in metabolism / I. F. Machado, J. S. Teodoro, C. M. Palmeira, A. P. Rolo. – DOI: 10.1007/s00018-019-03375-z. – Text : electronic // Cell Mol. Life Sci. – 2020. – Vol. 77, N 10. – P. 1947–1958. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31748917/> (date of access : 11.02.2021).

232. MiR-378a-3p Participates in Metformin's Mechanism of Action on C2C12 Cells under Hyperglycemia / I. F. Machado, J. S. Teodoro, A. C. Castela [et al.]. – DOI: 10.3390/ijms22020541. – Text : electronic // Int. J. Mol. Sci. – 2021. – Vol. 22, N 2. – P. 541. – URL : <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/2/541> (date of access : 09.04.2021).

233. MiR-378a-3p promotes differentiation and inhibits proliferation of myoblasts by targeting HDAC4 in skeletal muscle development / X. Wei, H. Li, B. Zhang [et al.]. – DOI: 10.1080/15476286.2016.1239008. – Text : electronic // RNA Biol. – 2016. – Vol. 13, N 12. – P. 1300–1309. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27661135/> (date of access : 04.04.2021).

234. Mitochondria in Structural and Functional Cardiac Remodeling / N. Torrealba, P. Aranguiz, C. Alonso [et al.]. – DOI: 10.1007/978-3-319-55330-6\_15. – Text : electronic // Adv. Exp. Med. Biol. – 2017. – Vol. 982. – P. 277–306. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28551793/> (date of access : 02.02.2021).

235. Mitochondrial subpopulations and heterogeneity revealed by confocal imaging: possible physiological role? / A. V. Kuznetsov, J. Troppmair, R. Sucher

[et al.]. – DOI: 10.1016/j.bbabbio.2006.03.014. – Text : electronic // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2006. – Vol. 1757, N 5–6. – P. 686–691. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16712778/> (date of access : 07.04.2021).

236. Monitorización hemodinámica: sistema PiCCO [Hemodynamic monitoring: PiCCO system] / A. M. Vivas, S. S. Sánchez, M. P. Rodríguez [et al.]. – DOI: 10.1016/s1130-2399(08)72755-x. – Text : electronic // *Enferm. Intensiva.* – 2008 – Vol. 19, N 3. – P. 132–140. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18840328/> (date of access : 09.04.2021).

237. Monnet, X. Transpulmonary thermodilution: advantages and limits / X. Monnet, J. L. Teboul. – DOI: 10.1186/s13054-017-1739-5. – Text : electronic // *Crit. Care.* – 2017 – Vol. 21, N 1. – P. 147. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28625165/> (date of access : 15.04.2021).

238. Moore, R. A. Rule of Nines // *Stat Pearls. Treasure Island (FL)* / R. A. Moore, A. Waheed. – Burns : Stat Pearls Publishing, 2020. – URL : [https://www.researchgate.net/publication/327573090\\_StatPearls\\_Internet](https://www.researchgate.net/publication/327573090_StatPearls_Internet). – Text : electronic.

239. Mortality analysis of burns in a developing country: a CAMEROONIAN experience / N. A. Forbinake, C. S. Ohandza, K. N. Fai [et al.]. – DOI: 10.1186/s12889-020-09372-3. – Text : electronic // *BMC Public Health.* – 2020. – Vol. 20, N 1. – P. 1269. – URL : <https://bmcpublichealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12889-020-09372-3> (date of access : 03.04.2021).

240. Mortality and causes of death in a burn centre / G. C. Bloemasma, J. Dokter, H. Boxma, I. M. M. H. Oen. – DOI: 10.1016/j.burns.2008.02.010. – Text : electronic // *Burns.* – 2008. – Vol. 34, N 8. – P. 1103–1107. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18538932/> (date of access: 29.03.2021).

241. Mortality and causes of death of Dutch burn patients during the period 2006–2011 / J. Dokter, M. Felix, P. Krijnen [et al.]. – DOI: 10.1016/j.burns.2014.10.009. – Text : electronic // *Burns.* – 2015. – Vol. 41, N 2. – P. 235–240. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25481974/> (date of access : 05.03.2021).

242. Mutation in the Core Structure of Desmin Intermediate Filaments Affects Myoblast Elasticity / C. Even, G. Abramovici, F. Delort [et al.]. – DOI: 10.1016/j.bpj.2017.06.020. – Text : electronic // *Biophys. J.* – 2017. – Vol. 113, N 3. – P. 627–636. – URL : [https://www.cell.com/biophysj/fulltext/S0006-3495\(17\)30670-7](https://www.cell.com/biophysj/fulltext/S0006-3495(17)30670-7) (date of access : 01.02.2021).

243. Myocardial autophagy after severe burn in rats / R. Xiao, M. Teng, Q. Zhang [et al.]. – DOI: 10.1371/journal.pone.0039488. – Text : electronic // *PLoS ONE.* – 2012. – Vol. 7, N 6. – P. e39488. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22768082/> (date of access : 04.03.2021).

244. Myocytes die by multiple mechanisms in failing human hearts / S. Kostin, L. Pool, A. Elsässer [et al.]. // *Circ. Res.* – 2003. – Vol. 92, N 7. – P. 715–724.

245. Nakamura, T. Cardiac index monitoring by pulse contour analysis: 2. PiCCO / T. Nakamura // Masui. – 2009. – Vol. 58, N 7. – P. 848–853.

246. Nerbonne, J. M. Molecular physiology of cardiac repolarization / J. M. Nerbonne, R. S. Kass. – DOI: 10.1152/physrev.00002.2005. – Text : electronic // *Physiol. Rev.* – 2005. – Vol. 85, N 4. – P. 1205–1253. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16183911/> (date of access : 13.04.2021).

247. New Dimensions of Antigen Retrieval Technique: 28 Years of Development, Practice, and Expansion / S. R. Shi, Y. Shi, C. R. Taylor, J. Gu. – DOI: 10.1097/PAI.0000000000000778. – Text : electronic // *Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol.* – 2019. – Vol. 27, N 10. – P. 715–721. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31107695/> (date of access : 05.03.2021).

248. Ojima, K. Myosin: Formation and maintenance of thick filaments / K. Ojima. – DOI: 10.1111/asj.13226. – Text : electronic // *Anim. Sc J.* – 2019. – Vol. 90, N 7. – P. 801–807. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31134719/> (date of access : 06.03.2021).

249. Ong, S. B. Mitochondrial Dynamics as a Therapeutic Target for Treating Cardiac Diseases / S. B. Ong, D. J. Hausenloy. – DOI: 10.1007/164\_2016\_7. – Text : electronic // *Handb. Exp. Pharmacol.* – 2017 – Vol. 240. – P. 251–279. – URL :

[https://link.springer.com/chapter/10.1007 %2F164\\_2016\\_7](https://link.springer.com/chapter/10.1007%2F164_2016_7) (date of access : 04.03.2021).

250. Ono, S. Dynamic regulation of sarcomeric actin filaments in striated muscle / S. Ono. – DOI: 10.1002/cm. 20476. – Text : electronic // Cytoskeleton (Hoboken). – 2010. – Vol. 67, N 11. – P. 677–692. – URL : <https://onlinelibrary.wiley.com/DOI:/10.1002/cm.20476> (date of access : 01.03.2021).

251. Opioid creep is real and may be the cause of «fluid creep» / J. Friedrich, L. Engrav, L. H. Engrav. – DOI: 10.1016/j.burns.2004.03.002. – Text : electronic // Burns. – 2004. – Vol. 30, N 6. – P. 583–590. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15302427/> (date of access : 12.03.2021).

252. Oren-Grinberg, A. The PiCCO Monitor / A. Oren-Grinberg. – DOI: 10.1097/AIA.0b013e3181c3dc11. – Text : electronic // Int. Anesthesiol. Clin. – 2010. – Vol. 48, N 1. – P. 57–85. – URL : <https://DOI:.org/10.1097/aia.0b013e3181c3dc11> (date of access : 28.01.2021).

253. Overview of the Muscle Cytoskeleton / C. A. Henderson, C. G. Gomez, S. M. Novak [et al.]. – DOI: 10.1002/cphy.c160033. – Text : electronic // Compr. Physiol. – 2017. – Vol. 7, N 3. – P. 891–944. – URL : <https://onlinelibrary.wiley.com/DOI:/10.1002/cphy.c160033> (date of access : 18.01.2021).

254. Oxidative stress and anti-oxidative mobilization in burn injury / A. Parihar, M. S. Parihar, S. Milner, S. Bhat. – DOI: 10.1016/j.bernc. 2007.04.009. – Text : electronic // Burns. – 2008. – Vol. 34, N 1. – P. 6–17. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17905515/> (date of access : 07.02.2020).

255. Panchal, A. Burn-induced myocardial depression in a pediatric patient leading to fulminant cardiogenic shock and multiorgan failure requiring extracorporeal life support / A. Panchal, J. Casadonte. – DOI: 10.1002/ccr3.2667. – Text : electronic // Clin. Case Rep. – 2020. – Vol. 8, N 4. – P. 602–605. – URL : <https://onlinelibrary.wiley.com/DOI:/10.1002/ccr3.2667> (date of access : 07.09.2021).

256. Pantin-Jackwood, M. J. Immunohistochemical Staining of Influenza Virus in Tissues / M. J.Pantin-Jackwood. – DOI: 10.1007/978-1-0716-0346-8\_3. –

Text : electronic // *Methods Mol. Biol.* – 2020. – Vol. 1161. – P. 51–58. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24899419/> (date of access : 27.02.2021).

257. Pathological Responses of Cardiac Mitochondria to Burn Trauma / M. Wang, S. R. Scott, L. G. Koniaris, T. A. Zimmers. – DOI: 10.3390/ijms21186655// *Int. Text : electronic // J. Mol. Sci.* –2020. – Vol. 21. – P. 6655. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32932869/>

258. Pathophysiology of burns / M. Keck, D. H. Herndon, L. P. Kamolz [et al.]. – DOI: 10.1007/s10354-009-0651-2. – Text : electronic // *Wien Med. Wochenschr.* – 2009. – Vol. 159, N 13–14. – P. 327–336. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19652939/> (date of access : 03.03.2021).

259. Pepe, F. A. The myosin filament. IV. Observation of the internal structural arrangement / F. A. Pepe, B. Drucker. – DOI: 10.1083/jcb.52.2.255. – Text : electronic // *J. Cell Biol.* – 1972. – Vol. 52, N 2. – P. 255–260. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4550711/> (date of access : 02.04.2021).

260. Performance of a new pulse contour method for continuous cardiac output monitoring: validation in critically ill patients / K. Bendjelid, G. Marx, N. Kiefer [et al.]. – DOI: 10.1093/bja/aet116. – Text : electronic // *Br. J. Anaesth.* – 2013. – Vol. 111, N 4. – P. 573–579. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23625132/> (date of access : 27.04.2021).

261. Picard, M. Mitochondrial functional specialization in glycolytic and oxidative muscle fibers: tailoring the organelle for optimal function / M. Picard, R. T. Hepple, Y. Burelle. – DOI: 10.1152/ajpcell.00368.2011. – Text: electronic // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* – 2012. – Vol. 302, N 4. – P. 629–641. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22031602/> (date of access : 03.02.2021).

262. Picard, M. Mitochondrial morphology, topology, and membrane interactions in skeletal muscle: a quantitative three-dimensional electron microscopy study / M. Picard, K. White, D. M. Turnbull. – DOI: 10.1152/jappphysiol.01096.2012. – Text : electronic // *J. Appl. Physiol.* – 2013. – Vol. 114, N 2. – P. 161–171. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23104694/> (date of access : 11.03.2021).

263. Plasma volume expansion and capillary leakage of 20 % albumin in burned patients and volunteers / M. Zdolsek, R. G. Hahn, F. Sjöberg, J. H. Zdolsek. – DOI: 10.1186/s13054-020-02855-0. – Text : electronic // Crit. Care. – 2020. – Vol. 24, N 1. – P. 191. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32366324/> (date of access : 17.03.2021).

264. Pollard, T. D. What We Know and Do Not Know About Actin / T. D. Pollard. – DOI: 10.1007/164\_2016\_44. – Text : electronic // Handb. Exp. Pharmacol. – 2017. – Vol. 235. – P. 331–347. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27873086/> (date of access : 17.02.2021).

265. Practical Applications in Immunohistochemistry: An Immunophenotypic Approach to the Spleen / W. R. Borch, N. S. Aguilera, M. D. Brissette [et al.]. – DOI: 10.5858/arpa.2018-0211-CP. – Text : electronic // Arch. Pathol. Lab. Med. – 2019. – Vol. 143, N 9. – P. 1093–1105. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30917045/> (date of access : 07.04.2021).

266. Predictors of mortality of pediatric burn injury in the Douala General Hospital, Cameroon / N. H. Fomukong, A. C. Mefire, G. Beyiha [et al.]. – DOI: 10.11604/pamj.2019.33.189.18498. – Text : electronic // Pan. Afr. Med. J. – 2019. – Vol. 33. – P. 189. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31692788/> (date of access : 27.03.2021).

267. Pruna, M. The intercalated disc: a mechanosensing signalling node in cardiomyopathy [published online ahead of print, 2020 Jul 13] / M. Pruna, E. Ehler. – DOI: 10.1007/s12551-020-00737-x. – Text : electronic // Biophys. Rev. – 2020. – Vol. 12, N 4. – P. 931–946. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32661904/> (date of access : 07.04.2021).

268. Quantitative proteomic changes during post myocardial infarction remodeling reveals altered cardiac metabolism and Desmin aggregation in the infarct region / K. Datta, T. Basak, S. Varshney [et al.]. – DOI: 10.1016/j.jpro.2016.11.017. – Text : electronic // J. Proteomics. – 2017. – Vol. 152. – P. 283–299. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27894966/> (date of access : 07.08.2021).

269. Rae, L. The Physiologic Basis of Burn Shock and the Need for Aggressive Fluid Resuscitation. / L. Rae, P. Fidler, N. Gibran. – DOI: 10.1016/j.ccc.2016.06.001. – Text : electronic // Crit. Care Clin. – 2016. – Vol. 32, N 4. – P. 491–505. – URL : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0749070416300495> (date of access : 09.02.2021).

270. Rassier, D. E. Residual force enhancement in skeletal muscles: one sarcomere after the other / D. E. Rassier. – DOI: 10.1007/s10974-012-9308-7. – Text : electronic // J. Muscle Res. Cell Motil. – 2012. – Vol. 33, N 3–4. – P. 155–165. – URL : [https://link.springer.com/article/10.1007 %2Fs10974-012-9308-7](https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10974-012-9308-7) (date of access : 03.02.2021).

271. Rat cardiac mitochondrial sub-populations show distinct features of oxidative phosphorylation during ischemia, reperfusion and ischemic preconditioning / G. A. Kurian, E. Berenshtein, A. Saada [et al.]. – DOI: 10.1159/000339043. – Text : electronic // Cell Physiol. Biochem. – 2012. – Vol. 30, N 1. – P. 83–94. – URL : <https://www.karger.com/Article/Abstract/339043> (date of access : 28.03.2021).

272. Ravens, U. Role of potassium currents in cardiac arrhythmias / U. Ravens, E. Cerbai. – DOI: 10.1093/europace/eun193. – Text : electronic // Europace. – 2008. – Vol. 10, N 10. – P. 1133–1137. – URL : <https://DOI.org/10.1093/europace/eun193> (date of access : 23.03.2021).

273. Reems, M. M. Central venous pressure: principles, measurement, and interpretation / M. M. Reems, M. Aumann // Compend. Contin. Educ. Vet. – 2012. – Vol. 34, N 1. – P. E1.

274. Regulation of the MIR155 host gene in physiological and pathological processes / T. S. Elton, H. Selemon, S. M. Elton, N. L. Parinandi. – DOI: 10.1016/j.ген.2012.12.009. – Text : electronic // Gene. – 2013. – Vol. 532, N 1. – P. 1–12. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23246696/> Dithub (date of access : 21.03.2021).

275. Reid, A. Inhalational injury and the larynx: A review / A. Reid, J. F. Ha. – DOI: 10.1016 j.бернс. 2018.10.025. – Text : electronic // Burns. – 2019.

– Vol. 45, N 6. – P. 1266–1274. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30529118/> (date of access : 02.03.2021).

276. Review of Molecular Mechanisms and Therapeutic Approaches / L. Roshangar, R. J. Soleimani, R. Kheirjou [et al.]. // *Wounds*. – 2019. – Vol. 31, N 12. – P. 308–315.

277. Ribeiro-Silva, A. Is immunohistochemistry a useful tool in the postmortem recognition of myocardial hypoxia in human tissue with no morphological evidence of necrosis? / A. Ribeiro-Silva, C. C. Martin, M. A. Rossi. – DOI: 10.1097/00000433-200203000-00016. – Text : electronic // *Am. J. Forensic Med. Pathol.* – 2002. – Vol. 23, N 1. – P. 72–77. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11953500/> (date of access : 22.04.2021).

278. Risk factors and the associated limit values for abnormal elevation of extravascular lung water in severely burned adults / W. Wang, X. Yu, F. Zuo [et al.]. – DOI: 10.1016/j.burns.2018.11.007. – Text : electronic // *Burns*. – 2019. – Vol. 45, N 4. – P. 849–859. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30527647/> (date of access : 22.04.2021).

279. Room-temperature vs iced saline indicator injection for transpulmonarythermodilution / W. Huber, T. Kraski, B. Haller [et al.]. – DOI: 10.1016/j.jcrc.2014.08.005. – Text : electronic // *J Crit Care*. – 2014. – Vol. 29, N 6. – P. 1133. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25240464/> (date of access : 23.04.2021).

280. Rudy, Y. Computational biology in the study of cardiac ion channels and cell electrophysiology / Y. Rudy, J. R. Silva. – DOI: 10.1017/S0033583506004227. – Text : electronic // *Q. Rev. Biophys.* – 2006. – Vol. 39, N 1. – P. 57–116. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16848931/> (date of access : 16.02.2021).

281. Shadrin, I. Y. Striated muscle function, regeneration, and repair / I. Y. Shadrin, A. Khodabukus, N. Bursac. – DOI: 10.1007/s00018-016-2285-z. – Text : electronic // *Cell Mol. Life Sci.* – 2016. – Vol. 37. – P. 4175–4202. – URL :

[https://link.springer.com/article/10.1007 %2Fs00018-016-2285-z](https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00018-016-2285-z) (date of access : 15.03.2021).

282. Shao, X. L. MiR-200c suppresses the migration of retinoblastoma cells by reversing epithelial mesenchymal transition / X. L. Shao, Y. Chen, L. Gao. – DOI: 10.18240/ijo.2017.08.02. – Text : electronic // *Int. J. Ophthalmol.* – 2017. – Vol. 10, N 8. – P. 1195–1202. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28861342/> (date of access : 12.02.2021).

283. Shawn, P. Burns and Frostbite / P. Shawn, M. D. Fagan, M. D. J. Goverman. – DOI: 10.1016/B978-0-323-08500-7.00081-3. – Text : electronic // *Crit. Care Secret. (Fifth Edition)*. – 2013. – P. 461–467. – URL : [https://www.researchgate.net/publication/288206858\\_Burns\\_and\\_Frostbite](https://www.researchgate.net/publication/288206858_Burns_and_Frostbite) (date of access : 11.02.2021).

284. Siddall, E. Capillary leak syndrome: etiologies, pathophysiology, and management / E. Siddall, M. Khatri, J. Radhakrishnan. – DOI: 10.1016/j.kint.2016.11.029. – Text : electronic // *Kidney Int.* – 2017. – Vol. 92, N 1. – P. 37–46. – URL : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S008525381730073X> (date of access : 14.02.2021).

285. Snyders, D. J. Structure and function of cardiac potassium channels / D. J. Snyders. – DOI: 10.1016/s0008-6363(99)00071-1. – Text : electronic // *Cardiovasc. Res.* – 1999. – Vol. 42, N 2. – P. 377–390. – URL : <https://academic.oup.com/cardiovasces/article/42/2/377/278061> (date of access : 13.03.2021).

286. Soussi, S. Hemodynamic coherence in patients with burns / S. Soussi, M. Legrand. – DOI: 10.1016/j.bpa.2016.10.004. – Text : electronic // *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* – 2016. – Vol. 30, N 4. – P. 437–443. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27931647/> (date of access : 11.03.2021).

287. Spaderna, S. The miR-200 family: central player for gain and loss of the epithelial phenotype / S. Spaderna, T. Brabletz, O. G. Opitz. – DOI: 10.1053/j.gastro.2009.03.009. – Text : electronic // *Gastroenterology.* – 2009. –

Vol. 136, N 5. – P. 1835–7. – URL : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508509004624> (date of access : 09.02.2021).

288. Standardised mortality ratio based on the sum of age and percentage total body surface area burned is an adequate quality indicator in burn care: An exploratory review / I. Steinvall, M. Elmasry, M. Fredrikson, F. Sjoberg. – DOI: 10.1016/j.burns.2015.10.032. – Text : electronic // *Burns*. – 2016. – Vol. 42, N 1. – P. 28–40. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26700877/> (date of access : 06.02.2021).

289. Striated muscle cytoarchitecture: an intricate web of form and function / K. A. Clark, A. S. McElhinny, M. C. Beckerle, C. C. Gregorio. – DOI: 10.1146/annurev.cellbio.18.012502.105840. – Text : electronic // *Rev. Cell Dev. Biol.* – 2002. – Vol. 18. – P. 637–706. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12142273/> (date of access : 02.03.2021).

290. Striated myocyte structural integrity: Automated analysis of sarcomeric z-discs / T. A. Morris, J. Naik, K. S. Fibben [et al]. – DOI: 10.1371/journal.pcbi.1007676. – Text : electronic // *PLoS Comput. Biol.* 2020. – Vol. 16, N 3. – P. e1007676. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32130207/> (date of access : 08.02.2021).

291. Stromer, M. H. The cytoskeleton in skeletal, cardiac and smooth muscle cells / M. H. Stromer. – DOI: 10.14670/HH-13.283. – Text : electronic // *Histol. Histopathol.* – 1998. – Vol. 13, N 1. – P. 283–291. – URL : [https://www.hh.um.es/Abstracts/Vol\\_13/13\\_1/13\\_1\\_31.htm](https://www.hh.um.es/Abstracts/Vol_13/13_1/13_1_31.htm) (date of access : 18.02.2021).

292. Study of myocardial cell inhomogeneity of the human heart: Simulation and validation using polarized light imaging / P. A. Desrosiers, G. Michalowicz, P. S. Jouk [et al.]. – DOI: 10.1118/1.4945272. – Text : electronic // *Med. Phys.* – 2016. – Vol. 43, N 5. – P. 2273. – URL : <https://aapm.onlinelibrary.wiley.com/DOI:/abs/10.1118/1.4945272> (date of access : 27.04.2021).

293. Subsarcolemmal and intermyofibrillar mitochondria play distinct roles in regulating skeletal muscle fatty acid metabolism / T. R. Koves, R. C. Noland, A. L. Bates [et al.]. – DOI: 10.1152/ajpcell.00391.2004. – Text : electronic // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* – 2005. – Vol. 288, N 5. – P. 1074–82. – URL : <https://journals.physiology.org/DOI:/full/10.1152/ajpcell.00391.2004> (date of access : 05.03.2021).

294. Sweeney, H. L. Muscle Contraction / D. W. Hammers. – DOI: 10.1101/cshperspect.a023200. – Text : electronic // *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* – 2018. – Vol. 10, N 2. – P. 023200. – URL : <https://cshperspectives.cshlp.org/content/10/2/a023200> (date of access : 19.02.2021).

295. Syrbu, S. I. An enhanced antigen-retrieval protocol for immunohistochemical staining of formalin-fixed, paraffin-embedded tissues / M. B. Cohen. – DOI: 10.1007/978-1-61779-024-9\_6. – Text : electronic // *Methods Mol. Biol.* – 2011. – Vol. 717. – P. 101–110. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21370027/> (date of access : 07.07.2021).

296. Systemic hemodynamics, gastric intramucosal PCO<sub>2</sub> changes, and outcome in critically ill burn patients / J. A. Lorente, A. Ezpeleta, A. Esteban [et al.]. – DOI: 10.1097/00003246-200006000-00005. – Text : electronic // *Crit. Care Med.* – 2000. – Vol. 28, N 6. – P. 1728–1735. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10890610/> (date of access : 21.04.2021).

297. Tanaka, N. Induction mechanism of shock: applying the etiology in judgment of the cause of death in forensic practice / N. Tanaka // *Nihon Hoigaku Zasshi.* – 2004. – Vol. 58, N 2. – P. 130–140.

298. The airway in inhalational injury: diagnosis and management / A. Sabri, H. Dabbous, A. Dowli, R. Barazi [et al.] // *Ann. Burns Fire Disasters.* – 2017. – Vol. 30, N 1. – P. 24–29.

299. The application of early goal directed therapy in patients during burn shock stage / Z. H. Chen, C. D. Jin, S. Chen [et al.] // *Int. J. Burns Trauma.* – 2017. – Vol. 7, N 3. – P. 27–33. – URL : (date of access : 21.04.2021).

300. The desmin network is a determinant of the cytoplasmic stiffness of myoblasts / E. E. Charrier, L. Montel, A. Asnacios [et al.]. – DOI: 10.1111/boc.201700040. – Text : electronic // Biol. Cell. – 2018. – Vol. 110, N 4. – P. 77–90. – URL : <https://onlinelibrary.wiley.com/DOI/10.1111/boc.201700040> (date of access : 21.02.2021).

301. The Early-Onset Myocardial Infarction Associated PHACTR1 Gene Regulates Skeletal and Cardiac Alpha-Actin Gene Expression / A. Kelloniemi, Z. Szabo, R. Serpi [et al.]. – DOI: 10.1371/journal.pone.0130502. – Text : electronic // PLoS One. – 2015. – Vol. 10, N 6. – P. 0130502. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26098115/> (date of access : 17.03.2021).

302. The importance of subfragment 2 and C-terminus of myosin heavy chain for thick filament assembly in skeletal muscle cells / K. Ojima, M. Oe, I. Nakajima [et al.]. – DOI: 10.1111/asj.12310. – Text : electronic // Anim. Sci. J. – 2015. – Vol. 86, N 4. – P. 459–467. – URL : <https://onlinelibrary.wiley.com/DOI/10.1111/asj.12310> (date of access : 04.04.2021).

303. The Local and Systemic Inflammatory Response in a Pig Burn Wound Model With a Pivotal Role for Complement / H. I. Korkmaz, M. M. W. Ulrich, W. N. van Wieringen [et al.]. – DOI: 10.1097/BCR.0000000000000486. – Text : electronic // J. Burn Care. Res. – 2017. – Vol. 38, N 5. – P. 796–806. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28447971/> (date of access : 08.03.2021).

304. The miR-200 family and miR-205 regulate epithelial to mesenchymal transition by targeting ZEB1 and SIP1 / P. A. Gregory, A. G. Bert, E. L. Paterson [et al.]. – DOI: 10.1038/ncb1722. – Text : electronic // Nat. Cell Biol. – 2008. – Vol. 10, N 5. – P. 593–601. – URL : <https://www.nature.com/articles/ncb1722> (date of access : 21.04.2021).

305. The organization of adherens junctions and desmosomes at the cardiac intercalated disc is independent of gap junctions / D. E. Gutstein, F. Y. Liu, M. B. Meyers [et al.]. – DOI: 10.1242/jcs.00258. – Text : electronic // J. Cell Sci. – 2003. – Vol. 116, N 5. – P. 875–885. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12571285/> (date of access : 27.03.2021).

306. The phenotype and potential origin of nestin+ cardiac myocyte-like cells following infarction / P. C. Béguin, V. El-Helou, J. Assimakopoulos [et al.]. – DOI: 10.1152/jappphysiol.00564.2009. – Text : electronic // J. Appl. Physiol. (1985). – 2009. – Vol. 107, N 4. – P. 1241–1248. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19679743/> (date of access : 08.04.2021).

307. The regulatory network of miR-141 in the inhibition of angiogenesis / H. Dong, C. Weng, R. Bai [et al.]. – DOI: 10.1007/s10456-018-9654-1. – Text : electronic // Angiogenesis. – 2019. – Vol. 22, N 2. – P. 251–262. – URL : [https://link.springer.com/article/10.1007 %2Fs10456-018-9654-1](https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10456-018-9654-1) (date of access : 26.03.2021).

308. Therapeutic potential of miR-21 regulation by human peripheral blood derived-small extracellular vesicles in myocardial infarction / J. Y. Kang, H. Kim, D. Mun [et al.]. – DOI: 10.1042/CS20191077. – Text : electronic // Clin. Sci (Lond). – 2020. – Vol. 134, N 8. – P. 985–999. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32297634/> (date of access : 27.02.2021).

309. Thom, D. Appraising current methods for preclinical calculation of burn size – A pre-hospital perspective / D. Thom. – DOI: 10.1016/j.burns.2016.07.003. – Text : electronic // Burns. – 2017. – Vol. 43, N 1. – P. 127–136. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27575669/> (date of access : 09.04.2021).

310. Tiefenbestimmung von Verbrennungen der Hand [Objective burn depth assessment of hand burns] / D. Promny, M. Billner, B. Reichert. – DOI: 10.1055/a-0991-7869. – Text : electronic // Handchir. Mikrochir. Plast. Chir. – 2019. – Vol. 51, N 5. – P. 362–366. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31574550/> (date of access : 17.02.2021).

311. Tissue inhibitor of metalloproteinase-2 inhibits burn-induced derangements and hyperpermeability in microvascular endothelial cells / K. Wiggins-Dohlvik, R. P. Oakley, M. S. Han [et al.]. – DOI: 10.1016/j.amjsurg.2015.08.016. – Text : electronic // Am. J. Surg. – 2016. –

Vol. 211, N 1. – P. 197–205. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26601648/> (date of access : 29.03.2021).

312. Transverse stiffness of myofibrils of skeletal and cardiac muscles studied by atomic force microscopy / N. Akiyama, Y. Ohnuki, Y. Kunioka [et al.]. – DOI: 10.2170/physiolsci.RP003205. – Text : electronic // *Sci.* – 2006. – Vol. 56, N 2. – P. 145–151. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16839448/> (date of access : 27.01.2021).

313. Treatment of burns in the first 24 hours: simple and practical guide by answering 10 questions in a step-by-step form / Z. Alharbi, A. Piatkowski, R. Dembinski [et al.]. – DOI: 10.1186/1749-7922-7-13. – Text : electronic // *World J. Emerg. Surg.* – 2012. – Vol. 7. – P. 13. – URL : <https://wjeb.biomedcentral.com/articles/10.1186/1749-7922-7-13> (date of access : 22.01.2021).

314. Trends of Burn Injury in the United States 1990 to 2016 / C. S. Crowe, B. B. Massenburg, S. D. Morrison [et al.]. – DOI: 10.1097/SLA.0000000000003447. – Text : electronic // *Ann. Surg.* – 2019. – Vol. 270, N 6. – P. 944–953. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31274649/> (date of access : 11.02.2021).

315. TRP Channels in the Heart / M. Freichel, M. Berlin, A. Schürger [et al.] // Emir TLR / ed. Neurobiology of TRP Channels. – 2nd ed. – Boca Raton (FL) : CRC Press/Taylor & Francis. – 2017. – P. 149–185. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29356479/> (date of access : 07.01.2021). – Text : electronic.

316. Tsarouhas, N. *Pediatric Emergency Medicine* / N. Tsarouhas. – Pennsylvania, 2008. – P. 246–257.

317. Uncoupled skeletal muscle mitochondria contribute to hypermetabolism in severely burned adults / C. Porter, D. N. Herndon, E. Borsheim [et al.]. // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2014. – Vol. 307. – P. 462–467.

318. Unique morphological characteristics of mitochondrial subtypes in the heart: the effect of ischemia and ischemic preconditioning / S. B. Kalkhoran, P. Munro,

F. Qiao [et al.]. – DOI: 10.15190/d.2017.1. – Text : electronic // Discoveries (Craiova). – 2017. – Vol. 5, N 1. – P. 71. – URL : <https://www.discoveriesjournals.org/> (date of access : 17.01.2021).

319. Vagal nerve stimulation protects cardiac injury by attenuating mitochondrial dysfunction in a murine burn injury model / X. Lu, T. Costantini, N. E. Lopez [et al.] // J. Cell. Mol. Med. – 2013. – Vol. 17. – P. 664–671.

320. Wallace, A. B. The exposure treatment of burns / A. B. Wallace. – DOI: 10.1016/s0140-6736(51)91975-7. – Text : electronic // Lancet. – 1951. – Vol. 1, N 6653. – P. 501–504. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14805109/> (date of access : 22.03.2021).

321. Wardle, E. N. Pathogenesis of acute renal failure: shock-kidneys / E. N. Wardle // Saudi J. Kidney Dis. Transpl. – 1998. – Vol. 9, N 3. – P. 231–236.

322. Wen, J. J. Burn-Induced Cardiac Mitochondrial Dysfunction via Interruption of the PDE5A-cGMP-PKG Pathway / J. J. Wen, C. B. Cummins, R. S. Radhakrishnan // Int. J. Mol. Sci. – 2020. – Vol. 21, N 7. – P. 2350.

323. Zarain-Herzberg, A. Calcium-regulated transcriptional pathways in the normal and pathologic heart / J. Fragoso-Medina, R. Estrada-Avilés. – DOI: 10.1002/iub.545. – Text : electronic // IUBMB Life. – 2011. – Vol. 63, N 10. – P. 847–855. – URL : <https://DOI:.org/10.1002/iub.545> (date of access : 17.02.2020).

## СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1. Рисунок 1 – Количественные показатели мужчин и женщин с ожоговым шоком. . . . . С. 42
2. Рисунок 2 – Проведение PiCCO-мониторинга в режиме реального времени. . . . . С. 43
3. Рисунок 3 – Больной К. с ожоговым шоком при проведении PiCCO-мониторинга. . . . . С. 58
4. Рисунок 4 – Оценка термических ожогов кожного покрова I–II–III степени на аутопсии. . . . . С. 61
5. Рисунок 5 – Неравномерное кровенаполнение миокарда при ожоговом шоке на аутопсии. . . . . С. 62
6. Рисунок 6 – Полнокровие сосудов микроциркуляторного русла миокарда в группе контроля (стрелки). Окраска гематоксилином и эозином, увеличение  $\times 400$ . . . . . С. 65
7. Рисунок 7 – Характерная поперечная исчерченность цитоплазмы кардиомиоцитов с равномерным чередованием анизотропных и изотропных дисков в контрольной группе, увеличение  $\times 400$ . Поляризационная микроскопия . . . . . С. 65
8. Рисунок 8 – Относительно равномерная позитивная экспрессия актина (MSA) кардиомиоцитами, увеличение  $\times 400$ . Иммуногистохимическое исследование. . . . . С. 66
9. Рисунок 9 – Позитивная равномерная экспрессия десмина кардиомиоцитами, увеличение  $\times 200$ . Иммуногистохимическое исследование. . . . . С. 66
10. Рисунок 10 – Агрегация форменных элементов в интрамуральной артерии. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение  $\times 400$ . . . . С. 69
11. Рисунок 11 – Диапедезные кровоизлияния в миокарде. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение  $\times 200$ . . . . . С. 69

12. Рисунок 12 – Метахромазия кардиомиоцитов и отек стромы миокарда. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение  $\times 200$ . . . . . С. 70
13. Рисунок 13 – Волнообразная деформация и метахромазия кардиомиоцитов, отек стромы миокарда. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение  $\times 200$ . . . . . С. 70
14. Рисунок 14 – Отек стромы миокарда. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение  $\times 400$ . . . . . С. 71
15. Рисунок 15 – Сегментарные контрактуры II–III степени, увеличение  $\times 400$ . Поляризационная микроскопия. . . . . С. 72
16. Рисунок 16 – Очаги миоцитолизиса кардиомиоцитов, увеличение  $\times 400$ . Поляризационная микроскопия. . . . . С. 73
17. Рисунок 17 – Неравномерная позитивная экспрессия актина (MSA) в миокарде при ожоговом шоке, увеличение  $\times 200$ . Иммуногистохимическое исследование. . . . . С. 74
18. Рисунок 18 – Снижение экспрессии актина (MSA) в кардиомиоцитах при ожоговом шоке, увеличение  $\times 400$ . Иммуногистохимическое исследование. . . . . С. 75
19. Рисунок 19 – Иммуногистохимическое исследование объемной плотности экспрессии актина (MSA) кардиомиоцитами левого желудочка при ожоговом шоке и в группе контроля. . . . . С. 75
20. Рисунок 20 – Неравномерная позитивная экспрессия десмина в миокарде при ожоговом шоке, увеличение  $\times 200$ . Иммуногистохимическое исследование. . . . . С. 76
21. Рисунок 21 – Снижение экспрессии десмина в кардиомиоцитах при ожоговом шоке, увеличение  $\times 400$ . Иммуногистохимическое исследование. . . . . С. 76
22. Рисунок 22 – Иммуногистохимическое исследование объемной плотности экспрессии десмина кардиомиоцитами левого желудочка при ожоговом шоке и в группе контроля. . . . . С. 77

23. Рисунок 23 – Ультраструктура кардиомиоцитов контрольной группы. Плотное расположение миофибрилл (стрелки). Электронограмма, увеличение  $\times 12\ 000$ . . . . . С. 83
24. Рисунок 24 – Ультраструктура кардиомиоцитов контрольной группы. Митохондрии с большим содержанием крист (стрелки). Электронограмма, увеличение  $\times 12\ 000$ . . . . . С. 83
25. Рисунок 25 – Полиморфизм форм и размеров митохондрий кардиомиоцитов при ожоговом шоке. Электронограмма, увеличение  $\times 30000$ . . . . . С. 84
26. Рисунок 26 – Набухание митохондрий в кардиомиоците при ожоговом шоке. Электронограмма, увеличение  $\times 30\ 000$ . . . . . С. 84
27. Рисунок 27 – Реорганизация крист, просветление матрикса в митохондриях кардиомиоцитов при ожоговом шоке. Электронограмма, увеличение  $\times 30\ 000$ . . . . . С. 85
28. Рисунок 28 – Деструкция крист и набухание митохондрий в кардиомиоцитах при ожоговом шоке. Электронограмма, увеличение  $\times 30\ 000$ . . . . . С. 85
29. Рисунок 29 – Очаговая деструкция крист в митохондриях кардиомиоцитов при ожоговом шоке. Электронограмма,  $\times 30\ 000$ . . . С. 86
30. Рисунок 30 – Истончение миофибрилл кардиомиоцитов вблизи Z-линий при ожоговом шоке. Электронограмма, увеличение  $\times 10\ 000$  С. 86
31. Рисунок 31 – Разволокнение миофибрилл (стрелка) кардиомиоцитов при ожоговом шоке. Электронограмма, увеличение  $\times 30000$ . . . . . С. 87
32. Рисунок 32 – Нарушение структуры миофибрилл (стрелка) кардиомиоцитов при ожоговом шоке. Электронограмма, увеличение  $\times 30\ 000$ . . . . . С. 87
33. Рисунок 33 – Ультраструктура кардиомиоцита при ожоговом шоке. Возрастание межфибриллярных пространств (стрелки).

- Электроннограмма, увеличение  $\times 20\ 000$  ..... С.88
34. Рисунок 34 – Возрастание межфибриллярных пространств в кардиомиоцитах при ожоговом шоке. Электроннограмма, увеличение  $\times 30\ 000$  ..... С. 88
35. Рисунок 35 – Нарушение структуры вставочного диска (стрелка) в кардиомиоцитах при ожоговом шоке. Электроннограмма,  $\times 30\ 000$  ..... С. 89
36. Рисунок 36 – Пучки колагеновых волокон между отдельными кардиомиоцитами при ожоговом шоке. Электроннограмма, увеличение  $\times 10\ 000$ . ..... С. 89
37. Рисунок 37 – Крупные вторичные лизосомы, наполненные липофусцином при ожоговом шоке. Электроннограмма, увеличение  $\times 12\ 000$  ..... С. 90
38. Рисунок 38 – Крупные лизосомы с липофусцином в межфибриллярном пространстве кардиомиоцита при ожоговом шоке. Электроннограмма, увеличение  $\times 30\ 000$  ..... С. 90
39. Рисунок 39 – Скопление лизосом в межфибриллярном пространстве кардиомиоцита при ожоговом шоке. Электроннограмма, увеличение  $\times 20\ 000$ . ..... С. 91
40. Рисунок 40 – Эритроцит в просвете кровеносного капилляра миокарда при ожоговом шоке. Электроннограмма, увеличение  $\times 30\ 000$ . ..... С. 91
41. Рисунок 41 – Нейтрофил и эритроцит в просвете кровеносного капилляра миокарда при ожоговом шоке. Электроннограмма, увеличение  $\times 8\ 000$ . ..... С. 92
42. Рисунок 42 – Ультраструктура кардиомиоцита при ожоговом шоке. Возрастание объемной доли цитоплазмы за счет отека клетки (стрелки). Электроннограмма, увеличение  $\times 12\ 000$ . ..... С. 92
43. Рисунок 43 – Морфология субпопуляций митохондрий в кардиомиоцитах: в контрольной группе и при ожоговом шоке.

Электронограмма, увеличение $\times 12\ 000$ .....	C. 96
44. Рисунок 44 – Изменения экспрессии микроРНК в миокарде при ожоговом шоке и в группе контроля.....	C. 100
45. Рисунок 45 – Изменение экспрессии микроРНК в плазме крови при ожоговом шоке.....	C. 102
46. Рисунок 46 – Изменение объемной плотности митохондрий и цитоплазмы при ожоговом шоке.....	C.108
47. Рисунок 47 – Изменение объемной плотности миофибрилл и лизосом при ожоговом шоке.....	C.108
48. Рисунок 48 – Изменение объемной плотности крист интермиофибриллярных митохондрий при ожоговом шоке.....	C.109
49. Рисунок 49 – Изменение объемной плотности крист субсарколеммальных митохондрий при ожоговом шоке.....	C.110
50. Рисунок 50 – Изменение объемной плотности крист перинуклеарных митохондрий при ожоговом шоке.....	C.111
51. Таблица 1 – Последовательности праймеров для обратной транскрипции микроРНК.....	C. 50
52. Таблица 2 – Последовательности праймеров для ПЦР микроРНК... ..	C. 51
53. Таблица 3 – Показатели артериального давления у пациентов в разные периоды развития ожогового шока.....	C. 56
54. Таблица 4 – Данные PiCCO-мониторинга показателей гемодинамики при ожоговом шоке.....	C. 59
55. Таблица 5 – Площадь ожоговых ран у больных с ожоговым шоком.	C. 60
56. Таблица 6 – Сравнительная морфометрия: объемная плотность (Vv) экспрессии кардиомиоцитами левого желудочка сердца актина (MSA) и десмина при ожоговом шоке ( $M \pm m$ ).....	C. 74
57. Таблица 7 – Сравнительная морфометрия: объемная плотность (Vv) органелл кардиомиоцитов левого желудочка сердца при ожоговом шоке ( $M \pm m$ ).....	C. 82

58. Таблица 8 – Результаты морфометрии митохондрий при ожоговом шоке ( $M \pm m$ ). . . . . С. 93
59. Таблица 9 – Морфологическая характеристика субпопуляций митохондрий различной локализации в кардиомиоците ( $M \pm m$ ). . . . С. 95
60. Таблица 10 – МикроРНК, выбранные для исследования при ожоговом шоке . . . . . С. 99
61. Таблица 11 – Уровень экспрессии miR-155, miR-200b, miR-200c, miR-378a в миокарде контрольной группы и при ожоговом шоке. . . С. 99
62. Таблица 12 – Уровень экспрессии miR-155, miR-200b, miR-200c, miR-378a в плазме крови при ожоговом шоке. . . . . С. 102
63. Таблица 13 – Соотношение экспрессии микроРНК в миокарде и плазме крови при ожоговом шоке. . . . . С. 102