

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ТРАНСПОРТНОЙ МЕДИЦИНЫ

ACTUAL PROBLEMS OF TRANSPORT MEDICINE



АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ ТРАНСПОРТНОЇ МЕДИЦИНИ

ISSN 1818-9385 (print)

ISSN 1818-9385 (online)

- **окружающая среда**

навколишнє середовище
environment

- **профессиональное**

здоровье
професійне здоров'я
occupational health

- **патология**

патологія
pathology



2023

№ 1-2 (71-72)

Медицинский научный журнал

АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ ТРАНСПОРТНОЇ МЕДИЦИНИ:

навколишнє середовище; професійне здоров'я; патологія

НАУКОВИЙ ЖУРНАЛ

Засновники: Український науково-дослідний інститут медицини транспорту Міністерства охорони здоров'я України та Фізико-хімічний інститут ім. О.В.Богатського Національної Академії наук України

№ 1-2 (71-72), 2023 р.

Заснований у серпні 2005 р.



Журнал є офіційним виданням Українського наукового товариства патофізіологів

Головний редактор	д.м.н. А.І.Гоженко	The editor-in-chief	A.I.Gozhenko
Науковий редактор	д.б.н. О.Г.Пихтеева	The scientific editor	E.G.Pykhtieieva
Відповідальний секретар	к.б.н. Д.В.Большой	The responsible secretary	D.V.Bolshoy

Редакційна колегія

PhD П.Бартік (Словачія), PhD Н.С.Бадюк (Україна), д.м.н. Є.П.Белобров (Україна), PhD Е.А.Бормусова (Ізраїль), д.м.н. Р.С.Вастьянов (Україна), д.м.н. Л.І.Власик (Україна), д.м.н., чл.-кор. НАМНУ М.Р.Гжегоський (Україна), акад. НАМНУ, д.б.н. М.Я. Головенко (Україна), д.м.н. В.С.Гойдик (Україна), д.м.н. О.В.Горша (Україна), д.м.н. В.Жуков (Польща), д.м.н. С.В.Зябліцев (Україна), д.м.н. Л.А.Ковалевська (Україна), д.м.н., чл.-кор. НАМНУ М.О.Колісник (Україна), д.м.н. М.О. Клименко (Україна), д.б.н. І.А.Кравченко (Україна), д.м.н. Б.А.Насібуллін (Україна), д.м.н. Б.В.Панов (Україна), д.б.н. О.Г.Пихтеева (Україна), д.м.н., чл.-кор. НАМНУ М.Г.Проданчук (Україна), д.б.н. Е.М.Псядло (Україна), д.м.н., М.С.Регеда (Україна), д.м.н., д.м.н. Р.Мускієта (Польща), д.м.н. А.Рзаєва (Азербайджан), д.м.н. І.В.Савицький (Україна), д.м.н. І.В.Сергета (Україна), д.м.н., акад. НАМНУ А.М. Сердюк (Україна), д.м.н. Д.Г.Ставрев (Болгарія), д.м.н. А.Н.Стоянов (Україна), д.м.н., акад. НАМНУ, чл.-кор. НАНУ І.М.Трахтенберг (Україна), д.б.н. Третьякова О.В., д.м.н. К.Ш.Шайсултанов (Казахстан), д.м.н. К.О.Шаріпов (Казахстан), PhD К.Л.Шафран (Великобританія), д.м.н. В.В. Шевляков (Білорусь), д.м.н. О.М.Шевченко (Україна), д.м.н. В.В.Шухтін (Україна), д.м.н., акад. НАМНУ О.П.Яворовський (Україна)

Editorial board

P.Bartik (Slovakia), N.S.Baduk (Ukraine), Ye.P.Belobrov (Ukraine), E.A. Bormusova (Israel), R.S.Vastyanov (Ukraine), L.I.Vlasik (Ukraine), M.R.Gzhegotsky (Ukraine), N.Ya.Golovenko (Ukraine), V.S.Gojdyk (Ukraine), O.V.Gorsha (Ukraine), V.Zhukov (Poland), S.V.Ziablitsev (Ukraine), L.A.Kovalevska (Ukraine), M.O.Kolosnyk (Ukraine), M.A.Klymenko (Ukraine), I.A.Kravchenko (Ukraine), B.A.Nasibullin (Ukraine), B.V.Panov (Ukraine), E.G.Pykhtieieva (Ukraine), N.G.Prodanchuk (Ukraine), E.M.Psiadlo (Ukraine), M.S. Regeda (Ukraine), R.Muszkietka (Poland), A.Rzayeva (Azerbaijan), I.V. Savytskyi (Ukraine), V.Sergeta (Ukraine), A.M.Serdyuk (Ukraine), D.G.Stavrev (Bulgaria), A.N.Stoyanov (Ukraine), I.M.Trakhtenberg (Ukraine), Tretyakova E.V. (Ukraine), K.Sh.Shaisultanov (Kazakhstan), K.O.Sharipov (Kazakhstan), K.L.Shafran (Great Britain), V.V.Shevlyakov (Belarus), Shevchenko O.M. (Ukraine), V.V.Shukhtin (Ukraine), O.P.Yavorovsky (Ukraine)

3

Адреса редакції:

вул. Канатна, 92, 65039, м. Одеса, Україна
Тел.: +380-50-988-98-94, +380-48-753-18-04
E-mail: med_trans@ukr.net

The address of editorial office:

Kanatnaya str., 92, 65039, Odessa, Ukraine
Phone: +380-50-988-98-94, +380-48-753-18-04
E-mail: med_trans@ukr.net

Журнал зареєстрований Держкомітетом по телебаченню та радіомовленню України
31 травня 2005 р. Свідоцтво: серія KB № 9901
ISSN 1818-9385 (print.), ISSN 1818-9393 (online)

The Journal is registered by the State Committee on TV and broadcasting of Ukraine
May 31, 2005. The certificate: series KB № 9901
ISSN 1818-9385 (print.), ISSN 1818-9393 (online)

Рукописи не повертаються авторам. Відповідальність за достовірність та інтерпретацію даних несуть автори статей. Редакція залишає за собою право скорочувати матеріали по узгодженню з автором.

Manuscripts are not returned to the authors. Authors bear all responsibilities for correctness and reliability of the presented data. Edition retains the right to reduce the size of the materials in agreement with the author.

Журнал внесений до переліку видань, у яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт з біології та медицини (Категорія «Б»), наказ міністра науки і освіти України № 886 від 02.07.2020
Журнал зареєстрований в міжнародній наукометричній базі Scopus (Польща)

Роботи, що представлені в цьому номері, рекомендовані до друку Редакційною колегією журналу після сліпого рецензування

Періодичність — 4 рази на рік
Передплатний індекс 95316
Адреси електронної версії:

<http://aptm.com.ua/>; <http://www.medtrans.com.ua/>; http://www.nbu.gov.ua/portal/Chem_Biol/Aptm/texts.html

© Науковий журнал „Актуальні проблеми транспортної медицини”, 2005 р.

Підписано до друку 13.02.2023 р. Гарнітура Pragmatica. Формат 64x90 / 8. Друк офсетний. Ум. печ. лист. 15,2.
Надруковано з готового макету в друкарні "ART-V". м. Одеса, вул. Комітетська, 24А.

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ТРАНСПОРТНОЙ МЕДИЦИНЫ:

окружающая среда; профессиональное здоровье; патология

НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Украинского научно-исследовательского
института медицины транспорта
Министерства здравоохранения Украины и
Физико-химического института
им. А.В.Богатского Национальной академии
наук Украины



№ 1-2 (71-72), 2023 г.
Основан в августе 2005 г.

4

Зміст:		Content:
Наші вітання!	9	Our Congratulations!
ГОЖЕНКО АНАТОЛІЙ ІВАНОВИЧ. ДО 75-РІЧЧЯ З ДНЯ НАРОДЖЕННЯ	9	GOZHENKO ANATOLIY IVANOVYCH. HAPPY 75TH BIRTHDAY
Лекції	13	Lecture
НИРКИ І ГОМЕОСТАЗ — <i>Гоженко А.І.</i>	13	KIDNEYS AND HOMEOSTASIS — <i>Gozhenko A.I.</i>
СКІЛЬКИ БУДУТЬ ПРАЦЮВАТИ МОЇ НИРКИ? — <i>Іванов Д.Д.</i>	30	HOW LONG WILL MY KIDNEYS WORK? — <i>Ivanov D.D.</i>
Оглядові статті	36	Review Articles
ІНТЕРСТИЦІЙНІ КЛІТИНИ КАХАЛЯ ОРГАНІВ СЕЧОВИДІЛЬНОЇ СИСТЕМИ — <i>Гоженко А.І.</i> , <i>Федорук О.С.</i> , <i>Владиченко К.А.</i>	36	INTERSTITIAL CELLS OF CAJAL URI- NARY SYSTEM — <i>Gozenko A.I.</i> , <i>Fedoruk O. S.</i> , <i>Vladychenko K.A.</i>
НОВІ ДІАЛІЗНІ ТЕХНОЛОГІЇ ТА ІНВА- ЗИВНІ ВТРУЧАННЯ ЯК МЕТОДИ НЕ- МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛІКУВАННЯ КАРДІОВАСКУЛЯРНОЇ КАЛЬ- ЦИФІКАЦІЇ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧ- НОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК — <i>Гоженко А.І.</i> , <i>Сусла О.Б.</i> , <i>Мисула І.Р.</i> , <i>Сусла Б.О.</i>	43	NEW DIALYSIS TECHNOLOGIES AND INVASIVE INTERVENTIONS AS METH- ODS OF NON-DRUG TREATMENT OF CARDIOVASCULAR CALCIFICATION IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE — <i>Gozhenko A.I.</i> , <i>Susla O.B.</i> , <i>Mysula I.R.</i> , <i>Susla B.O.</i>
СУЧАСНІ НАПРЯМКИ ДОСЛІДЖЕНЬ З ПРОБЛЕМИ НИЗЬКОСТУПЕНЕВОГО ДИФУЗНОГО ХРОНІЧНОГО ЗАПА- ЛЕННЯ — <i>Клименко М.О.</i>	53	CURRENT DIRECTIONS OF RESEARCH IN THE PROBLEM OF LOW-GRADE DIF- FUZE CHRONIC INFLAMMATION — <i>Klymenko M.O.</i>
Клинические аспекты медицины транспорта	62	Clinical Aspects of Transport Medicine
ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ МУЛЬТИ- ПАРАМЕТРИЧНОГО МРТ У ПРОГНО- ЗУВАННІ РОЗВИТКУ ХРОНІЧНОЇ НИ- РКОВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ХВОРИХ НА НИРКОВО-КЛІТИННИЙ РАК — <i>Пасічник С. М.</i> , <i>Мицик Ю. О.</i> , <i>Дутка І. Ю.</i> , <i>Гоженко А.І.</i>	62	EXPERIENCE OF USING MULTIPARA- METRIC MRI IN PREDICTING THE DE- VELOPMENT OF CHRONIC RENAL FAILURE IN PATIENTS WITH RENAL CELL CARCINOMA — <i>Pasichnyk S.M.</i> , <i>Mitsik Yu.O.</i> , <i>Dutka I.Yu.</i> , <i>Gozhenko A.I.</i>

Зміст:		Content:
ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ МЕХАНІЗМИ ВПЛИВУ МОЛЕКУЛЯРНОГО ВОДНЮ НА ФУНКЦІЮ НИРОК ЗА СИНДРОМУ ПОДРАЗНЕНОГО КИШЕЧНИКА — <i>Роговий Ю.Є., Цитрін В.Я.</i>	70	PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS OF THE INFLUENCE OF MOLECULAR HYDROGEN ON KIDNEY FUNCTION IN IRRITABLE BOWEL SYNDROME — <i>Rohovyi Yu.Ye., Tsitryn V.Ya.</i>
МЕТАБОЛІЧНІ ПОРУШЕННЯ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ В ПОЄДНАННІ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ І ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ КВЕРЦЕТИНОМ І АРГІНІНОМ ГІДРОХЛОРИДОМ— <i>Білецький С.В., Бойко В.В., Казанцева Т.В., Петринич О.А., Петринич В.В.</i>	78	METABOLIC DISORDERS IN PATIENTS WITH HYPERTENSION DISEASE IN COMBINATION WITH ISCHEMIC HEART DISEASE AND TYPE 2 DIABETES AND THEIR CORRECTION WITH QUERCETIN AND ARGININE HYDROCHLORIDE — <i>Biletskyi S.V., Boiko V.V., Kazantseva T.V., Petrynych O.A., Petrynych V.V.</i>
ПЕРІОД ВТОРИННОЇ ОЛІГУРІЇ В ПЕРЕБІГУ ГОСТРОЇ НИРКОВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ — <i>Гоженко А.І., Федорук О.С.</i>	89	THE PERIOD OF SECONDARY OLIGURIA IN THE DEVELOPMENT OF ACUTE RENAL FAILURE — <i>Gozhenko A.I., Fedoruk O.S.</i>
ОНЛАЙН-КОНСУЛЬТАТИВНА МЕДИЧНА ДОПОМОГА - СКЛАДОВА ТЕЛЕМЕДИЦИНИ – ІННОВАЦІЯ СИСТЕМИ ЕКСТРЕНОЇ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ — <i>Майданюк В.П., Печиборщ В.П., Якимець В.М., Талалаєв К.О., Мерліч С.В., Нікогосян Л.Р.</i>	94	ONLINE CONSULTATIVE MEDICAL ASSISTANCE - A COMPONENT OF TELEMEDICINE - AN EMERGENCY MEDICAL ASSISTANCE SYSTEM INNOVATION — <i>Maidanyuk V.P., Pechyborshch V.P., Yakimets V.M., Talalayev K.O., Merlich S.V., Nikogosyan L.R.</i>
ВИПАДОК ВІЯВЛЕННЯ РАКУ ШЛУНКА В РАННІЙ СТАДІЇ ПРИ КОМПЛЕКСНОМУ ОБСТЕЖЕННІ ТІЛЬКИ ЗА РАХУНОК ПРОВЕДЕННЯ ПЛАНОВОГО ТЕСТУВАННЯ СЛИЗОВОЇ ШЛУНКА — <i>Авраменко А.О.</i>	106	A CASE OF DETECTION OF GASTRIC CANCER IN THE EARLY STAGE DURING A COMPREHENSIVE EXAMINATION ONLY THROUGH ROUTINE TESTING OF THE GASTRIC MUCOSA — <i>Avramenko A.A.</i>
ЕКСПРЕСІЯ ІМУНОЛОГІЧНИХ ЛІМФОЦИТАРНИХ МАРКЕРІВ У ЛЕГЕНЕВІЙ ТКАНИНІ ПРИ COVID-19 (КЛІНІЧНЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ ЛЕТАЛЬНОГО ВИПАДКУ) — <i>Зяблицев Д.С., Курченко А.І., Зяблицев С.В., Курченко К.А.</i>	112	EXPRESSION OF IMMUNOLOGICAL LYMPHOCYTE MARKERS IN LUNG TISSUE IN COVID-19 (CLINICAL OBSERVATION OF A FATAL CASE) — <i>Ziablitsev D.S., Kurchenko A.I., Ziablitsev S.V., Kurchenko K.A.</i>
БІОАКТИВНА ВОДА «НАФТУСЯ» ТА ФІТОКОМПОЗИЦІЯ «БАЛЬЗАМ ТРУСКАВЕЦЬКИЙ» СПРИЧИНЯЮТЬ ПОДІБНІ АДАПТОГЕННІ ЕФЕКТИ НА ДЕЯКІ ПАРАМЕТРИ ОРГАНІЗМУ ЛЮДИНИ — <i>Попович І.Л.</i>	121	BIOACTIVE «NAFTUSSYA» WATER AND PHYTOCOMPOSITION “BALM TRUSKAVETS” CAUSES SIMILAR ADAPTOGENIC EFFECTS ON SOME PARAMETERS OF THE HUMAN BODY — <i>Popovych I.L.</i>
МОРФОЛОГІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ НИРОК У ХВОРИХ, ПОМЕРЛИХ У ГОСТРОМУ ПЕРІОДІ КРОВОЗЛИВУ У ГОЛОВНОМУ МОЗКУ — <i>Бадюк Н. С., Насибуллін Б. А., Бібікова В. М., Гоженко А.І.</i>	138	MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF KIDNEYS IN PATIENTS WHO DIED DURING THE ACUTE PERIOD OF CEREBRAL HEMORRHAGE — <i>Badiuk N.S., Nasibullin B.A., Bibikova V.M., Gozhenko A.I.</i>

Зміст:		Content:
Экспериментальные исследования	142	The Experimental Researches
РОЛЬ ПРОЦЕСІВ ЛІПОПЕРОКСИДАЦІЇ ТА АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ В ТКАНИНАХ НАДНИРНИКІВ В ПАТОГЕНЕЗІ РОЗВИТКУ ІММОБІЛІЗАЦІЙНОГО СТРЕСУ — <i>Регеда М.С., Олекшій П.В.</i>	142	THE ROLE OF LIPOPEROXIDATION PROCESSES AND ANTIOXIDANT PROTECTION IN ADRENAL TISSUES IN THE PATHOGENESIS OF THE IMMOBILIZATION STRESS DEVELOPMENT — <i>Regeda M.S., Olekshij P.V.</i>
ПРОЯВИ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ В НИРЦІ ЗА УМОВ КРАНІОСКЕЛЕТНОЇ ТРАВМИ, ПОЄДНАНОЇ З ТУПОЮ ТРАВМОЮ ЖИВОТА — <i>Гоженко А. І., Угляр Т. Ю., Гудима А. А., Угляр Ю. В.</i>	149	MANIFESTATIONS OF OXIDATIVE STRESS IN THE KIDNEY UNDER CONDITIONS OF CRANIO-SKELETAL INJURY COMBINED WITH BLUNT ABDOMINAL INJURY — <i>Gozhenko A.I., Uglyar T.Yu., Hudyma A.A., Uglyar Yu.V.</i>
ОСОБЛИВОСТІ ЗРУШЕНЬ ПРО- ТА ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ У КРОВІ МУРЧАКІВ ЗА УМОВ РОЗВИТКУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПАРОДОНТИТУ ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АЛЬВЕОЛІТУ ТА ЇХ ФАРМАКОЛОГІЧНА КОРЕКЦІЯ — <i>Регеда М.С., Сольвар З.Л.</i>	158	CHARACTERISTICS OF CHANGES IN PRO- AND ANTI-INFLAMMATORY CYTOKINES IN THE BLOOD OF ANTS UNDER THE CONDITIONS OF THE DEVELOPMENT OF EXPERIMENTAL PERIODONTITIS AND EXPERIMENTAL ALVEOLITIS AND THEIR PHARMACOLOGICAL CORRECTION — <i>Regeda M. S., Solvar Z. L.</i>
ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН РІВНЯ ІЛ-10 КРОВІ В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПОЄДНАННЯ АЛЕРГІЧНОГО АЛЬВЕОЛІТУ ТА ІМОБІЛІЗАЦІЙНОГО СТРЕСУ І ЙОГО ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ КОРЕКЦІЇ — <i>Регеда М.С., Галій-Луцька В.В.</i>	164	FEATURES OF CHANGES IN THE LEVEL OF IL-10 IN THE BLOOD UNDER CONDITIONS OF AN EXPERIMENTAL COMBINATION OF ALLERGIC ALVEOLITIS AND IMMOBILIZATION STRESS AND ITS PHARMACOLOGICAL CORRECTION — <i>Regeda M. S., Galii-Lutska V. V.</i>
СУБДІАФРАГМАЛЬНИЙ КАВАЛЬНИЙ СТЕНОЗ У ЩУРІВ У ДИНАМІЦІ ЯК МОДЕЛЬ НАБРЯКОВОГО СИНДРОМУ ТА ЙОГО ЧУТЛИВІСТЬ ДО ВИСОКОНАТРІЄВОГО РАЦІОНУ — <i>Штриголь С.Ю.</i>	172	SUBDIAPHRAGMAL CAVAL STENOSIS IN RATS IN DYNAMICS AS A MODEL OF THE EDEMA SYNDROME AND ITS SENSITIVITY TO A HIGH-SODIUM DIET — <i>Shtrygol' S.Yu.</i>
ОКИСНА МОДИФІКАЦІЯ БІЛКІВ У СИРОВАТЦІ КРОВІ ЩУРІВ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ — <i>Заяць Л.М., Федорченко Ю.В.</i>	190	OXIDATIVE MODIFICATION OF PROTEINS IN BLOOD SERUM OF RATS IN EXPERIMENTAL DIABETES MELLITUS — <i>Zaiats L.M., Fedorchenko Yu.V.</i>
ОСОБЛИВОСТІ КЛІТИННО-ТКАНИННОЇ ДИНАМІКИ ВОГНИЩА ВТОРИННО ХРОНІЧНОГО КАРАГІНАНОВОГО ЗАПАЛЕННЯ НА ТЛІ ЗАСТОСУВАННЯ ГЛЮКОЗАМІНІЛМУРАМІЛДИПЕПТИДУ — <i>Шевченко О.М., Бібіченко В.О., Шевченко О.О.</i>	197	PECULIARITIES OF CELL-TISSUE DYNAMICS OF THE FOCUS OF SECONDARY CHRONIC CARRAGEENAN INFLAMMATION DURING TREATMENT WITH GLYUKOZAMINILMURAMILDIPETID— <i>Shevchenko O.M., Bibichenko V.O., Shevchenko O.O.</i>

Зміст:		Content:
ЗАЛУЧЕННЯ ПЕРОКСИДНИХ МЕХАНІЗМІВ ДО ПАТОГЕНЕЗУ ДИСФУНКЦІЇ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ПРИ ОПІКОВІЙ ХВОРОБИ — <i>Тірон О.І., Вастьянов Р.С.</i>	203	PEROXIDE MECHANISMS INVOLVEMENT INTO PATHOGENESIS OF THYROID GLAND DYSFUNCTION IN BURN DISEASE — <i>Tiron O.I., Vastyanov R.S.</i>
ВПЛИВ МОДУЛЯЦІЇ АКТИВНОСТІ НЕЙРОМЕДІАТОРНИХ СИСТЕМ СТІАТУМУ НА ВИРАЖЕНІСТЬ ПОВЕДІНКИ ПРОТЯГОМ ПЛAVАННЯ ЩУРІВ ПРИ ПІЛОКАРПІН-ІНДУКОВАНІЙ ХРОНІЧНІЙ СУДОМНІЙ АКТИВНОСТІ — <i>Кащенко О.А., Волохова Г.О., Стоянов О.М., Дзигал О.Ф., Заяць Л.М.</i>	218	THE INFLUENCE OF STRIATAL NEUROTRANSMITTER SYSTEMS ACTIVITY MODULATION ON SWIMMING BEHAVIOR OF RATS WITH PILOCARPINE-INDUCED CHRONIC SEIZURE ACTIVITY — <i>Kashchenko O.A., Volokhova G.O., Stoyanov O.M., Dzygal O.F., Zayats L.M.</i>
ОЦІНКА РОЛІ ЕНДОТЕЛІНУ-1 ТА ОКСИДУ АЗОТУ (NO) В РОЗВИТКУ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ПРИ АЛІМЕНТАРНІЙ ГІПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМІЇ, ФІЗИЧНОМУ НАВАНТАЖЕННІ ТА ЇХ ПОЄДНАННІ — <i>Кремінська І.Б., Заяць Л.М.</i>	232	AN ESTIMATION OF ROLE OF ENDOTHELIN-1 AND OXIDE OF NITROGEN (NO) IN DEVELOPMENT OF ENDOTHELIAL DISFUNCTION AT ALIMENTARY HYPERCHOLESTEROLEMIA, PHYSICAL LOADING AND THEIR COMBINATION — <i>Kreminska I.B., Zaiats L.M.</i>
ЗМІНИ ВМІСТУ ОКИСНО МОДИФІКОВАНИХ ПРОТЕЇНІВ У ПРОЦЕСІ РОЗВИТКУ АДРЕНАЛІНОВОГО ПОШКОДЖЕННЯ СЕРЦЯ У ЩУРІВ-САМЦІВ, ЯКІ ЗАЗНАЛИ КАСТРАЦІЇ І СТРЕСУ — <i>Друзюк Р.Б., Денефіль О.В.</i>	239	CHANGES IN THE CONTENT OF OXIDATIVELY MODIFIED PROTEINS DURING THE DEVELOPMENT OF ADRENALINE HEART DAMAGE IN CASTRATED AND STRESSED MALE RATS — <i>Druziuk R.B., Denefil O.V.</i>
ДО ПАТОГЕНЕЗУ ЗАПАЛЕННЯ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ТРАВМІ ПІДНЕБІННЯ — <i>Чулак Ю.Л., Бадюк Н.С.</i>	247	TO THE PATHOGENESIS OF INFLAMMATION IN EXPERIMENTAL TRAUMA OF THE PALATE — <i>Chulak Y. L., Badiuk N. S.</i>
ВИВЧЕННЯ РЕПРОДУКТИВНОЇ ФУНКЦІЇ ЩУРІВ ІЗ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ ХРОНІЧНИМ ПРОСТАТИТОМ НА ТЛІ ЗАСТОСУВАННЯ КОМПЛЕКСУ БІОФЛАВОНОЇДІВ — <i>Каштелян О.А., Савицький І.В.</i>	252	STUDY OF THE RATS' REPRODUCTIVE FUNCTION WITH EXPERIMENTAL CHRONIC PROSTATITIS ON THE INTRODUCTION OF THE BIOFLAVONOID COMPLEX — <i>Kashtylyan O.A., Savytskyi I.V.</i>
ЗМІНИ ГОСТРОФАЗОВИХ ПОКАЗНИКІВ СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ ТА АКТИВНІСТЬ ФОСФОЛІПАЗИ А2 ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ПЕРИТОНІТІ — <i>Гуцулюк В.Г., Савицький І.В.</i>	259	CHANGES IN THE ACUTE PHASE INDICATORS OF THE SYSTEMIC INFLAMMATORY PROCESS AND THE ACTIVITY OF PHOSPHOLIPASE A2 IN EXPERIMENTAL PERITONITIS — <i>Gutsulyuk V.G., Savytskyi I.V.</i>
ДОСЛІДЖЕННЯ РІВНЯ ФАКТОРУ РОСТУ ЕНДОТЕЛІЮ ЯК ОДНОГО ІЗ ПРОВІДНИХ ПАТОГЕНЕТИЧНИХ МЕХАНІЗМІВ РЕГМАТОГЕННОГО ВІДСАРУВАННЯ СІТКІВКИ — <i>Левицька Г.В., Савицький І.В.</i>	265	STUDY OF THE ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR LEVEL AS ONE OF THE LEADING PATHOGENETIC MECHANISMS OF RHEGMATOGENIC RETINAL DETACHMENT — <i>Levytska G.V., Savytskyi I.V.</i>

Зміст:		Content:
НІМОТОП ТА РІОДИПІН ПРИГНІЧУЮТЬ СУДОМНІ РЕАКЦІЇ ЗА УМОВ КІНДЛІНГ-ІНДУКОВАНОЇ МОДЕЛІ ЕПІЛЕПТОГЕНЕЗУ — Вастьянов Р.С.	272	NIMOTOP AND RIODIPIN SUPPRESS SEIZURES IN CONDITIONS OF THE KINDLING MODEL OF EPILEPTOGENESIS — <i>Vastyanov R.S.</i>
ОСОБЛИВОСТІ ЕНЗИМНОЇ ЛАНКИ АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ НИРОК ЩУРІВ РІЗНОГО ВІКУ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ КРАНІОСКЕЛЕТНОЇ ТРАВМИ — <i>Гоженко А. І., Сушко Ю. І., Гудима А.А., Зачепа О. А.</i>	279	PECULARITIES OF ENZYMATIC PATHWAY OF ANTIOXIDANT PROTECTION IN KIDNEYS OF RATS OF DIFFERENT AGE IN CASE OF EXPERIMENTAL CRANIOSKELETAL INJURY — <i>Gozhenko A. I., Sushko Yu.I., Hudyma A. A., Zachepa O. A.</i>
ВПЛИВ НЕЗБАЛАНСОВАНОГО ЖИРОВОГО ХАРЧУВАННЯ НА СТАН ФЕРМЕНТНИХ СИСТЕМ НИРОК — <i>Гоженко А.І., Степан В.Т., Федорук О.С., Доцюк Л.Г., Степан Б.Т.</i>	291	THE INFLUENCE OF UNBALANCED FAT NUTRITION ON THE STATE OF ENZYME SYSTEMS OF THE KIDNEYS — <i>Gozhenko A.I., Stepan V.T., Fedoruk O.S., Dotsyuk L.H., Stepan B.T.</i>
Історія медицини	299	History of Medicine
ВНЕСОК АКАДЕМІКА МИХАЙЛА ОЛЕКСАНДРОВИЧА ЯСИНОВСЬКОГО В МЕДИЧНУ НАУКУ, ПРАКТИКУ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я ТА ПЕДАГОГІКУ. ЗНАЧЕННЯ ЙОГО РОБОТ У СУЧАСНІЙ КЛІНІЧНІЙ МЕДИЦІНІ — Вастьянов Р.С., Гуркалова І.П., Кузьменко І.А.	299	THE CONTRIBUTION OF ACADEMICIAN MYKHAILO OLEKSANDROVYCH YASYNOVSKYI TO MEDICAL SCIENCE, HEALTH PRACTICE AND PEDAGOGY. THE SIGNIFICANCE OF HIS WORKS IN MODERN CLINICAL MEDICINE — <i>Vastyanov R.S., Gurkalova I.P., Kuzmenko I.A.</i>
Правила для авторів	309	Rules for authors

ГОЖЕНКО АНАТОЛІЙ ІВАНОВИЧ ДО 75-РІЧЧЯ З ДНЯ НАРОДЖЕННЯ



Анатолій Іванович Гоженко народився 13 лютого 1948 року у м. Старобільськ, Луганської області. у 1972 році закінчив Чернівецький медичний інститут і вже у 1976 році після закінчення аспірантури у відомого патофізіолога-нефролога професора Пахмурного, захистив кандидатську дисертацію. У 1980 р. Гоженко А.І. став виконувачем обов'язків завідувача кафедри патофізіології Чернівецького медичного інституту, а з 1983 по 1989 роки був завідувачем цієї кафедри. У 1987 році він захищає докторську дисертацію на тему «Енергетичне забезпечення основних ниркових процесів та функцій у нормі та при пошкодженні нирок». У 1992 році йому присвоєно вчене звання професора.

Наказом Президента країни у 1998 році йому присуджено почесне звання Заслуженого діяча науки та техніки України. Гоженко А.І. у 1989 році переходить на роботу у Всесоюзний НДІ Гігієни водного транспорту, куди обирається за конкурсом завідувачем лабораторії гігієни харчування та у 1990 році він створює відділ профілактики та реабілітації.

У 1992 році професора А.І. Гоженка перевели на посаду дослідницького директора науково-практичного об'єднання «Медицина транспорту», до складу якого увійшов і інститут. За сумісництвом Анатолій Іванович продовжував до 1996 року працювати завідувачем відділу, потім головним науковим співробітником інституту. У період роботи на посаді дослідницького директора, а з 1994 року, одночасно і директора діагностичного центру, яскраво розкриваються його здібності організатора науки та практичної охорони здоров'я, повною мірою реалізується його інтерес до клінічних досліджень. У травні 2004 року професора А.І. Гоженка за результатами конкурсу Міністерства охорони здоров'я України було призначено директором ДП «Український науково-дослідний інститут медицини транспорту». На посаді

директора інституту він окреслив пріоритетну послідовність своїх адміністративно-управлінських завдань, спрямованих на розвиток наукової діяльності інституту, залучення співробітників інституту до розробки та впровадження наукових досягнень та покращення фінансового стану інституту.

Запровадження зазначених напрямів діяльності вже з першого року керівництва інститутом дали позитивні результати. Підвищилася роль інституту як головної наукової установи МОЗ України з усіх питань науково-методичної та організаційної допомоги медико-санітарним установам, які обслуговують працівників транспорту. У 2004 році в інституті відкрилася аспірантура без відриву від виробництва за спеціальністю «гігієна», в яку було прийнято 2 аспіранти. За цей період в інституті виконано та захищено 17 докторських та 47 кандидатських дисертацій, а в даний час заплановано та успішно виконується 22 докторських та 55 кандидатських дисертацій. У 2005 році Анатолій Іванович організував проведення I Міжнародного конгресу «Медицина транспорту», присвяченого 30-річчю освіти інституту та запропонував проводити його кожні п'ять років.

Під керівництвом Анатолія Івановича Гоженка колектив інституту багато років займається вивченням етіології та професійної обумовленості захворювань, і насамперед працівників транспортних галузей. Ці роботи безпосередньо пов'язані з екологічно та професійно орієнтованою концепцією ВООЗ про провідну роль умов життєдіяльності у формуванні та збереженні здоров'я населення. Щодо виробничих колективів транспортної галузі, насамперед Міністерства інфраструктури України, – це вивчення механізмів розвитку професійно зумовленої патології, підвищення ефективності лікувально-профілактичних заходів та оздоровлення, покращення умов праці працівників водійських та операторських професій. Щодо населення, яке проживає в районах транспортних комплексів, що активно функціонують, – це еколого-гігієнічна складова, яка є домінуючою в етіопатогенезі найбільш поширених класів захворювань інфекційної та неінфекційної патології. Усі перелічені проблеми багаторазово обговорювалися і описані у роботах професора А.І. Гоженка.

Значно підвищився науковий авторитет: на базі інституту створено науковий парк «Профілактична медицина та охорона праці», президентом якого обрано А.І. Гоженка: інститут виграв у міжнародному конкурсі почесне право на проведення, вперше у незалежній Україні, XI міжнародного симпозіуму з морської медицини у м. Одесі, за участю представників 44 країн світу.

Невичерпна енергія та безмежна широта наукових, педагогічних та організаційно-методичних інтересів розвитку профілактичних основ організації охорони здоров'я, представлені його особистою участю у більш ніж 2000 публікаціях у вітчизняних та зарубіжних виданнях, 80 монографіях, 9 підручниках та 5 навчальних. За безпосередньою участю Анатолія Івановича розроблено понад 100 винаходів, захищених авторськими свідоцтвами та патентами.

Професор А.І. Гоженко створив власну авторитетну міжнародну наукову школу «Клінічна та експериментальна патофізіологія», яка налічує понад 400 учнів та послідовників. Під його керівництвом підготовлено та захищено близько 50 докторських та близько 100 кандидатських дисертацій. Продовжуючи традиції попередників, А.І. Гоженко активно керує як теоретичними, так і клінічними роботами – дисертаційні роботи під його керівництвом виконані з патологічної та нормальної фізіології, фармакології, гігієни, акушерства та гінекології, морської медицини, кардіології, урології, алергології та медичної реабілітації, дерматології та інфекційних

хвороб.

Багато його учнів очолюють наукові колективи в Україні, Польщі, Канаді, США, Індії, тощо Професор А.І. Гоженко – один із провідних фахівців у галузі клінічної патофізіології. Він зробив значний внесок у вивчення патофізіології нирок: вивчив механізми формування гострої ниркової недостатності ренального генезу, роль простагландинів, ренін-ангіотензинової системи та оксиду азоту в їх розвитку, запропонував сучасну теорію гомеостазу. Вперше розшифрував механізми зниження клубочкової фільтрації у гострий період ушкодження нирок та довів його пристосувальний характер. Визначив первинний характер пошкодження проксимальних канальців, у генезі зменшення клубочкової фільтрації та формування гострої ниркової недостатності. А.І. Гоженко одним із перших почав вивчати неімунологічні механізми прогресування захворювань нирок.

Анатолій Іванович є активним прихильником та творцем клінічної патофізіології. Під його керівництвом вперше виконано цикл робіт з:

- динамічної теплотетрії, в яких розкрито теоретичні механізми та показано практичне значення вимірювання теплових потоків організму;
- визначення патогенетичної ролі порушень енергетичного обміну при патології нирок;
- вивчення патогенезу порушень водно-сольового обміну при патології вагітних;
- визначення ролі натрієвого балансу в модуляції нирок в нормі і при патології;
- вивчення патогенезу порушень функцій нирок при токсичному пошкодженні канальцевого відділу нефрону;
- патогенетичного обґрунтування принципів лікування гострого пошкодження нирок;
- визначення ролі оксиду азоту в регуляції функції нирок;
- визначення ролі нирок у патогенезі соматичних синдромів;
- фізіологічного обґрунтування оптимальних питних режимів;
- вивчення особливостей нейрогенних та гуморальних механізмів патогенезу алергічних захворювань;
- визначення функціонального ниркового резерву в нормі та при патології нирок;
- розроблення сучасної теорії регуляції водно-сольового гомеостазу;
- вивчення патогенезу діабетичної нефропатії та ролі ендотеліальної дисфункції;
- вивчення саногенезу та теоретичних основ реабілітації;
- вивчення програмованого біоуправління;
- патогенетичного обґрунтування використання ксенону у медицині;
- вивчення патогенезу клінічних варіантів синдрому Артюса;
- фізіологічного обґрунтування режимів знезараження та водопідготовки води;
- вивчення патогенезу професійно обумовленої патології;
- розробка сучасної теорії хвороби.

Протягом 1999-2011 років професор Анатолій Іванович Гоженко завідує кафедрою патологічної фізіології Одеського національного медичного університету. Він уперше в країні реорганізував кафедру з викладанням клінічної фізіології, продовжив славні традиції кафедри, закладені В.В. Підвисоцьким та вписав яскраву сторінку в її історію. Накопичений ним досвід на посадах завідувача лабораторії, відділу

заступника директора з наукової роботи, директора Діагностичного центру УНВО «Медицини транспорту», дозволили йому досягти успіху в розвитку кафедри, удосконалити науково-дослідну роботу та активізувати підготовку кадрів вищої кваліфікації. Дбайливо зберігаючи традиції кафедри, що має багатий досвід педагогічної майстерності, Анатолій Іванович справив «вибух» та «прорив» у плануванні кандидатських, а пізніше і докторських дисертацій, авторами яких були не лише співробітники кафедри, а й претенденти – практичні лікарі, докторанти. В результаті зусиль Анатолія Івановича, на одеській кафедрі працювали (професор О.О. Свірський, професор Б.А. Насібуллін) та працюють його учні – професори Котюжинська С.Г., Савицький І.В., доценти – Бабій В.П., Кузьменко І.А., Гончарова Л.В. та ін.

Маючи неосяжну енергію та працездатність, професор А.І. Гоженко під егідою Національної Академії наук та Академії медичних наук України, Міністерства Охорони Здоров'я України, Наукового товариства патофізіологів України, НДІ фізіології ім. О.О.Богомольця НАН України ініціював у травні 2000 р. проведення на базі Одеського державного медичного університету III Національного конгресу патофізіологів, присвяченого 100-річчю з дня народження академіка АМН М.М. Горєва – одного з перших учнів О.О. Богомольця. У роботі Конгресу взяли участь 156 делегатів від наукових та медичних центрів України (міст Києва, Харкова, Львова, Одеси, Чернівців, Тернополя, Полтави, Дніпропетровська, Донецька, Запоріжжя, Луганська, Сум, Сімферополя), а також, вчені з Японії, США, Німеччини, Австрії, Болівії. Робота учасників Конгресу – серед яких було 7 академіків, 6 член-кореспондентів НАН та АМН України, 46 докторів наук, 67 кандидатів наук, 30 делегатів – була присвячена актуальним напрямкам медицини: серцево-судинної патології, геронтології, патофізіології нервової та ендокринної системи, клінічної патофізіології та ін. Доповіді, представлені на конгресі, поштовхом до розробки елективного курсу з клінічної патофізіології для студентів 4 та 5 курсів ОНМедУ, які читалися у 2000-2001 навчальних роках з ініціативи професора А.І. Гоженка. А вже у 2002 р. на базі кафедри ОНМедУ було проведено пленум Українського товариства патофізіологів, яких започаткував перехід викладання патофізіології з широким використанням клінічного матеріалу, що наблизило навчальний процес та підготовку майбутніх лікарів до проблем та завдань клінічної медицини.

50 років – науково-педагогічної діяльності А.І.Гоженка вражають. Він вже 25 років – заслужений діяч науки і техніки України, 35 років – доктор медичних наук. Визнаний лідер серед патофізіологів України за кількістю цитувань у Google Scholar – понад 4600, h-index – 30, Scopus - 3

Анатолій Іванович як науковець, педагог та організатор завжди на передових позиціях розвитку медичної науки та патофізіології, що й стало підставою для наукової патофізіологічної громадськості країни обрати його Президентом українського наукового товариства патофізіологів у 2016 році. У 2019 році він організував та очолив Українську асоціацію медичної науки. Це напрочуд уважна, доступна, доброзичлива людина, яка любить своїх учнів і своє дітище - науку.

Сьогодні всі ми, його учні, колеги та ті, яким щастить працювати поруч з видатною особистістю, висловлюємо щирі слова вітання з приводу Славного Ювілею Анатолія Івановича професора Гоженка. Кажуть, що 75 – це вік мудрості, пошани, поваги і слави. А ми бажаємо, щоб для Вас він також був віком міцного здоров'я, бадьорості, радості, благополуччя і сімейного душевного тепла!

Лекції

Lecture

УДК 616.61-072.72

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.7617532>

НИРКИ И ГОМЕОСТАЗ

Гоженко А.І.

ДП «Український НДІ медицини транспорту МОЗ України»

ПОЧКИ И ГОМЕОСТАЗ

Гоженко А.И.

ГП «Украинский НИИ медицины транспорта МЗ Украины»

KIDNEYS AND HOMEOSTASIS

Gozhenko A.I.

SE "Ukrainian Research Institute of Transport Medicine of the Ministry of Health of Ukraine"

Summary/Резюме

The lecture is devoted to the role of the kidneys in maintaining homeostasis. The results of our own long-term research are presented. Identified problems, the solution of which is necessary to improve the diagnosis, prevention and treatment of kidney diseases.

Key words: *kidneys, homeostasis, pathophysiology*

Лекція посвящена ролі почек в поддержании гомеостаза. Приведены результаты собственных многолетних исследований. Определены проблемы, решение которых необходимо для усовершенствования диагностики, профилактики и лечения заболеваний почек.

Ключевые слова: *почки, гомеостаз, патофизиология*

Лекція присвячена ролі нирок у підтриманні гомеостазу. Наведені результати власних багаторічних досліджень. Визначені проблеми, вирішення яких необхідно для удосконалення діагностики, профілактики і лікування захворювань нирок.

Ключові слова: *нирки, гомеостаз, патофізіологія*

Однією з основних умов існування складних багатоклітинних організмів є стабільність складу позаклітинної рідини. З часів К. Бернара прийнято визначати такий стан гомеостазом. Добре відомо положення про те, що клітина, яка виникла як основна структурно-функціональна форма живого у зовнішньому середовищі вод Первинного океану, зберегла потребу для свого існування в основних характеристиках цього навколишнього середовища. Такою для клітин багатоклітинного організму є позаклітинна рідина. Тому гомеостаз є не тільки однією з фундаментальних теорій, а й основою багатьох медичних технологій, особливо у галузі реаніматології і лікування критичних станів.

В історичному плані під гомеостазом спочатку розуміли характеристики водно-сольового складу позаклітинної рідини, які відповідали складу Первинного океану, але в подальшому вони були доповнені за рахунок ряду речовин, пов'язаних з метаболізмом клітин: глюкози, ліпідів, білків, амінокислот. Таким чином, поняття гомеостазу було розширено. Однак, вважаємо, що всі параметри гомеостазу слід поділити на дві великі групи: конституціональні і функціонально-метаболічні. До перших належать параметри водно-сольового складу: осмоляльність, концентрації H^+ , натрію, кальцію, калію, магнію. Однак і ця група включає в себе дві функціонально різні за характеристиками підгрупи. Ми вважаємо, що основною функцією водно-сольового обміну є підтримання необхідного вмісту води в клітині. Це обумовлено тим, що обмін речовин відбувається у водній фазі. В свою чергу кількість води в клітині визначається осмоляльністю, тобто силами утримання води у клітині водорозчинними речовинами. Умовно ми можемо прийняти величину осмоляльності в клітині в середньому 300 мосм/л. Обмін води між клітиною і позаклітинною рідиною здійснюється її пасивним переміщенням по осмотичному градієнту. В нормі величина осмоляльності позаклітинної рідини дорівнює її величині всередині клітини, тобто 300 мосмоль/л. В свою чергу визначальною величиною для осмоляльності позаклітинної рідини є концентрація натрію, яка складає біля 95 % цього показника. Отже, для нормального вмісту води в клітині, крім загальної кількості, що надходить в організм, необхідною є концентрація натрію у позаклітинній рідині, підтримка якої і є найважливішим регульованим параметром гомеостазу. Таким чином, вода і натрій є основними регульованими параметрами водно-сольового обміну. До другої частини цієї групи показників водно-сольового гоме-

остазу відносяться концентрації у позаклітинній рідині H^+ , калію, кальцію і магнію. Вони не відіграють значної ролі безпосередньо у водному балансі організму, однак мають більше значення для регуляції цілого ряду функцій клітин. До другої групи функціонально-метаболічних констант відносяться дві підгрупи метаболітів: субстрати і кінцеві продукти обміну речовин. Підтримання відносно стабільних концентрацій метаболітів забезпечується як за рахунок надходження з їжею, так і метаболічного регулювання, що включає взаємоперетворення, депонування та використання. Принципово іншими є механізми регуляції кінцевих продуктів обміну речовин. Їхня концентрація в плазмі крові, багато з яких є токсичними речовинами, гомеостатується практично повністю шляхом неперервного виведення з організму. Причому більшість кінцевих продуктів обміну речовин розчинна у воді, а тому основним шляхом видалення водорозчинних кінцевих продуктів обміну з організму є виведення нирками, які є головним органом, що регулює стан водно-сольового гомеостазу шляхом виконання ряду функцій. До них належать екскреторна, осмо- і волюморегулююча, іонорегулююча і кислотовиділювальна, які виконують найважливішу роль регуляції гомеостазу в організмі. Водночас у процесі еволюції у теплокровних тварин, що вийшли на суходіл, функція нирок спочатку була спрямована переважно на виведення з організму кінцевих продуктів обміну речовин, яка здійснювалася за рахунок екскреторної функції нирок. За нашими даними саме екскреторна функція є основною й первинно виниклою функцією нирок. Вона базується на процесах переміщення води та розчинених речовин транскарілярно у ниркових клубочках, де основною перепорою для транссудації рідини є переміщення через базальну мембрану, через яку вільно проходить позаклі-

тинна рідина з усіма низькомолярними речовинами. Цей принцип обміну використовується в організмі також для переміщення позаклітинної рідини з інтерстиціального простору у внутрішньосудинний, що забезпечує відведення метаболітів від клітин. У наступному у нирках шляхом транссудації через базальну мембрану капілярів водорозчинні метаболіти потрапляють у первинну сечу. Виведення нирками великої кількості кінцевих продуктів метаболізму досягається за рахунок фільтрації у ниркових клубочках, де й формується ультрафільтрат, чому сприяє високий рівень кровозабезпечення нирок і фільтраційного тиску за рахунок різниці діаметрів артеріол, що приводять і відводять кров до клубочків. Отже, саме для постійного виведення з організму людини кінцевих продуктів метаболізму у великих кількостях у нирках дуже висока інтенсивність кровозабезпечення. Так нирковий кровоток в умовах основного обміну складає біля 20 % від хвилинного об'єму крові, хоча вага нирок знаходиться в межах 0,5 % від ваги тіла, тобто інтенсивність кровозабезпечення на одиницю усередненої ваги тіла у 40 разів більше в нирках і у 5-6 разів більше, чим в головному мозку. Саме завдяки інтенсивному кровозабезпеченню нирок шляхом ультрафільтрації, тобто без енергетичних затрат, з організму виводяться токсичні метаболіти. При цьому фільтрується біля 1/5 плазми крові, яка протікає через ниркові капіляри. Інтенсивність ультрафільтрації складає 110-130 мл за хв, а за добу утворюється біля 150-185 л ультрафільтрату, який містить кінцеві продукти обміну речовин, але за сольовим складом ідентичний плазмі крові за виключенням практично тільки білків. Отже, величина добового ультрафільтрату майже у 10 разів більше, ніж вміст в організмі позаклітинної рідини, тому основна кількість її повинно повернутися в організм людини. При цьому ви-

ведення рідини з організму складає біля 1 % від ультрафільтрату, але не менше 0,3%. Це обумовлено тим, що саме в такій кількості води можуть бути видалені з організму кінцеві продукти метаболізму. Ця величезна робота з повернення в організм 99-99,7 % рідини потребувала створення у нирках досконалих механізмів повернення води і іонів, в першу чергу натрію, в організм. Для реалізації цієї задачі була утворена надзвичайно складна і диференційована система зворотного транспорту на основі реабсорбції, для чого була сформована система ниркових каналців, які у сукупності з судинними клубочками склали єдину структурно-функціональну одиницю нирок – нефрон. В цілому, ультрафільтрація і реабсорбція утворили двухкомпонентний механізм функціонування нирок. Отже, складна структурно-функціональна організація діяльності нирок, яка дозволяє виконувати найважливіші гомеостатичні функції (осмо-, волюмо- і іонорегулюючі та кислотовидільвальну), виникла у зв'язку з необхідністю супроводу основної і пріоритетної екскреторної функції. Однак виникнувши вторинно, ці функції обумовили створення складних механізмів транспорту з досконалою системою регуляції. В свою чергу необхідно виділити систему регуляції клубочкової фільтрації і більш складну регуляцію каналцевої реабсорбції. В нормі величина клубочкової фільтрації дорівнює 110-130 мл/хв, яка визначається в умовах основного обміну, як часто говорять, функціонального покою. Така величина фільтрації забезпечує необхідне виведення з організму кінцевих продуктів обміну речовин (токсинів), які утворюються. Можна припустити, що зі збільшенням інтенсивності метаболізму кількість токсинів, що утворюються, може зростати і для їх виведення необхідно підвищувати клубочкову фільтрацію. Функціональні можливості для цього в організмі є. Відомо, що

швидкість клубочкової фільтрації може зростати практично вдвоє. Ця здібність отримала назву функціонального ниркового резерву. Встановлено, що підвищення ниркового кровотоку відбувається зі збільшенням зовнішньої роботи серця. Функціонально це обумовлено тим, що зростання швидкості тканевого метаболізму завжди пов'язано з підвищенням системного кровозабезпечення тканин. У зв'язку з цим, мабуть, і виникла системна регуляція діяльності нирок з підвищення клубочкової фільтрації. Було встановлено, що зростання роботи серця призводить до підвищення швидкості клубочкової фільтрації, в основному, шляхом впливу на нирки б-ПНУГ, який утворюється в кардіоміоцитах правого і лівого передсердь, а наповнення останніх є причиною збільшення серцевого викиду з послідовним підвищенням кровозабезпечення організму і зростанням швидкості метаболізму та утворенням токсинів-метаболітів. Цей тісний зв'язок серця і нирок ми вперше виявили у пацієнтів з початковими проявленнями серцевої недостатності. б-ПНУГ є основним системним регулятором, гормоном, який підвищує нирковий кровоток, стимулюючи утворення у артеріолі клубочка, що приносить оксид азоту, який сприяє розширенню діаметра артеріоли, що приносить кров. Це дуже швидкий спосіб підвищення ШКФ, хоча в той же час дія NO нетривала. Важливо підкреслити, що системні механізми зменшення ШКФ практично не існують, а це, мабуть, обумовлено тим, що зменшення швидкості виведення метаболітів обміну речовин нижче рівня основного обміну фізіологічно недоцільно за виключенням зниження роботи серця і зниження артеріального тиску. Набагато більш складною видається система регуляції канальцевої реабсорбції враховуючи надзвичайно важливе її значення для реалізації гомеостатичних функцій.

Умовно всі регуляційні механізми можна розділити на дві великі групи: внутрішньониркові та позаниркові. До внутрішньониркових відносяться механізми саморегуляції нефрону: клубочково-канальцевий, канальцево-канальцевий і канальцево-клубочковий баланси. Завдяки їм зростання ШКФ автоматично викликає підвищення реабсорбції у проксимальних канальцях, а підвищення доставки ультрафільтрату до дистальних канальців стимулює в них реабсорбцію. В першу чергу відбувається зростання реабсорбції натрію і води, що забезпечує підтримання основних констант водно-сольового балансу і особливо попередження ренальних втрат натрію. Ступінь завантаження нефрону ультрафільтратом особливо ефективно контролюється внутрішньонирковою ренін-ангіотензиновою системою.

По суті внутрішньониркові механізми контролю ультрафільтрації є облігатними, так як незалежно від стану водно-сольового гомеостазу більша частка води і натрію повинні бути повернуті в організм. Будь які інші системні потреби регуляції водно-сольового балансу зазвичай не перевищують декількох відсотків від об'єму ультрафільтрату.

У зв'язку з цим основні системні механізми утворені таким чином, щоб попередити можливі ренальні втрати води і натрію з організму, до речі, у цьому плані ренальні механізми багато в чому підпорядковані позанирковим системним. Найбільш швидкою і точною системою регуляції є підтримання водного балансу організму. У більшості випадків це спрямовано на попередження втрат води з організму. Однак контроль вмісту води головним чином побудований на підтриманні осмоляльності плазми крові, а не загальної кількості її в організмі. У випадку виникнення дефіциту води і відповідно підвищення осмоляльності плазми крові включається осморегулююча система, котра активується

ся при виході води з клітин гіпоталамуса, якщо осмоляльність позаклітинної рідини зростає, що може бути викликано як водною депривацією, так і підвищенням позаклітинних втрат води, частіше при збільшенні потовиділення або втрат з експиратом. Осмотична активація клітин гіпоталамуса призводить до підвищення секреції клітинами супраоптичного ядра гіпоталамуса вазопресину, який різко збільшує реабсорбцію води у кінцевих відділах дистальних канальців і особливо у збиральних трубках. При цьому вазопресин не викликає спазму ниркових судин, що досягається за рахунок одночасного збільшення секреції вазодилаторних простагландинів у мозкових структурах нирок.

Вазопресин відноситься до древніших гормональних регуляторів водно-сольової дії швидкої дії. У випадку надходження в організм надлишків води осмоляльність позаклітинної рідини зменшується зі зниженням синтезу вазопресину й падає транспорт води у ниркових канальцях, діурез зростає.

В реалізації ниркових ефектів вазопресину ключова роль належить клітинним аквапоринам і осмотичному градієнту, який формується у мозкових структурах нирок. Важливо підкреслити, що осмоляльність позаклітинної рідини майже на 95 % визначається концентрацією натрію, у зв'язку з чим регуляція водного обміну тісно пов'язана з обміном натрію. Між тим самостійно за концентрацією натрію його обмін не регулюється в організмі. Головною причиною дефіциту натрію, котрий може виникати в фізіологічних умовах, є зменшення його надходження, враховуючи його обмежений вміст, особливо в рослинній їжі, а також наявність фізіологічних втрат з потом і сечею, величина яких, як правило, знаходиться в межах 5-6 г у перерахунку на натрію хлорид і не може бути зменшена. До речі, цим і визначається мінімальний вміст натрію у

раціоні харчування. У зв'язку з цим, а також можливими ренальними втратами в організмі існує міцна регуляторна система попередження втрат натрію. Це, в основному, відноситься до ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, яка обмежує в першу чергу ренальні втрати натрію в організмі шляхом зростання реабсорбції натрію переважно у ниркових канальцях, особливо дистальних. На цей процес і витрачається практично основна кількість аеробно синтезуємої енергії АТФ з використанням практично всього кисню, який доставляється до нирок. За енергозатратами нирка на одиницю маси тканини у 2-3 рази більше, чим тканина головного мозку. Таким чином, виконання пріоритетної екскреторної функції нирок у фізіологічних умовах супроводжується необхідністю виконання великого об'єму роботи з активного транспорту натрію, а вторинно і реабсорбції води, необхідних для попередження порушень водно-сольового гомеостазу, до якого може привести висока швидкість клубочкової фільтрації, що супроводжується загрозами ренальних втрат основних компонент ультрафільтрату: натрію і води. У зв'язку з цим інтенсивна функція канальцевого відділу нефрону регулюється складною і взаємопов'язаною системою регуляції водно-сольового гомеостазу, котра повністю підпорядкована його забезпеченню, тобто складна диференційована система канальцевого транспорту забезпечує гомеостаз позаклітинної рідини як умови підтримання стабільності об'єму позаклітинного сектора, гемодинаміки, та й, отже, всього метаболізму в організмі людини.

У зв'язку з тим, що нирки виконують в організмі людини найважливіші гомеостатичні функції закономірним є їх можливе порушення при патології нирок.

На теперішній час захворювання

нирок звертають на себе особливу увагу як у зв'язку з їх частотою, так і важкістю наслідків.

За останні півстоліття структура захворюваності нирок значно змінилась. Якщо раніше особливу увагу приділялося гломерулонефриту і пієлонефриту, які, по суті, є первинно нирковими захворюваннями, коли вони є прямим наслідком переважно або навіть вибіркового враження нирок, то в останнє десятиріччя зростає доля вторинних вражень нирок у першу чергу при системних захворюваннях (цукровий діабет, гіпертонічна хвороба, атеросклероз, системні захворювання сполучної тканини). Разом з тим змінюється і структура первинно ниркової патології, де на зміну інфекційним агентам приходять багаточисельні, в першу чергу, хімічні ураження, що обумовлено зростаючим екотоксичним навантаженням на організм людини і низкою інших причин. Така різноманітність причин ниркової патології у поєднанні з можливими наступними порушеннями гомеостатичних функцій передбачає різноманітність клінічних проявів і навіть нозологій. Дійсно, відома клінічна різноманітність ниркових захворювань, що обумовлено в першу чергу особливостями їх етіології. Разом з тим давно відомо, що характер порушень ниркових функцій при різних патологіях має загальні характеристики, а їх результати є, як правило, типовими за своєю природою, бо кінцевим підсумком їх прогресування є гостра або хронічна ниркова недостатність. Такі загальні результати різних ниркових нозологій, що в той же час обумовлені наявністю етіологічних особливостей пошкодження, закономірно передбачають наявність загальних патогенетичних механізмів розвитку гострої і хронічної ниркової недостатності. Причому, на відміну від інших захворювань, де гострі проявлення патології закономірно передують хронічним порушенням, які між

собою тісно взаємопов'язані, гостра та хронічна ниркові недостатності значно відрізняються клінічними проявами і часто є обов'язковими стадіями розвитку ниркових нозологій. Слід зазначити, що основним порушенням при нирковій недостатності, як гострій так і хронічній, є накопичення азотистих шлаків, токсичних кінцевих продуктів метаболізму в плазмі крові, що називається азотемією, яка свідчить про зниження швидкості клубочкової фільтрації і порушення екскреторної функції нирок. Важливо підкреслити, що екскреторна функція нирок є енергонезалежною, що найбільш просто регулюється, здійснюється завдяки процесу ультрафільтрації у ниркових клубочках. Між тим саме зниження швидкості клубочкової фільтрації при гострій і хронічній нирковій недостатності має принципово різний характер. До такого висновку ми дійшли на основі експериментальних досліджень патогенезу токсичних нефропатій та гострої ниркової недостатності. У той же час багаторічні дані літератури дозволили сформулювати наявність вже класичних видів гострої ниркової недостатності: преренальну, ренальну і постренальну. Причому преренальна і постренальна по суті є станами, коли спочатку блокується клубочкова фільтрація в результаті різкого зменшення кровозабезпечення або блокади відтоку сечі від нирок. В обох випадках відбувається різке зниження фільтраційного тиску і згодом ШКФ. В даний час загальноприйнятим є положення про те, що з найбільш частото зустрічається ренальна форма, коли з тих або інших причин відбувається первинне ушкодження паренхіми нирок.

Хоча провідною патогенетичною ланкою ренальної форми ГНН є порушення процесу клубочкової фільтрації, однак більшість етіологічних факторів в першу чергу пошкоджують каналцеві процеси реабсорбції, а не клубочки ни-

рок. Поряд із літературним матеріалом в нашій науковій школі був виконаний великий цикл досліджень з вивчення патогенезу токсичних нефропатій, які розвивалися внаслідок дії сулеми, солей кадмію, платини, золота, талію, чотирхлористого вуглецю, фторидзину, гентаміцину, фосфаміду, нітрату натрію, гістотоксичної гіпоксії. На різних експериментальних моделях було встановлено, що у всіх випадках виявляються три основні типи порушень: зниження діурезу, протеїнурія і зростання екскреції натрію (тобто сечевий синдром), а головним механізмом є зменшення швидкості клубочкової фільтрації. Ступінь всіх порушень зростала дозозалежно. При цьому морфологічними, гістохімічними і біохімічними дослідженнями було показано, що найбільші порушення все же спостерігаються у ниркових каналцях і, особливо, в проксимальному відділі нефрону. Вперше це було нами показано на моделі експериментального гломерулонефриту. Причому зі збільшенням дози токсичних речовин ступінь цих пошкоджень зростала. Однак серед порушень функціональних характеристик діяльності нирок дозозалежний характер мало тільки зменшення клубочкової фільтрації з послідуємим підвищенням ступеню азотемії. Ці дослідження дозволили прийти до низки висновків. По-перше, пріоритетним в патогенезі токсичних нефропатій є каналцеві пошкодження. По-друге, найбільші порушення відбуваються у проксимальному відділі нефрону, хоча враховуючи більш високу інтенсивність енергопродукції енергозалежного транспорту в дистальних каналцях можна було припустити їх пріоритетне пошкодження. По-третє, основним порушенням функції нирок при токсичних нефропатіях було зниження клубочкової фільтрації, що приводило до обернено пропорційного зростання азотемії, тобто ступеню ГНН. По-четверте, попри пріоритетне пошкодження

каналців при всіх вивчених моделях нефропатій каналцеві процеси, судячи з показників реабсорбції води і натрію, хоча й порушувались, але ступінь загального пригнічення транспорту не була пропорційна важкості нефропатії. Як наслідок, ренальні втрати води, натрію, калію і осмотичних активних речовин зростали, однак їх ступінь не була пропорційна ступеню важкості ГНН у порівнянні зі зміненням рівня азотемії.

При вивченні виявлені невідповідності між більшим ступенем падіння клубочкової фільтрації і станом функціональних порушень каналцевих процесів реабсорбції і було висловлено припущення про те, що порушення клубочкової фільтрації по відношенню до пошкодження ниркових каналців, як правило, носять вторинний характер та є наслідком зниження ниркового кровотоку. Встановлено, що це зменшення виявляється практично відразу після введення нефротоксикантів. Було висловлено положення та доведено, що зниження ниркового кровотоку і відповідно клубочкової фільтрації є частиною адаптивних реакцій пошкодженої нирки, які направлені на попередження порушень водно-сольового гомеостазу при пошкодженні каналцевих процесів, котрі забезпечують функції осмо-, волюмо-, іонорегулюючих систем. Потім було висказано й обґрунтовано положення про те, що при пошкодженні нирок у ниркові каналці потрапляє тільки така кількість води, натрію та інших іонів, яка може бути реабсорбована пошкодженими нефронами. Єдиним способом такої функціональної перебудови може бути зменшення клубочкової фільтрації і відповідно фільтраційного заряду іонів до рівня функціональних можливостей пошкоджених нефронів. Як наслідок при токсичних нефропатіях переважно знижується клубочкова фільтрація, а ГНН характеризується зростанням рівня кінцевих продуктів обміну речовин, в

20

основному азотистого, в результаті порушення екскреторної функції нирок, в той же час інших існуючих порушень водно-сольового обміну практично не відбувається. Це обумовлено тим, що якщо б при пошкодженні канальцевого відділу нефрону ультрафільтрація не зменшувалася і загрузка ультрафільтратом залишалася колишньою, то у пошкоджених канальцях при значимо пригніченій реабсорбції і секреції могли б відбутися істотні втрати з організму як іонів, так і низки органічних речовин. Аналізуючи літературні дані, ми упевнилися у тому, що будь-яке пошкодження ниркової паренхіми завжди призводить до зниженню ниркового кровотоку, що принципово відрізняє реакцію практично всіх органів і тканин на пошкодження (альтерацію), яка завжди первинно супроводжується розвитком артеріальної гіперемії як основної реакції мікроциркуляції, котра є проявом другої стадії запалення. Раніше ми пояснили це тим, що зростання мікроциркуляції у пошкодженій нирці повинно було призвести до підвищення ШКФ, що в умовах порушень канальцевого відділу нефрону повинно було б викликати ренальні втрати ультрафільтрату з послідовними порушеннями водно-сольового гомеостазу, які мало контролюються. Наслідком такої особливості реакції ниркової паренхіми на пошкодження є і те, що у нирковій тканині не розвивається класична запальна реакція і переважають дегенеративно-дистрофічні процеси, так як функціональний стан нирок, по суті, регулюють ту кількість крові, яку може бути доставлено до її пошкодженої паренхіми без шкоди для її гомеостатичних функцій. Закономірно виникло питання про механізми такого самоконтролю мікроциркуляції функції нирок.

Вже у 70-80-і роки в нашій науковій школі була виконана серія експериментальних досліджень, яка показала, що базовим механізмом саморегуляції ни-

рок є активація внутрішньониркової ренін-ангіотензинової системи, котра контролює тонус артеріоли, що приводить, здійснюючи канальцево-клубочковий контроль забезпечуючи адекватну функціональним можливостям канальців величину ШКФ, а отже і фільтраційну загрузку нефрону. Як зараз добре відомо, цей контроль здійснюється за кількістю ультрафільтрату і натрію, які досягають macula densa, що контролює функцію внутрішньониркової PAC. Однак такий механізм сформований тільки на основанні внутрішньониркової регуляції. Разом з тим нами встановлено, що формування такої внутрішньониркової відповіді багато в чому залежить від стану водно-сольового гомеостазу, причому з пріоритетом гомеостазу натрію. Докази були отримані у багаточисельних роботах з вивчення особливостей пошкодження нирок і формування ниркової відповіді і характеру розвитку ГНН в умовах різного натрієвого балансу. Загальний висновок, який був зроблений, полягав у тому, що ступінь ГНН багато в чому залежить від натрієвого балансу організму. У тварин, які знаходилися на низьконатрієвому раціоні харчування на відміну від тих, що були на високонатрієвому раціоні, ступінь важкості ГНН була значно більш високою. Ці спостереження послужили підґрунтям для висновку про те, що зниження ниркового кровотоку і ШКФ залежать не тільки від того скільки натрію потрапляє в дистальний каналець, але й від того, який баланс натрію в організмі – при низькому вмісті натрію в організмі активність внутрішньониркової PAC вище, а це обумовлено тим, що на стан внутрішньониркової PAC впливають системні регуляторні механізми контролю натрієвого обміну. Було показано, що при загрозі дефіциту натрію в організмі знижується вироблення б-ПНУГ, який в нормі зменшує активність PAC і ниркові механізми попередження зменшення

натрію в організмі активуються. В умовах пошкодження каналцевого відділу нефрону (проксимальних каналців) попередження ренальних втрат натрію здійснюється в основному за рахунок зменшення ШКФ, що, однак, призводить до розвитку і підвищення важкості ГНН. Таким чином, перебудова реакції нирок при пошкодженні обумовлена не тільки ренальним контролем, але і коректується механізмами системної регуляції натрієвого балансу, а і у випадку стану дефіциту натрію в організмі, коли додаткова втрата натрію з сечею може привести до порушення водно-сольового балансу саме системні регуляторні механізми підвищують активність каналцево-клубочкового зв'язку. Сумація, а точніше взаємодія цих двох механізмів – ренального і системного забезпечує максимально ефективну регуляцію натрієвого балансу.

Таким чином, функція нирок в умовах позитивного балансу натрію при токсичних нефропатіях істотно відрізняється. По-перше, не розвивається класична олігонурія, більш того часто реєструється поліурія, по-друге, зниження ШКФ, хоча і має місце все ж таки фільтрація в рази перевищує показники, які спостерігаються у тварин з дефіцитом натрію в раціоні харчування. Відповідно і зменшена виразність азотемії. Причому більш низькі показники ниркової недостатності супроводжуються ще більш значною протеїнурією. Це дозволило дійти висновку про те, що у щурів при токсичній нефропатії, яка розвивається при позитивному балансі натрію, ступінь пошкодження каналцевого проксимального відділу нефрону не зменшується, що було підтверджено морфологічними і гістохімічними дослідженнями, а визначені більш високі показники ШКФ вказують на те, що хоча каналцево-клубочковий баланс активується, але при високому вмісті натрію в раціоні харчування, але в меншій мірі,

що обумовлено коригуючим впливом системних механізмів регуляції натрієвого гомеостазу, котрі моделюють механізми ниркової саморегуляції бо основною задачею нирок є підтримання водно-сольового гомеостазу. В умовах надлишку натрію в організмі системні механізми регуляції водно-сольового гомеостазу не тільки не активують ренальні механізми, а й навпаки блокують. Показано, що це обумовлено в першу чергу зростанням утворення б-ПНУГ, блокадою системної РААС і навіть зростанням секреції вазопресину, який стимулюється гіперосмією. Перебудова ренальної регуляції натрієвого балансу обумовлена як пригніченням всередині ниркової РАС, так і підвищенням утворення вазодилаторів: оксиду азоту, простагліну і простагландину Е, ПГЕ, що й перешкоджає спазму ниркових судин, але все ж повної блокади каналцево-клубочкового зворотного зв'язку не відбувається, а це вказує на певну автономність ниркової РАС, для якої зростання надходження ультрафільтрату до *maculo clensa* завжди є механізмом активації.

Внаслідок цього відбувається зменшення ШКФ, хоча у набагато меншому ступені, чим при дефіциті натрію в раціоні харчування. Ґрунтуючись на цих роботах, що були виконані в нашій науковій школі, було зроблено ряд висновків. По-перше, патогенний вплив на нефрон при гострій патології частіше всього пошкоджує каналцевий відділ, причому переважно проксимальний, по-друге, ступінь втрати натрію, основного гомеостатуючого іону, зростає, але, як правило, незначно й непропорційно ступеню пошкодження каналців, по-третє, основним наслідком пошкодження каналцевого відділу нефрону завжди є зниження ШКФ, яке прямо пропорційне ступеню каналцевого пошкодження, по-четверте, зменшення ШКФ носить регуляторно-адаптивний

характер й направлено на попередження втрат ультрафільтрату, і в першу чергу натрію з організму, по-п'яте, чим більше виражена адаптивна реакція пошкодження нирок, тим більше ступінь розвитку ГНН, тобто підтримання водно-сольового гомеостазу супроводжується зниженням екскреторної функції з розвитком азотемії в результаті не повного виведення токсичних метаболітів, що утворюються. Слід відзначити, що досліді з введенням хлориду натрію тваринам з токсичною нефропатією супроводжуються підвищенням ШКФ, а це дає основу вважати, що пошкоджені нефрони здатні до відновлення і зменшення їх кількості не відбувається – при ГНН у нирках присутні пошкоджені нефрони, частка з яких не функціонує.

Значним явищем у нефрології стала пропозиція у 2004 р. про поняття гострого ушкодження нирок. Це було в першу чергу обумовлено тим, що виникаючі пошкодження нирок, як було багатократно показано, далеко не завжди приводить до розвитку ГНН. Встановлено, що між первинними ознаками пошкодження нирок, про які судять в першу чергу за появою сечового синдрому, до розвитку ГНН може пройти від декількох днів іноді навіть до тижнів. В нашій науковій школі було проаналізовано функціональний стан нирок при 20 захворюваннях з розвитком ГНН. На підґрунті результатів нами була запропонована класифікація ГНН, де на початку захворювання була виділена фаза компенсації і прихованого пошкодження.

В даний час цей період захворювання позначається як синдром гострого пошкодження нирок. Вважається, що характер ураження нирок під впливом різних причин носить практично типовий характер. Описання цього синдрому є обґрунтуванням для проведення нефропротекторної терапії, яка проф-

ілакує подальший розвиток ГНН. У зв'язку з цим закономірно виникає питання про те, що сприяє переходу гострого ураження нирок в ГНН. Наші дослідження токсичних нефропатій показали, що ступінь пошкодження нирок носить дозозалежний характер. Однак якщо в етіології пошкодження нирок питання очевидне, то в плані патогенезу не зрозумілим є перехід з явищ порушень функцій до розвитку ГНН. Наші дані дозволяють прийти до висновку, що первинне пошкодження проксимальних канальців до тих пір, поки воно компенсується дистальними відділами нефрону за механізмом канальцево-канальцевого балансу, не приводить до розвитку ГНН. Таким чином, ми вважаємо необхідним звернути увагу на те, що до розвитку загальновизнаних симптомів ГНН і, в першу чергу азотемії, з'являються зміни в сечі, в першу чергу протеїнурія, яка свідчить про наявність пошкодження нирок. Це дало нам підґрунтя виділити прихований період, в якому відбувається компенсація за рахунок ФНР. Необхідно припустити, що популяції нефронів пошкодженої нирки функціонально гетерогенна. В більш пошкоджених нефронах відбувається перехід з канальцево-канальцевого рівня компенсації на канальцево-клубочковий за рахунок активації внутрішньониркової РАС. Чим вище ступінь пошкодження нефрону і збільшення надходження ультрафільтрату (основний компонент якого є натрій), тим більше активується РАС і тим більше виражено наступне зменшення кровозабезпечення нирок. Причому така реакція зниження ниркового кровотоку відповідно приводить до зменшенню клубочкової фільтрації. Про практично миттєве включення реакції зменшення ниркового кровотоку свідчили і наші дані, що дозволили зафіксувати це явище вже в перші часи після введення нефротоксиканту сулеми. І це абсолютно необхідно для того,

щоб попередити можливу втрату ультрафільтрату (натрію), коли механізми канальцево-канальцевого балансу вже недостатні. Така точність і швидкість регулювання нирок підвищується в умовах низьконатрієвого раціону харчування і знижується за високого вмісту натрію в організмі. Однак навіть великий надлишок натрію в організмі повністю не блокує внутрішньонирковий механізм контролю фільтрації. Між тим падіння ниркового кровотоку, будучи повністю залежними від ступеню пошкодження проксимальних канальців в той же час не носить повністю характеру лінійного зниження. В той же час введення щурам 9,4 мг сулеми на 1 кг ваги викликає бікортикальний некроз нирок з явищем анурії і зростанням явищ ГНН. На нашу думку, це настає тоді, коли не тільки зупиняється клубочкова фільтрація, але й у нирках вже не достатньо кисню для підтримання клітинних функцій канальцевого епітелію з контролю гомеостазу клітин нефроепітелію. Тим більше, що в умовах пошкодження клітин потреба нирок у кисні зростає. Нами висказано припущення про те, що при цьому також виникає явище вторинного пошкодження паренхіми нирок ішемічного генезу в першу чергу епітелію ниркових канальців. Це в свою чергу обумовлює зниження їх здібності реабсорбувати натрій, що створює загрозу ренальних втрат натрію, яка попереджається ще більш високою активацією PAC зі зниженням ниркового кровообігу з розвитком ішемії й з практично повним припиненням клубочкової фільтрації. Таким чином, ренальні механізми компенсації стають реакціями пошкодження. З наростанням некрозу виникають незворотні пошкодження нирок.

Таким чином, гостре пошкодження нирок закономірно може приводити до ГНН. З іншого боку можливі також наступні результати: видужання і розвиток

ХХН. В основі виникнення і прогресування ХХН знаходиться прогресуюче зниження кількості нефронів. Важливо відмітити, що будь-яке ниркове захворювання на початку може привести до загибелі тієї або іншої кількості нефронів. Разом з тим, завдяки наявності ФНР функціональних наслідків, а саме зниження швидкості клубочкової фільтрації тривалий час може не спостерігатися. Механізми ФНР дозволяють практично вдвоє збільшити клубочкову фільтрацію у здорової людини. Ми показали, що найважливішою задачею ФНР у здорової людини є участь в регуляції водно-сольового гомеостазу у станах особливо гострого підвищення об'єму позаклітинної рідини, яке частіше спостерігається при надходженні в організм людини додатково до присутнього у позаклітинному просторі кількості натрію, при котрій відбувається зростання ШКФ й підвищення екскреції натрію і води. В результаті цих досліджень була розроблена функціональна фізіологічно обґрунтована проба визначення ФНР. Проте, що основною метою в фізіологічних умовах є швидке виведення з організму надлишку рідини і води, на нашу думку є те, що при такій постановці проби у піддослідних на протязі 1 години зменшується в крові навіть рівень креатиніну, що вказує на підвищення виведення з організму азотистих шлаків. Разом з тим при патології нирок з розвитком ХХН, коли має місце прогресуюче зменшення кількості функціонуючих нефронів, включення ФНР забезпечує зростання фільтрації у функціонуючих нефронах, що дає можливість підтримати нормальний загальний рівень клубочкової фільтрації, а значить і повноцінне функціонування екскреторної функції нирок. В цей період розвитку ХХН, як показали наші дослідження у хворих на гломерулонефрит, піелонефрит, цукровий діабет і гіпертонічну хворобу про прогресування хвороби і зменшення кількості функ-

ціонуючої паренхіми нирок можна судити тільки за динамікою ФНР, яка виявляє його зменшення по мірі зниження кількості нефронів. Про те, що у фізіологічних умовах зростання ШКФ направлено на виведення з організму рідини свідчать дані про те, як у початковий період розвитку експериментального діабету клубочкова фільтрація навіть зростає в середньому в 2 рази. Це обумовлено тим, що при гіперглікемії в результаті гіперосмії вода з клітин переходить у позаклітинний простір, який збільшується. Важливо, що таке збільшення позаклітинного простору відбувається не в результаті підвищення концентрації натрію, яка навіть зменшується, але внаслідок такої зміни водного балансу зростає швидкість клубочкової фільтрації, що вказує на пріоритетне значення в цьому не тільки виключно зміни натрієвого гомеостазу. Отже, реакція формується у відповідь на зміну водного балансу, зі зростанням об'єму позаклітинного простору. Ще одним доказом того, що включення ФНР залежить більше від змін об'єму позаклітинного простору, а не тільки від балансу натрію в організмі, є те, незважаючи на збільшення ШКФ при цукровому діабеті екскреція натрію не збільшується, хоча різко зростає фільтраційний заряд, але також і реабсорбція натрію тобто слід зазначити, що найчастіше збільшення позаклітинної рідини пов'язане з підвищенням надходження в організм надлишку натрію. Дослідження, проведені при ХХН у хворих на цукровий діабет, дозволили прийти до висновку, що на I стадії хвороби у більшості пацієнтів ФНР не змінений, що вказує на те, що основна популяція нефронів у хворих збережена і на водно-сольове навантаження швидкість ШКФ навіть збільшується загалом удвічі, тобто як у нормі. В подальшому при діабеті II і особливо III стадії ФНР зменшується, а потім практично зникає. Це дало нам підставу

підтвердити висновок про те, що по мірі прогресування ЦД також зростає і важкість діабетичної нефропатії. При цьому з одного боку основним результатом визначення ФНР є дані про те, що за його зниженням можна судити про зменшенні кількості функціонуючих нефронів як наслідку прогресування ХХН. Одночасно були отримані дані про те, що у хворих з наявністю ФНР, хоча й помірного, зростання фільтрації супроводжується ще більш значною протеїнурією. Це дозволило дійти висновку про те, що частково підвищення ШКФ відбувається також і в вже пошкоджених тимчасово виключених, але не загинулих нефронах. Ці дані націлюють на необхідність і доцільність при виявленні таких нефронів обґрунтування і використання нефропротекторної терапії. Другим заключенням, який зроблено, є висновок про те, що відсутність ФНР вказує на те, що діючі нефрони, в яких не зростає ШКФ, вже знаходяться в стадії гіперперфузії. Більш того за показником зростання ШКФ і його відношенню до ШКФ в умовах функціонального покою, тобто базової, можна оцінити ступінь гіперперфузії нефронів. Нами висловлене положення про те, що умовно можна прийняти твердження про те, що в нормі нефрон в середньому може збільшити ШКФ на 100 %. Це дозволяє розрахувати передбачувану кількість діючих нефронів при ХХН. Аналогічні дані зі стану ФНР отримані нами у хворих на гіпертонічну хворобу і гломерулонефрит. Найважливішим питанням прогресування ХХН є механізм пошкодження нефронів при їх гіперперфузії. Адже саме гіперфільтрація вважається основним типовим механізмом прогресування ХХН будь-якої етіології. Разом з тим механізм пошкоджуючої дії гіперфільтрації вже більш ніж 30 років викликає найбільший інтерес і дискусію. Безумовно, що величина гіперфільтрації є проявленням зростання ШКФ в діючих

нефронах. Однак, яким чином гіперфільтрація приводить до пошкодження й загибелі нефронів тривалий час оставалось невідомим, хоча розуміння цього питання є пріоритетним для профілактики прогресування ХХН і формування ХНН.

Результати наших досліджень і аналіз літературних даних дозволяють нам запропонувати наступну гіпотезу. Основним механізмом пошкодження нирок при гіперфільтрації, яка завжди розвивається при зменшенні кількості функціонуючих нефронів, є функціональне перевантаження дистального відділу нефрону надлишковою кількістю ультрафільтрату, що надходить. Однак саме зростання навантаження ультрафільтратом, мабуть, не викликає прямого пошкодження дистальних канальців. Про це свідчать результати вивчення функціонального стану нирок при експериментальному цукровому діабеті, при якому спостерігається зростання фільтрації в два рази. Однак, незважаючи на те, що при цьому практично в два рази зростає реабсорбція натрію в дистальних канальцях, ніяких порушень функціонального стану нефрону достатньо тривалий час не спостерігається. Отже, просто збільшення надходження ультрафільтрату в дистальні канальці не супроводжується їх пошкодженням. Разом з тим ще у 70-80-х роках минулого століття було показано в школі проф. М.Я. Ратнер те, що ведучою морфологічною ознакою ХХН є дистрофічні і атрофічні пошкодження епітелію дистальних канальців. Можна висказати припущення, що ці пошкодження є наслідком розвитку в епітелії дистальних канальців явищ енергетичної недостатності в результаті різко зростаючої інтенсивності і кількості натрію, що реабсорбується. Тим більше, що саме на реабсорбцію натрію й витрачається основна кількість енергії в клітинах дистального канальця. Разом з тим, слід зауважити, що зрос-

тання надходження ультрафільтрату у просвіт дистальних канальців прямо не приводить до збільшення інтенсивності реабсорбції натрію. Відомо, що в цьому відділі нефрону основним регулятором інтенсивності реабсорбції натрію є альдостерон, збільшення секреції якого відбувається внаслідок активації ренін-ангіотензінової системи. В свою чергу активація РААС відбувається у тих випадках, коли в організмі спостерігається дефіцит натрію або при пошкодженні проксимального відділу нефрону. Причому контроль вмісту натрію головним чином здійснюється за допомогою контролю об'єму позаклітинної рідини і особливо внутрішньосудинного об'єму. Дефіцит натрію в організмі людини завжди супроводжується активацією РААС, в тому числі зростанням секреції альдостерону, який і підвищує реабсорбцію натрію в дистальному відділі нефрону. Якщо це відбувається при захворюваннях нирок – ХХН, коли у функціонуючих нефронах розвивається гіперперфузія і в дистальний відділ нефрону надходить збільшений об'єм ультрафільтрату і відповідно більша кількість натрію, виникає необхідність збільшити транспорт натрію у кожній клітині епітелію канальців. Саме в цих умовах може розвинути енергетична недостатність клітин, а дефіцит АТФ приведе до морфофункціональної недостатності канальцевого епітелію, що в кінцевому підсумку перейде в дистрофію і атрофію. Тим більше, що гіперперфузія викликає постійне перевантаження ультрафільтратом. Ця гіпотеза базується також на достатньо давно встановлених явищах морфологічного пошкодження дистальних канальців. З іншого боку ми припустили, що додаткову роль грає і зміна гемодинаміки нирки, так як зростання об'єму клубочкової фільтрації при зменшенні кількості нефронів повинно супроводжуватися збільшення фільтраційної фракції. В нормі вона складає біля 20%

від ниркового плазмотоку. Зростання фільтрації в кожному діючому нефроні внаслідок зростання фільтраційної фракції з одного боку приводить до додаткового надходження натрію з ультрафільтратом в дистальні каналці, збільшуючи кількість натрію, яку необхідно реабсорбувати кожним нефроном і кожною клітиною, відповідно збільшуючи навантаження і енергетичну потребу. З іншого боку може змінюватися мікроциркуляція у нирці, так як гематокрит, а значить і в'язкість крові, що притікає до каналців, будуть збільшені. Вищесказане дозволяє логічно припустити, що зменшивши активність РААС і рівень альдостерону, можна знизити інтенсивність транспорту натрію в дистальних каналцях і відповідно їх енергетичну потребу.

Це може бути необхідним у тому випадку, коли в організмі кількість натрію така, що системи, які його регулюють – РААС начебто заблоковані або активність їх знижена. Такий стан може бути досягнутий в умовах позитивного балансу натрію, наприклад, при гіпернатрієвому режимі. В нашій науковій школі був виконаний великий цикл досліджень щодо функцій нирок і систем регуляції натрієвого гомеостазу в умовах гіпернатрієвого режиму, який моделювали в умовах гострого сольового навантаження або хронічного споживання в організмі надлишку натрію. Найважливішим підсумком цього циклу досліджень був висновок про те, що при позитивному балансі натрію у пошкодженій нирці не знижується швидкість клубочкової фільтрації або зменшується у набагато меншій мірі, чим при гіпонатрієвому раціоні. Хоча всі інші ознаки і наслідки пошкодження присутні: зростає протеїнурія, зростає екскреція натрію, калію і осмотично активних речовин, що вказує на пошкодження каналців, яке було підтверджено результатами гістологічних і гістохімічних дос-

ліджень. У нирках в каналцевому епітелії були виявлені явища дистрофії, некрозу, клітинного набряку, який в основному не поступалися за характером і ступеню таких при нефропатіях, які моделювали при гіпонатрієвому раціоні. Це дозволило нам прийти до висновку про те, що падіння ШКФ у великому ступені направлено на попередження ре-нальних втрат натрію при пошкодженні паренхіми нирок, особливо ниркових каналців. Причому, судячи з розрахункових показників транспорту натрію в нефроні, його зниження відбувалося переважно в дистальному відділі нефрону. Аналіз механізмів зниження транспорту дозволив прийти до висновку про те, що це багато в чому є наслідком зниження секреції альдостерону, вміст якого в периферичній крові зменшалося, що в свою чергу було обумовлено пригніченням ренін-ангіотензинової системи – в крові зменшувалась активність реніну і вміст ангіотензину II, що також було виявлено у кірковій речовині нирок. Між тим це, на перший погляд, протирічило раніше висловленим і підтвердженим припущенням про те, що збільшене надходження натрію до *macula densa* у дистальних каналцях приводить до активізації внутрішньониркової РАС. В умовах нефропатії, індукованої при гіпернатрієвому режимі, судячи з даних протеїнурії, яка зростала, в дистальному відділі нефрону, доставка ультрафільтрату, а відповідно і натрію до темної плями підвищувалася. Крім того в крові зростала концентрація натрію. Це послужило підставою для висновку про те, що в регуляції ниркового кровотоку грають роль також і депресорні регулятори, в першу чергу простагландіни (простаглілін, простагландин E), що зменшують ефекти РАС, вміст яких, як показали наші дослідження, зростає в нирках при гіпернатрієвій дієті. Як наслідок – наступала значна нормалізація кровообігу, що приводить до зростання

ШКФ. При цьому знижується ступінь розвитку ГНН, судячи зі зменшення азотемії. Ми вважаємо також, що відновлення кровообігу у пошкодженій нирці одночасно сприяє регенерації ниркового ендотелію і морфологічному відновленню пошкоджених нефронів. Це положення було повністю підтверджено даними морфологічних і функціональних досліджень при вивченні динаміки сулемової нефропатії у щурів при різних вмістах натрію в раціоні харчування, в котрих показано, що до сьомої доби після введення нефротоксиканту при гіпернатрієвому раціоні харчування практично нормалізується функція нирок.

Таким чином, ниркові механізми регуляції натрієвого гомеостазу при гострому пошкодженні нирок є пріоритетними, керування якими забезпечує такий стан ультрафільтрації і відповідно екскреторної функції, яка при ГПН і особливо ГНН підпорядкована нирковим механізмам підтримання іонного гомеостазу. При цьому закономірно може виникати розвиток ГНН клінічної форми, які відбивають пристосувальні реакції пошкодженої нирки, особливо проксимального відділу нефрону. Деякі інші механізми ниркової регуляції розвиваються при ХХН, коли основним трендом є зменшення кількості функціонуючих нефронів. В динаміці хронізації ХХН спостерігається наростаюче зменшення ваги функціонуючої паренхіми нирок внаслідок загибелі нефронів. Слід зауважити, що при цьому часто первинно діючі пошкоджуючі фактори вже відсутні, тобто загибель нефронів вже не залежить від етіології, а є наслідком саморозвитку патогенезу. Слід відзначити, що більшість з авторів вважають, що за своїми функціональними характеристиками діючі нефрони практично функціонують в нормальному режимі. Це дозволило Platt у 60-х роках минулого століття запропонувати теорію інтактних не-

фронів, які функціонують при ХХН і навіть ХНН. Необхідно відзначити, що пізніше було сформульовано поняття про гіперфільтрацію, яка є єдиною характеристикою нефронів при ХХН і ХНН, яка чітко реєструється. Гіперфільтрація у діючих нефронах є первинно компенсаторним механізмом, який забезпечує загальний нормальний рівень ШКФ, незважаючи на зменшення загальної кількості функціонуючих нефронів. По меншій мірі, навіть при зниженні кількості нефронів в два рази ШКФ залишається в нормі. Це спонукає нас до наступних висновків. По-перше, за величиною ШКФ в цей період захворювання ми не можемо судити про кількість діючих нефронів. По-друге, про динаміку прогресування ХХН в цей період ХХН до появи ХНН більш інформативним є величина ФНР – саме його зниження є єдиним об'єктивним критерієм зменшення кількості нефронів і, отже, прогресування ХХН. Необхідно підкреслити, що в основі розробленої нами методики визначення знаходиться вплив на натрієвий баланс в організмі – введення натрію приводить до зростання ШКФ. Для розуміння феномену гіперфільтрації та його ролі в прогресуванні ХХН слід відповісти, по меншій мірі, на два питання. По-перше, які механізми розвитку гіперперфузії. Відомо, що ШКФ залежить від двох механізмів: величини ниркового кровотоку і фільтраційної фракції. Враховуючи зростання ШКФ в два рази при загибелі 50 % нефронів важко уявити, що нирковий кровоток зростає в 2 рази, причому в умовах нормальної величини АТ та хвилинового об'єму серця. Отже, можна заключити, що зростання ниркового кровотоку, якщо й відбувається, то переважно за рахунок зниження ниркового опору судин, тобто є результатом зміни мікроциркуляції. Хоча при цьому виникає друге питання – а для чого зростає нирковий кровообіг і головне для виконання

якої ниркової функції. Без сумніву, зростання ШКФ у діючих нефронах направлено, на нашу думку, на підтримання нормального стану екскреторної функції з подальшим видаленням кінцевих продуктів обміну речовин. Відповідно, єдиним поясненням зростання ШКФ можуть бути тільки якісь внутрішньониркові регуляторні механізми. Наступним висновком є то, що в умовах зниження кількості нефронів для підтримання ШКФ необхідно збільшення фільтраційної фракції, тобто долі профільтрованої частки ниркового плазмотоку. Однак, якщо ці міркування і можуть пояснити явище феномену гіперфільтрації, то вони зовсім не пояснюють то, як вона приводить до пошкодження діючих нефронів і зменшення їх кількості, тобто до прогресування ХХН. Слід зазначити, що поряд з теорією інтактних нефронів була запропонована теорія пошкоджених нефронів, згідно з якою при ХХН функціонують нефрони, характеристики яких порушено. Були висунуті дві групи доказів. По-перше, при морфологічних дослідженнях в ниркових каналцях визначалися ознаки порушення – дістрофія і атрофія каналцевого епітелію. По-друге, відзначалися явища склерозування інтерстицію мозкової речовини нирок. Одночасно реєструвалися порушення здібності нирок розводити й особливо концентрувати сечу, що було першим і основним функціональним порушенням при ХХН і ХНН. Слід відзначити, що основні докази справедливості теорії інтактних нефронів були отримані при вивченні функції нирок після видалення 5/6 функціонуючої паренхіми нирок. Дійсно, безпосередньо після видалення такої кількості паренхіми, тобто нефронів, нефрони, що залишилися працюють у стані, як ми зараз знаємо, гіперфільтрації. Зараз можна, поєднуючи ці дві теорії, зробити наступний висновок. Те або інше захворювання, яке супроводжується первинним пошкод-

женням і зменшенням кількості функціонуючої паренхіми нирок, надалі прогресує самотійно. При цьому відбувається начебто вторинне пошкодження функціонуючих нефронів переважно дистальних каналців і інтерстицію нирок, що отримало визначення як тубуло-інтерстиціальний синдром. Серед можливих механізмів пошкодження інтерстицію слід відзначити дію ангіотензину II, який стимулюють фіброз у мозковій речовині нирок, зростання якого відображає активацію ренін-ангіотензінової системи. Більш складним і остаточно невирішеним питанням є механізм пошкодження епітелію дистальних каналців. Можливою причиною може бути розвиток енергетичної недостатності в епітелії дистальних каналців внаслідок інтенсивної реабсорбції натрію, причиною якої є надходження збільшеної її кількості з об'ємом ультрафільтрату, який зріс. Ця висловлена нами гіпотеза ґрунтується на тому, що інших механізмів негативного впливу на дистальні каналці в теперішній час практично не існує. Однак, мабуть, одне тільки збільшення надходження ультрафільтрату в дистальний відділ нефрону можливо не достатньо для його транспортного перевантаження і відповідно енергетичної недостатності, а надалі і пошкодження клітин їх дістрофії і атрофії. Про це свідчать дані про те, що гіперфільтрація в нирках, яка реєструється при експериментальному цукровому діабеті достатньо тривалий час не супроводжується пошкодженням дистального відділу нефрону. На нашу думку, такому пошкодженню може додатково сприяти порушення мікроциркуляції в нирках, які цілком можливо можуть виникати при ХХН. Таке припущення цілком логічне, бо енергетична недостатність виникає тоді, коли використання АТФ перевищує її синтез. Між тим лімітуючою ланкою, що викликає зменшення АТФ є кисневе забезпечення

клітин. Можна допустити, що в умовах гіперфільтрації, яка може бути результатом збільшення фільтраційної фракції, відбувається згущення крові, яке може позначатися на мікроциркуляторному обміні, хоча не можливо виключити і інші фактори. Однак необхідно вказати на те, що реабсорбція натрію в дистальних канальцях є гормонально залежною. Можна припустити, що підвищена реабсорбція натрію пов'язана з високим рівнем альдостерону, основного відомого в теперішній час гормону, стимулюючого активний транспорт натрію в епітелії дистального канальця. Отже, зниження інтенсивності реабсорбції натрію в дистальних канальцях може відбуватися при зменшенні секреції альдостерону. Останнє в основному залежить від балансу натрію в організмі. При обмеженому надходженні натрію в організм всі регуляторні системи активуються, а основним виконуючим органом є нирки, в яких максимально активується реабсорбція, особливо в дистальних канальцях, що в умовах гіперфільтрації сприяє розвитку енергетичної недостатності в епітелії канальців з наступним його порушенням. Єдиним можливим механізмом зниження пошкоджуючого впливу гіперфільтрації є зростання споживання натрію, що зменшує інтенсивність реабсорбції натрію.

Таким чином, нирки грають ключову роль в гомеостазі, причому первинною основоположною гомеостатичною функцією є екскреторна, однак її виконання за рахунок великої і постійної клубочкової фільтрації закономірно приве-

ло до розвитку складних гомеостатичних функцій, в першу чергу осмо- і волюморегулюючої. При цьому основним параметром, який регулюється, є натрій, як в умовах підтримання гомеостазу в фізіологічних умовах, так і при патології нирок.

Вважаю за необхідне звернути увагу на ті питання, з'ясування яких є вкрай необхідним для вирішення найбільш перспективних для теоретичної і клінічної нефрології. До них можна віднести наступне:

1. Механізми регуляції клубочкової ультрафільтрації, які забезпечують її відносну стабільність в нормі та при патології.
2. Підтвердження механізму пошкодження дистальних канальців на базі можливих уявлень про енергетичну недостатність в патогенезі ХХН.
3. Розроблення оптимальних режимів натрієвого гомеостазу для лікування ГНП, ГНН і ХХН.
4. Корекція метаболізму, в першу чергу енергетичного обміну в нирках, в основному в канальцевому епітелії.

Перелічені питання звичайно є лише частиною тих проблем, вирішення яких необхідно для удосконалення діагностики, профілактики і лікування захворювань нирок.

*Вперше надійшла до редакції 25.01.2023 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування*

УДК 616.61-008.6

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.7617552>

СКІЛЬКИ БУДУТЬ ПРАЦЮВАТИ МОЇ НИРКИ?

Іванов Д.Д.

Національний медичний університет імені О.О.Богомольця
ivanovdd@ukr.net

СКОЛЬКО БУДУТ РАБОТАТЬ МОИ ПОЧКИ?

Иванов Д.Д.

Национальный медицинский университет имени А.А.Богомольца
ivanovdd@ukr.net

HOW LONG WILL MY KIDNEYS WORK?

Ivanov D.D.

O.O. Bogomolets National Medical University
ivanovdd@ukr.net

Summary/Резюме

The lecture is devoted to the method that allows you to determine the 2- and 5-year risk of complete loss of kidney function on the basis of GFR, blood albumin/creatinine ratio (SAC), gender, age, presence of diabetes, taking into account the place of residence or eight other indicators. The method is of great practical importance for predicting the risk of kidney function loss.

Key words: kidneys, *qxmd* calculator, loss of kidney function

Лекція присвячена методу, який дозволяє на підставі рШКФ, співвідношення альбумін/креатинін крові (САК), статі, віку, наявності діабету із урахуванням місця мешкання або восьми інших показників визначити 2-х та 5-ти річний ризик повної втрати функції нирок. Метод має велике практичне значення для прогнозування ризику втрати функції нирок.

Ключові слова: нирки, *qxmd* калькулятор, втрата функції нирки

Лекция посвящена методу, позволяющему на основании рЖКФ, соотношения альбумин/креатинин крови (САК), пола, возраста, наличия диабета с учетом места жительства или восьми других показателей определить 2-х и 5-ти летний риск полной потери функции почек. Метод имеет большое практическое значение для прогнозирования риска потери функции почек.

Ключевые слова: почки, *qxmd* калькулятор, потеря функции почки

Скільки будуть працювати мої нирки? Відповідь на це головне питання пацієнта із хронічною хворобою нирок (ХХН) є практичною стороною роботи лікаря. На сьогодні існує зручний інструмент — *qxmd* калькулятор, який дозволяє на підставі рШКФ, співвідношення

альбумін/креатинін крові (САК), статі, віку, наявності діабету із урахуванням місця помешкання або восьми інших показників визначити 2-х та 5-ти річний ризик повної втрати функції нирок [1]. Для оцінки функціонального стану нирок

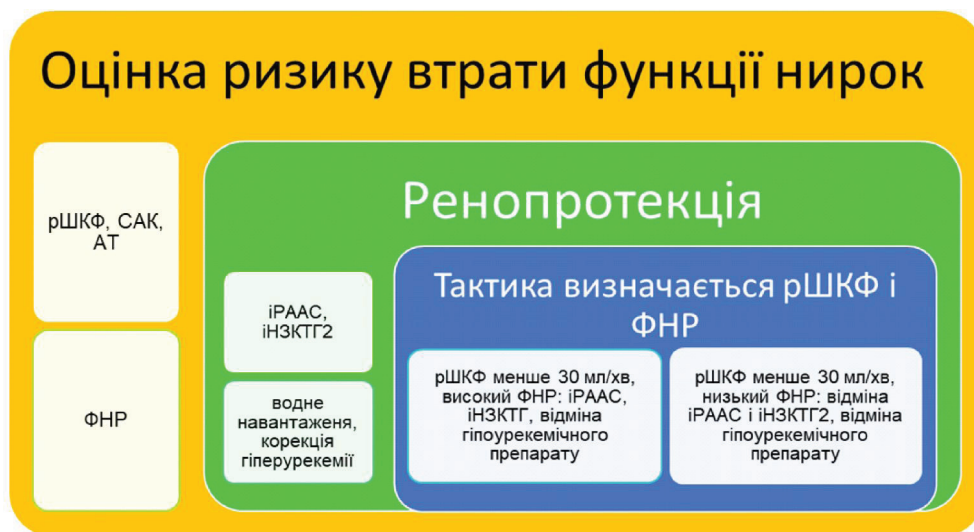


Рис. 1. Оцінка ризику втрати функції нирок

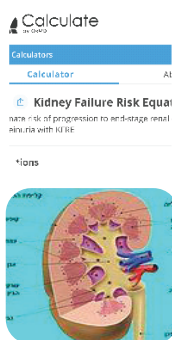
вибрані рШКФ та САК, тому саме вони покладені в основу класифікації 1-5 стадій ХНН та визначення прогнозу перебігу ХНН [2].

Досвідчений нефролог добре знає, що про найменше ще 2 показники, що визначають прогноз тривалості життя при ХНН, а саме: рівень артеріального тиску та функціональний нирковий резерв (ФНР). В нефрології прийняти найжорсткіші рекомендації, щодо цільового систолічного артеріального тиску, прийнятим меншим за 120 мм рт.ст. [3] Що стосується ФНР, то його визначення для прогнозу ХНН досі яв-

ляється елементом «вищого пілотажу» і використовується більшим чином в персоналізованій медицині [4,5]. Проте, методика оцінки ФНР, автором і популяризатором якої є проф. Гоженко А.І.[6], не є складною, а в модифікаціях — легко виконується в нефрології, зокрема ми це робимо в нашій клініці [7].

У своїй практиці роботу нирок нерідко порівнюю із двигуном авто. Є об'єм двигуна і його потужність. Чим більше об'єм, якій можна умовно назвати рШКФ, тим, зрозуміло більш потужний двигун. Проте, справжня потужність його визначається приховани-

Визначення ризику розвитку ХНН 5



4 або 8 параметрів, серед них ШКФ та САК

функціональний нирковий резерв

Рис. 2. Оцінка прогнозу розвитку ХНН 5

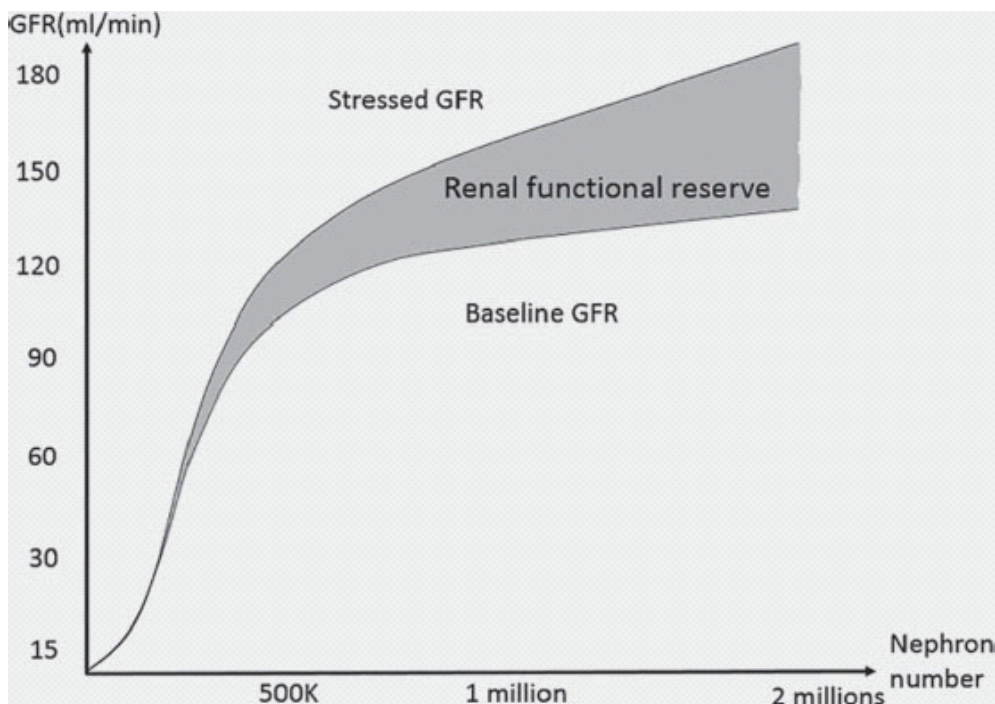


Рис. 3. Функціональний нирковий резерв і швидкість клубочкової фільтрації за [12]

ми характеристиками, до яких і відноситься ФНР. По рівній дорозі достатньо швидко рухатись із не самим великим двигуном, для комфортного руху на підйом треба мати велику потужність — великий ФНР. Тому, професійна відповідь нефролога на питання статті можлива лише за визначення ФНР.

Як пов'язаний ФНР із САК та АТ? Збільшення об'єму циркулюючої крові при ХХН на тлі зниження водовидільної функції нирок або серцевої недостатності, підвищує рівень АТ [8]. При високому ФНР пацієнт довго компенсує гіпергідратацію за рахунок нічного діурезу. Проте високий діастолічний тиск корелює із низьким ФНР і фенотипом нон-діперів [9]. На тлі гіпергідратації завжди підвищується САК.

Визначення ФНР має значення у співставленні із стадіями ХХН [10, 11], в тому числі у пацієнтів, що отримали нирковий трансплантат [12]. Для спрощення визначення ФНР запропоновано рівняння ШКФ = фільтраційна фракція X нирковий плазмоток, які можна визна-

чати, зокрема, при проведенні динамічної реносцинтиграфії. Ці ж автори наглядно представляють місце ФНР в діапазоні ШКФ (рис 3)

Після визначення рШКФ прикладним аспектом стає збереження наявної функції нирок та, за можливістю, відновлення втраченої, що називається ренопротекцією [14] — рис. 3. Для цього сучасна нефрологія пропонує 3 терапевтичних підходи [15, 16]:

- Призначення інгібітору ренін-ангіотензинової системи, а саме іАПФ, БРА або прямого інгібітору реніну
- Призначення іНЗКТГ2
- Призначення нестероїдного фінеренону (при цукровому діабеті) або іншого антагоністу мінералкортикоїдних рецепторів (разом із іРАС визначається як іРААС)

Що є дуже важливим, всі ці препарати призначаються незалежно від наявної гіпертензії, альбумінурії, цукрового діабету або серцевої недостатності. Насьогодні визначена їх самостійна ре-

нопротекторна дія із достатнім показанням для призначення — наявністю ХХН.

Добре відомо, на початку призначення кожного з препаратів цих груп знижується рШКФ. Це зниження у більшості випадків транзиторне, компенсується протягом 3 місяців при застосуванні іРАС та 6-9-ти місяців — іНЗКТГ2 [17]. І залежить це зниження від ФНР. Якщо він присутній, навіть при рШКФ менше 45 мл/хв, то відчутного зниження якості життя люди не спостерігають. Це як дорога на авто в гору, ФНР дозволяє рухатись по життю комфортно та мати позитивний прогноз при ХХН.

Саме через розуміння впливу на ФНР можна пояснити рекомендації клініцистів, що не можуть носити універсального характеру, наприклад, знижувати гіперурекемію або пити більше води при ХХН, в тому числі після трансплантації нирки.

Гіперурекемія викликає гіперфільтрацію у клубочку та збільшує кількість сечі. Це є адаптивним механізмом організму як відгук на підвищення сечової кислоти та урату натрію. Але, фізіологічний механізм має U-криву [18, 19]. Якщо рШКФ понад 45 мл/хв та/або ФНР високий, виправданою є тактика гіпоурекемічної терапії при ХХН. При рШКФ менше 30 мл/хв застосування уратзнижуючих препаратів гальмує гіперфільтрацію і погіршує виведення шлаків та якість життя, зменшує додіалізний період.

Аналогічною є ситуація із водним

навантаженням, яке має на меті збільшення діурезу [20]. Саме такий феномен мають іНЗКТГ2. Кількість сечі зростає, проте при зниженій рШКФ спостерігається ще більше її зниження, принаймні протягом 6-ти місяців [21]. Але люди із високим ФНР зниження рШКФ майже не мають. Таким чином, як і при гіперурекемії, при ХХН1-2, водне навантаження корисне, при ХХН 4-5 воно, щонайменше, зайве або, навіть, хибне [22]. Результати DAPA-CKD [17] продемонстрували позитивний ефект для функції нирок тільки після 12 місяців підвищеного діурезу. Таким чином, не має універсальності у пораді пити більше при ХХН.

Які практичні рекомендації можна сформулювати на підставі визначення ФНР, внесеної в нефрологічну практику проф. Гоженко А.І. (рис. 4)

- Для коректного визначення прогнозу ниркових функцій дослідження ФНР є найважливішою характеристикою, що розкриває інформативність рШКФ, САК та значення АТ
- іРАС та іНЗКТГ2 мають максимальну ренопротекторну дію при ХХН1-2 і потребують відміни, якщо мета у продовженні додіалізного часу, при рШКФ менше 30-25 мл/хв
- Водне навантаження до отримання діурезу понад 2 л ефективно з метою ренопротекції при ХХН 1-2 та зайве при ХХН 4-5
- Інфузійна терапія при ХХН 4-5 з оглядом на зменшення водовидільної



Рис. 4. Сучасна ренопротекція

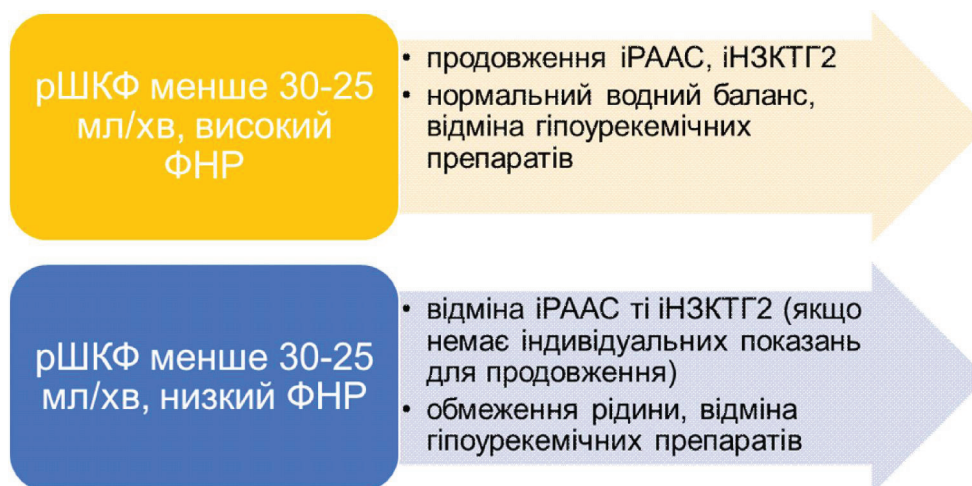


Рис. 5. Лікувальна тактика при низьких рШКФ залежно від ФНР

функції нирок повинна мати жорсткі показання у рутинній практиці з метою дезінтоксикації та покращення реології, при ХХН 4-5 її слід уникати

- Гіпоурекемічна терапія доцільна при ХХН 1-2 та хибна для функції нирок при рШКФ менше 30-25 мл/хв

34

References/Література

1. <https://qxmd.com/calculate-by-qxmd>
2. <http://www.nice.org.uk/guidance/cg182/resources/guidance-chronic-kidney-disease-pdf>
3. Cheung AK, Chang TI, Cushman WC, Furth SL, Hou FF, Ix JH, Knoll GA, Muntner P, Pecoits-Filho R, Sarnak MJ, Tobe SW, Tomson CRV, Lytvyn L, Craig JC, Tunnicliffe DJ, Howell M, Tonelli M, Cheung M, Earley A, Mann JFE. Executive summary of the KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2021 Mar; 99 (3): 559-569. doi: 10.1016/j.kint.2020.10.026. PMID: 33637203.
4. Gozhenko AI., Ivanov D.D. How to determine the prognosis of renal function in CKD? *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2022; 26 (3): 102-109. doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-3-102-109
5. Yuri Gorelik, Mogher Khamaisi, Zaid Abassi, Roger G Evans, Samuel N Heyman Renal functional recovery among inpatients: A plausible marker of reduced renal functional reserve *Clinical and experimental pharmacology and Physiology* 20 September 2021 <https://doi.org/10.1111/1440-1681.13545>
6. Гоженко А.И., Иванов Д.Д., Никитенко О.П., Сирман В.М. Функциональный почечный резерв: физиология, патофизиология и диагностика. Применение в практике. К.: Издатель Заславский А.Ю., 2019 — 152 с.
7. Gozhenko AI., Ivanov D.D., Nikytenko O.P., Sirman V.M. Functional renal reserve: physiology, pathophysiology and diagnostics. Application in practice. K.: Publisher Zaslavsky AYu., 2019 — 152 p.
8. Ivanov D, Savytska L, Kulachek V. The association of kidney stress test with water salt loading with estimated glomerular filtration rate decline in patients with chronic kidney disease stage 1-3. *Archives of the Balkan Medical Union Balkan Medical Union* Sept 2019 vol. 54, no. 3, pp. 11-17
9. Філіпець Н.Д., Гоженко А.І., Иванов Д.Д., Філіпець О.О., Габунія Л. Регуляторні механізми підтримки гомеостазу іонів натрію Рокі. 2022; 11 (3): 175-180. doi: 10.22141/2307-1257.11.3.2022.378
10. Filipets N.D., Gozhenko AI., Ivanov D.D., Filipets O.O., Gabuniya L. Regulatory mechanisms of maintaining homeostasis of sodium ions Рокі. 2022; 11 (3): 175-180. doi: 10.22141/2307-1257.11.3.2022.378
11. Damianaki K, Burnier M, Tsioufis C, Dimitriadis K, Vlahakos D, Petras D. Renal functional reserve is related to the non-dipping phenotype and to the exercise heart rate response in patients with essential hypertension and a preserved renal function. *Journal of Hypertension* 39 (4): p e34-e35, April 2021. | DOI: 10.1097/

- 01.hjh.0000744724.05067.da
10. Jufar AH, Lankadeva YR, May CN, Cochrane AD, Bellomo R, Evans RG Show Renal functional reserve: from physiological phenomenon to clinical biomarker and beyond 10 DEC 2020 <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00237.2020>
 11. Andreja Figurek, Valerie A Luyckx, Thomas F. Mueller, A Systematic Review of Renal Functional Reserve in Adult Living Kidney Donors, *Kidney International Reports*, Volume 5, Issue 4, 2020, Pages 448-458, <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2019.12.021>.
 12. van Londen M, Kasper N, Hesseis NR, et al. Renal functional reserve capacity before and after living kidney donation *Am J Physiol Renal Physiol*, 315 (2018), pp. F1550-F1554
 13. Ratanasrimetha P, Quirch M, Phisitkul S Renal functional reserve DOI: 10.12746/swrccc.v6i25.480
 14. Иванов Д.Д., Гоженко А.И., Савицкая Л.Н. Индивидуализация ренопротекции в зависимости от расчетной скорости клубочковой фильтрации и функционального почечного резерва. *Нефрология*. 2019; 23 (1): 15-17. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2019-23-1-9-14>
Ivanov D.D., Gozhenko A.I., Savitskaya L.N. Individualization of renoprotection depending on the estimated glomerular filtration rate and functional renal reserve. *Nephrology*. 2019; 23(1):15-17. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2019-23-1-9-14>
 15. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease <https://kdigo.org/guidelines/diabetes-ckd/>
 16. Executive summary of the KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: an update based on rapidly emerging new evidence *Kidney International* (2022 p.) 102, 990–999; <https://doi.org/10.1016/j.kint.2022.06.013>
 17. Chertow GM, Vart P, Jongs N, Toto RD, Gorriz JL, Hou FF, McMurray JJV, Correa-Rotter R, Rossing P, Sjøstrøm CD, Steffánsson BV, Langkilde AM, Wheeler DC, Heerspink HJL; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Effects of Dapagliflozin in Stage 4 Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol*. 2021 Sep; 32 (9): 2352-2361. doi: 10.1681/ASN.2021020167. Epub 2021 Jul 16. PMID: 34272327; PMCID: PMC8729835.
 18. Ivanov DD, Sinjchenko OV, Golovach IY, Bevzenko TB, Ivanova MD THU0687 The impact of urate-lowering therapy on kidney function (IMPULSKF): preliminary results 2018/6/1 *Annals of the Rheumatic Diseases* V 77 Suppl 2 P 537-537
 19. Иванов Д.Д., Кушниренко С.В., Мельник И.И., Ротова С.А., Завальная И.Н. Технология сохранения функции почек у людей с хбп и гиперурикемией Сборник тезисов III Международной научно-практической конференции «Здоровые почки — здоровая жизнь», посвященной Всемирному дню почки — 2022 25 марта 2022 года С 81-85
Ivanov D.D., Kushnirenko S.V., Melnik I.I., Rotova S.A., Zavalnaya I.N. kidneys - healthy life", dedicated to World Kidney Day - 2022 March 25, 2022 С 81-85
 20. Ivanov DD, Ivanova MD Hydration: the review of 3 trials *Роики*. 2020; 9 (1): 10-13. doi: 10.22141/2307-1257.9.1.2020.196911 DOI: 10.22141/2307-1257.9.1.2020.196911
 21. Иванова МД, Гоженко АІ, Иванов ДД, Томми Крестанелло. Примісова гідратація при ХХН 1-5 стадій: огляд і детальний аналіз 3 РКІ. *ПОЧКИ.НИРКИ.KIDNEYS*. 2021. №2 С 54-57
Ivanova M.D. Gozhenko A.I., Ivanov D.D., Tommy Crestanello. Forced hydration in CKD stages 1-5: review and detailed analysis of 3 RCTs. *KIDNEYS. KIDNEYS*. 2021. No. 2 С 54-57
 22. Ivanova MD, Gozhenko AI, Crestanello T, Ivanov DD Early Coaching to Increase Water Intake in CKD. *Ann Nutr Metab* Received: January 29, 2020 Accepted: February 5, 2021 Published online DOI: 10.1159/000515276

*Вперше надійшла до редакції 05.01.2023 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування*

УДК 611.61.012

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.7617558>

ІНТЕРСТИЦІЙНІ КЛІТИНИ КАХАЛЯ ОРГАНІВ СЕЧОВИДІЛЬНОЇ СИСТЕМИ

Гоженко А. І. , Федорук О. С. , Владиченко К. А.

ДП «Український науково-дослідний інститут медицини транспорту» МОЗ України (м. Одеса), ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет» МОЗ України (м. Чернівці), vladychenko@meta.ua,

ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЕ КЛЕТКИ КАХАЛЯ МОЧЕВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

Гоженко А. И. , Федорук А. С. , Владыченко К. А.

ДП «Украинский научно-исследовательский институт медицины транспорта» МОЗ Украины (г. Одесса), ВГУУ «Буковинский государственный медицинский университет» МОЗ Украины (г. Черновцы), vladychenko@meta.ua,

INTERSTITIAL CELLS OF CAJAL URINARY SYSTEM

Gozenko A. I. , Fedoruk O. S. , Vladychenko K. A.

State Enterprise “Transport Medicine” of the Ministry of Health of Ukraine (Odessa), Bukovinian State Medical University, (Chernivtsi, Ukraine) vladychenko@meta.ua,

36

Summary/Резюме

The aim of the work is to analyze the current state of studying morphological features of interstitial cells of Cajal.

Morphologically characterized by long processes of cells form numerous contacts with smooth myocytes and cells of the nervous system in the form of three-dimensional grid. Due pacemakers interstitial cells of Cajal activity causing contraction of smooth myositis of the urinary system. Based on immunohistochemical and ultrastructural features of the structure are divided into interstitial cells of Cajal own and fibroblast cells. Immunohistochemical marker for identifying cells Cajal is CD117. Depending on the location in the body wall, interstitial cells of Cajal have different morphological characteristics. Cells of Cajal interact not only with smooth muscle cells, but also lymphocytes, basophils, eosinophils, neutrophils, mast and dendritic cells. Bookmark and Pathology of Cajal cells leads to disruption of motility of the urinary system.

Conclusion. The morphological features of interstitial Cahal cells in the organs of the urinary system are insufficiently studied and require further integrated research, ascertaining their sources and features of the topography in the walls of the organs of the urinary system.

Key words: *interstitial cells of Cajal, embryogenesis, urogenital system, human.*

Мета роботи – аналіз сучасного стану вивчення морфофункціональних особливостей інтерстиціальних клітин Кахаля.

Морфологічно клітини характеризуються подібністю до гладких міоцитів, довгими відростками, утворюють численні контакти з гладкими м'язовими клітинами та нейроцитами у вигляді тривимірної сітки. Завдяки пейсмейкерній активності інтерстиціальні клітини Кахаля зумовлюють скорочення гладких міоцитів органів сечової системи. На підставі ультраструктурних та імуногістохімічних особливостей будови їх поділяють на власне інтерстиціальні клітини Кахаля і фібробластоподібні клітини. Імуногістохімічним маркером для виявлення клітин Кахаля є CD117. Залежно від місця розташування в стінці органа, інтерстиціальні клітини Кахаля мають різні морфологічні характеристики. Клітини Кахаля взаємодіють не тільки з гладком'язовими клітинами, а й з лімфоцитами, базофілами, еозинофілами, нейтрофілами, тучними і дендритними клітинами. Патологія закладки та розвитку клітин Кахаля призводить до порушення моторики органів сечовидільної системи.

Висновок. Морфологічні особливості інтерстиціальних клітин Кахаля в органах сечовивідної системи вивчені недостатньо і потребують подальшого комплексного дослідження, з'ясування їх джерел та особливостей топографії у стінках органів сечової системи.

Ключові слова: інтерстиціальні клітини Кахаля, ембріогенез, сечостатева система, людина.

Цель работы - анализ современного состояния изучения морфофункциональных особенностей интерстициальных клеток Кахаля. Морфологически клетки характеризуются длинными отростками, образуют множественные контакты с гладкомышечными и клетками нервной системы в форме трехмерной сети. За счет пейсмейкерных активности интерстициальные клетки Кахаля обуславливают сокращение гладкомышечных клеток. На основании ультраструктурных и иммуногистохимических особенностей строения их делят на собственно интерстициальные клетки Кахаля и фибробластоподобные клетки. Иммуногистохимическим маркером для выявления клеток Кахаля является CD117. В зависимости от места расположения в стенке органа интерстициальные клетки Кахаля имеют различные морфологические характеристики. Клетки Кахаля взаимодействуют не только с гладкомышечными клетками, но и с лимфоцитами, базофилами, эозинофилами, нейтрофилами, тучными и дендритными клетками. Патология закладки и развития клеток Кахаля приводит к нарушению моторики органов мочевыделительной системы.

Выводы. Морфологические особенности интерстициальных клеток Кахаля в органах мочевыводящей системы изучены недостаточно и требуют дальнейшего комплексного исследования, выяснения их источников и особенностей топографии в стенках органов мочевой системы.

Ключевые слова: интерстициальные клетки Кахаля, эмбриогенез, мочеполовая система, человек.

У 1893 р. іспанський анатом Ramon Y. Cajal вперше описав клітини, які розташовані в м'язовій оболонці органів шлунково-кишкового тракту. Вони локалізуються в інтерстиції та контактують з

нервовими закінченнями і гладком'язовими клітинами. Виявлені ним клітини морфологічно подібні до нейроцитів, забарблюються метиленовим синім і толудіновим синім без ефекту метакхро-

мазії, мають позитивну реакцію на імпрегнацію сріблом, властиву нервовим клітинам [1]. Враховуючи ці дані, Ramon Y. Cajal дав їм назву – «інтерстиціальні нейрони».

У 1977–1982 рр. M. S. Fausson-Pellegrini і L. Thuneberg, використовуючи дані електронної мікроскопії, дійшли висновку, що клітини, які названі «інтерстиціальними нейронами», не мають відношення до нервової тканини, а є похідними мезенхіми [1]. Електрофізіологічні дослідження інтерстиціальних клітин Кахаля (ІКК) виявили ознаки їх пейсмейкерної активності, тобто здатності самостійно генерувати електричний потенціал [1, 2].

При подальших дослідженнях подібні клітини виявлено у всіх відділах шлунково-кишкового тракту [2], у верхніх [3] та нижніх [4–5] відділах сечових шляхів, у позапечінкових жовчних протоках [6–8], у стінках артерій [9], у судинах лімфатичної системи [10], маткових трубах [11], міометрії [12], молочної залозі [13] і в плаценті [14].

Характерною особливістю цих клітин є їх розташування поруч з нервовими сплетеннями і нервовими закінченнями (зазвичай безмієліновими). При цьому ІКК своїми довгими відростками контактують з пучками гладких міоцитів, нервовими клітинами та їх відростками [15]. За допомогою даних електронної мікроскопії визначені морфологічні ознаки ІКК: витягнута веретеноподібна форма, довжина від 40 мкм до 100 мкм, товщина 0,2–0,5 мкм, наявність від 2 до 5 відростків плазматичної мембрани [1, 13].

Відростки ІКК мають вторинні і третинні розгалуження, завдяки чому утворюють тривимірну сітку. На ультраструктурному рівні відростки мають особливу будову і містять у своєму складі специфічні тонкі фібрилоподібні сегменти та розширені цистерноподібні ділянки, названі подомами. У розширених ділянках

відростків виявляють мітохондрії, кавеоли, ендоплазматичну сітку, а також специфічні кальцій-акумулюючі міхурці [1, 15].

Т. Komuro [15] виділив кілька морфологічних варіантів популяції ІКК шлунково-кишкового тракту. Основним підходом до класифікації інтерстиціальних клітин є порівняння особливостей їх будови при зіставленні їх з фібробластами і гладкими міоцитами, на підставі чого дослідник поділив їх на 2 групи: ІКК (interstitial Cajal cells) і фібробластоподібні клітини. Останні виокремлені на підставі низки морфологічних відмінностей: добре розвиненій гранулярній ендоплазматичній сітці, незначній кількості мітохондрій, відсутності базальної мембрани [5].

Залежно від ступеня подібності до гладких міоцитів, ІКК поділяють на 3 типи. До I типу відносять ІКК з найменшою подібністю до лейоміоцитів, до типу III – ІКК з найбільшою схожістю будови до лейоміоцитів. Тип II представлений ІКК, які мають ознаки клітин I і III типів [1, 15]. ІКК відрізняються від фібробластоподібних клітин тим, що при імуногістохімічних дослідженнях є позитивними для c-kit (CD117). Фібробластоподібні клітини, виділені Т. Komuro, інші дослідники називають клітинами з властивостями клітин Кахаля (КВКК) [16]. При цьому низка дослідників [17] наголошують, що всі ІКК, які розташовані за межами шлунково-кишкового тракту, належать до групи КВКК.

ІКК у стінці порожнистих органів шлунково-кишкового тракту розташовані в їх різних пластах, а саме: у підслизовій оболонці, субсерозному шарі, у м'язовій оболонці (у циркулярних і поздовжніх шарах), у ділянці регіонального міжм'язового нервового сплетення, у ділянці глибокого внутрішньом'язового нервового сплетення. Слід відзначити, що залежно від розташування у стінці кишки, ІКК мають морфологічні особливості.

Так, ІКК у ділянці регіонального міжм'язового нервового сплетіння представлені трьома типами (I-III), тоді як серед КК глибокого внутрішньом'язового нервового сплетіння переважають клітини III типу. ІКК, що знаходяться у циркулярному і поздовжньому шарах м'язової оболонки кишки, мають по 2 відростка, які орієнтовані уздовж осі кишки. У ІКК, які розташовані поруч із ауербаховим і глибоким міжм'язовим нервовими сплетеннями, спостерігається від 3 до 5 відростків [15].

КВКК, які локалізовані у підслизовій оболонці, утворюють відносно невелику кількість міжклітинних контактів [15, 17, 18]. На підставі спільності морфологічних характеристик ІКК і КВКК, M. S. Fausone-Pellegrini і L. M. Popescu [19] запропонували називати їх теломіцитами. Згідно з Міжнародною гістологічною термінологією [20], клітини з властивостями ІКК і КВКК рекомендується називати інтерстиціальними пейсмейкерними клітинами.

Джерела розвитку КВКК остаточно не встановлені, хоча дослідники дотримуються думки про їх мезенхімне походження [21]. Під час дослідження ембріонів експериментальних тварин було встановлено, що мезенхімні клітини-попередники диференціюються на гладкі міоцити та клітини провідної системи. Мезенхімна стовбурова клітина-попередник має експресію 2 маркерів: SM-MHC (маркер ембріональних гладком'язових клітин) і CD117. У процесі диференціювання у гладком'язових клітинах концентрація SM-MHC поступово наростає, в той час як CD117 зникає. ІКК, навпаки, характеризуються низькою експресією SM-MHC і високою CD117 [21, 22].

R.J. Lang et al. [23, 24] виявили у ділянці проксимального відділу ниркової миски клітини веретеноподібної форми, які мають пейсмейкерну активність і генерують імпульси з частотою близько 8

за хв. Їх будова була ближчою до гладком'язових клітин, ніж до ІКК шлунково-кишкового тракту, тому їх віднесли до атипівих гладком'язових клітин. Ці клітини виявлялися здебільшого у проксимальних відділах мисково-сечовідного сегмента. У ділянці ниркових сосочків вони формують дифузну сітку та поширюються у м'язовий шар малих чашечок і внутрішній шар м'язової оболонки великих чашечок і ниркової миски. Кількість атипівих гладком'язових клітин зменшується від основи ниркових сосочків до мисково-сечовідного сегменту, і вони практично не виявляються у сечоводі. В експериментальних тварин та людини у стінці ниркової миски виявлені клітини, подібні до типових ІКК [23]. У сечовому міхурі людини та різних видів ссавців виявлено ІКК, які утворюють сітки: у підслизовій оболонці, у власній пластинці слизової оболонки, між гладком'язовими клітинами детрузора із формуванням щільних міжклітинних контактів, гладком'язовими клітинами, нервовими волокнами та їх закінченнями [25]. Сітки ІКК і КВКК, які розташовані у різних ділянках сечового міхура, розглядаються як пейсмейкерні зони. За даними A. Shafik et al. [26], ІКК переважно розташовані у м'язовій оболонці дна сечового міхура. Автори припускають, що це скупчення клітин формує первинний ритмоводій, який генерує та поширює збудження на інші відділи органа, викликаючи його скорочення. Патологія цих клітин може призвести до розладів моторики сечового міхура.

З'ясовано, що ІКК уретри складають до 10% усієї кількості гладких міоцитів органа. Вони мають відростки та не здатні до скорочення. В уретрі ІКК утворюють невеликі кластери, але не формують великі сітки, або ж розташовуються поодинокі [23]. За морфологічними і електрофізіологічними характеристиками ІКК уретри істотно відрізняються від гладком'язових клітин. За припущенням N.G. McHale et al. [27],

циклічний викид Ca^{2+} з внутрішньоклітинних депо SKK викликає деполяризацію цитоплазматичної мембрани, яка поширюється на прилеглі гладкі міоцити. ІКК різної локалізації в органі генерують потенціал неодноразово, що призводить до асинхронних скорочень окремих пучків гладких міоцитів, що й регулює тонус уретри.

Висновки:

Інтерстиціальні клітини Кахаля, які вперше були описані у 1893 році, незважаючи на зусилля вчених морфологів та фізіологів, залишаються все ще мало вивченими об'єктом. Відомо, що ці клітини мають довгі відростки цитоплазми, формують численні контакти із суміжними гладкими міоцитами і нейронами, утворюючи тривимірну сітку. Завдяки пейсмейкерній активності, інтерстиціальні клітини Кахаля зумовлюють скорочення міоцитів. На підставі ультраструктурних та імуногістохімічних особливостей будови, класифікують на власне інтерстиціальні клітини Кахаля і фібробластоподібні клітини. Залежно від локалізації у стінці органа, інтерстиціальні клітини Кахаля мають різні морфологічні характеристики. Виявлено, що клітини Кахаля взаємодіють не тільки з гладком'язовими клітинами, а й із лімфоцитами, базофілами, еозинофілами, нейтрофілами, тучними і дендритними клітинами. Встановлено, що патологія закладки та розвитку клітин Кахаля призводить до порушення моторики органів з виникненням умов для розвитку нейрогенних порушень функціонування сечового міхура, сечоводів та нирок. Морфологічні особливості інтерстиціальних клітин Кахаля в органах сечовидної системи вивчені недостатньо і потребують подальшого комплексного дослідження, з'ясування їх джерел та особливостей топографії у стінках органів сечової системи, що являється **перспективою** подальшого дослідження.

Література

1. Низяева Н.В., Щёголев А.И., Марей М.В., Сухих Г.Т. Интерстициальные пейсмейкерные клетки. Вестник РАМН. 2014. № 7-8. С. 17-24.
2. Radenkovic G., Savic V., Mitic D. Development of c-kit immunopositive interstitial cells of Cajal in the human stomach. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2010;14(5):1125-1134.
3. Metzger R., Schuster T., Till H. Cajal-like cells in the upper urinary tract: comparative study in various species. *Pediatric Surgery International*. 2005;21(3):169-174.
4. Hashitani H., Lang R.J., Suzuki H. Role of perinuclear mitochondria in the spatiotemporal dynamics of spontaneous Ca^{2+} Waves in interstitial cells of Cajal-like cells of the rabbit urethra. *British Journal of Pharmacology*. 2010;161(3):680-694.
5. Шевчук Д.В. Значення інтерстиціальних клітин Кахаля у функції сечового міхура: сучасний стан питання. *Современная педиатрия*. 2017. Т. 81, № 1. С. 117-120.
6. Rusu M.C., Pop F., Hostiuc S. Extrahepatic and intra hepatic human portal interstitial Cajal cells. *Anatomical record (Hoboken, N.J. : 2007)*. 2011;294(8):1382-1392.
7. Pasternak A., Gajda M., Gil K. Evidence of interstitial Cajal-like cells in human gallbladder. *Folia Histochemica et Cytobiologica*. 2012;50(4):581-585.
8. Wang X.Y., Diamant N.E., Huizinga J.D. Interstitial cells of Cajal: pacemaker cells of the pancreatic duct? *Pancreas*. 2011;40(1):137-143.
9. Hinescu M.E., Popescu L.M., Gherghiceanu M. Interstitial Cajal-like cells in rat mesentery: an ultrastructural and immunohistochemical approach. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2008;12(1):260-270.
10. McCloskey K.D., Hollywood M.A., Thornbury K.D., Ward S.M., McHale N.G. Kit-like immunopositive cells in sheep mesenteric lymphatic vessels. *Cell and Tissue Research*. 2002;310(1):77-84.
11. Cretoiu S. M., Cretoiu D., Suci L. Interstitial Cajal-like cells of human Fallopian tube express estrogen and progesterone receptors. *Journal of Molecular Histology*. 2009;40(5-6):387-394.
12. Hutchings G., Williams O., Cretoiu D. Myometrial interstitial cells and the coordination of myometrial contractility. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*.

- 2009;13(10):4268-4282.
13. Gherghiceanu M., Popescu L.M. Interstitial Cajal-like cells (ICLC) in human resting mammary gland stroma. Transmission electron microscope (TEM) identification. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2005;9(4):893-910.
 14. Suciu L., Popescu L.M., Gherghiceanu M. Human placenta: de visu demonstration of interstitial Cajal-like cells. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2007;11(3):590-597.
 15. Komuro T. Structure and organization of interstitial cells of Cajal in the gastrointestinal tract. *The Journal of Physiology*. 2006;576(3):653-658.
 16. Kurahashi M., Zheng H., Dwyer L. A functional role for the «fibroblast-like cells» in gastrointestinal smooth muscles. *The Journal of Physiology*. 2011;589(3):697-710.
 17. Popescu L.M., Ciontea S.M., Cretoiu D. Interstitial Cajal-like cells in human uterus and fallopian tube. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2007;1101:139-165.
 18. Yin J., Chen J.D. Roles of interstitial cells of Cajal in regulating gastrointestinal motility: in vitro versus in vivo studies. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2008;12(4):1118-1129.
 19. Popescu L.M., Faussonne-Pellegrini M.S. Telocytes – a case of serendipity: the winding way from Interstitial cells of Cajal (ICC), via interstitial Cajal-Like Cells (ICLC) to telocytes. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2010;14(4):729-740.
 20. Гістологічна термінологія. Міжнародні терміни з цитології та гістології людини / За ред. Б.Ю. Чайковський, О.Д. Луцик. Київ: Медицина, 2010. 304 с.
 21. Wu J.J., Rothman T.P., Gershon M.D. Development of the Interstitial Cell of Cajal: Origin, Kit Dependence and Neuronal and Nonneuronal Sources of Kit Ligand. *Journal of Neuroscience Research*. 2000;59(3):384-401.
 22. Mikkelsen H.B. Interstitial cells of Cajal, macrophages and mast cells in the gut musculature: morphology, distribution, spatial and possible functional interactions. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2010;14(4):818-832.
 23. Кирпатовский В.И. Спонтанная ритмическая активность органов мочевой системы: роль интерстициальных клеток, биологическая значимость, патофизиологические аспекты. Экспериментальная и клиническая урология. 2012. № 2. С. 509-515.
 24. Lang R.J., Hashitani H., Tonta M.A. Spontaneous electrical and Ca²⁺ signals in the mouse renal pelvis that drive pyeloureteric peristalsis. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 2010;37(4):509-515.
 25. McCloskey K.D. Interstitial cells of Cajal in the urinary tract. *Handbook of Experimental Pharmacology*. 2011;202:233-254.
 26. Shafik A, El-Sibai O, Shafik AA Identification of interstitial cells of Cajal in human urinary bladder: Concept of vesical pacemaker. *Urology*. 2004;64(4):809-813.
 27. McHale N.G., Hollywood M.A., Sergeant G.P. Organization and function of ICC in the urinary tract. *The Journal of Physiology*. 2006;576(3):689-694.

References

1. Nizyaeva N.V., Shchegolev A.I., Marei M.V., Sukhikh G.T. Interstitial pacemaker cells. *Annals of the Russian academy of medical sciences [Internet]*. 2014;69(7-8):17-24. (in Russian) Available from: <http://vestnikramn.spr-journal.ru/jour/article/view/403/346> DOI: 10.15690/vramn.v69i7-8.1105
2. Radenkovic G., Savic V., Mitic D. Development of c-kit immunopositive interstitial cells of Cajal in the human stomach. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2010;14(5):1125-1134.
3. Metzger R., Schuster T., Till H. Cajal-like cells in the upper urinary tract: comparative study in various species. *Pediatric Surgery International*. 2005;21(3):169-174.
4. Hashitani H., Lang R.J., Suzuki H. Role of perinuclear mitochondria in the spatiotemporal dynamics of spontaneous Ca²⁺ Waves in interstitial cells of Cajal-like cells of the rabbit urethra. *British Journal of Pharmacology*. 2010;161(3):680-694.
5. Shevchuk D.V. Znachennja interstycial'nyh klityn Kahalja u funkcii' sechovogo mihura: suchasnyj stan pytannja [The value of the interstitial cells of Cajal in the urinary bladder: current status of the issue] *Sovremennaya pediatriya*. 2017;81(1):117-120. (In Ukrainian) DOI: 10.15574/SP.2017.81.117
6. Rusu M.C., Pop F., Hostiu S. Extrahepatic and intra hepatic human portal interstitial Cajal cells. *Anatomical record (Hoboken, N.J.)* : 2007). 2011;294(8):1382-1392.

7. Pasternak A, Gajda M., Gil K. Evidence of interstitial Cajal-like cells in human gallbladder. *Folia Histochemica et Cytobiologica*. 2012;50(4):581-585.
8. Wang X.Y., Diamant N.E., Huizinga J.D. Interstitial cells of Cajal: pacemaker cells of the pancreatic duct? *Pancreas*. 2011;40(1):137-143.
9. Hinescu M.E., Popescu L.M., Gherghiceanu M. Interstitial Cajal-like cells in rat mesentery: an ultrastructural and immunohistochemical approach. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2008;12(1):260-270.
10. McCloskey K.D., Hollywood M.A., Thornbury K.D., Ward S.M., McHale N.G. Kit-like immunopositive cells in sheep mesenteric lymphatic vessels. *Cell and Tissue Research*. 2002;310(1):77-84.
11. Cretoiu S. M., Cretoiu D., Suci L. Interstitial Cajal-like cells of human Fallopian tube express estrogen and progesterone receptors. *Journal of Molecular Histology*. 2009;40(5-6):387-394.
12. Hutchings G., Williams O., Cretoiu D. Myometrial interstitial cells and the coordination of myometrial contractility. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2009;13(10):4268-4282.
13. Gherghiceanu M., Popescu L.M. Interstitial Cajal-like cells (ICLC) in human resting mammary gland stroma. Transmission electron microscope (TEM) identification. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2005;9(4):893-910.
14. Suci L., Popescu L.M., Gherghiceanu M. Human placenta: de visu demonstration of interstitial Cajal-like cells. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2007;11(3):590-597.
15. Komuro T. Structure and organization of interstitial cells of Cajal in the gastrointestinal tract. *The Journal of Physiology*. 2006;576(3):653-658.
16. Kurahashi M., Zheng H., Dwyer L. A functional role for the «fibroblast-like cells» in gastrointestinal smooth muscles. *The Journal of Physiology*. 2011;589(3):697-710.
17. Popescu L.M., Ciontea S.M., Cretoiu D. Interstitial Cajal-like cells in human uterus and fallopian tube. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2007;1101:139-165.
18. Yin J., Chen J.D. Roles of interstitial cells of Cajal in regulating gastrointestinal motility: in vitro versus in vivo studies. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2008;12(4):1118-1129.
19. Popescu L.M., Faussone-Pellegrini M.S. Telocytes – a case of serendipity: the winding way from Interstitial cells of Cajal (ICC), via interstitial Cajal-Like Cells (ICLC) to telocytes. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2010;14(4):729-740.
20. Chajkovs'kyj B.Ju., Lucyk O.D. (2010) Gistologichna terminologija. Mizhnarodni termini z cytologii' ta gistologii' ljudyny. Kyi'v, Medycyna. (In Ukrainian).
21. Wu J.J., Rothman T.P., Gershon M.D. Development of the Interstitial Cell of Cajal: Origin, Kit Dependence and Neuronal and Nonneuronal Sources of Kit Ligand. *Journal of Neuroscience Research*. 2000;59(3):384-401.
22. Mikkelsen H.B. Interstitial cells of Cajal, macrophages and mast cells in the gut musculature: morphology, distribution, spatial and possible functional interactions. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2010;14(4):818-832.
23. Kirpatovskiy V.I., Frolova E.V., Nadtochiy O.N. Spontaneous rhythmic activity of the urinary system: the role of interstitial cells, the biological significance, pathophysiological aspects (literature review). *Experimental & clinical urology* [Internet]. 2012;2:509-515. Available from: http://ecuro.ru/sites/default/files/13_7.pdf
24. Lang R.J., Hashitani H., Tonta M.A. Spontaneous electrical and Ca²⁺ signals in the mouse renal pelvis that drive pyeloureteric peristalsis. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 2010;37(4):509-515.
25. McCloskey K.D. Interstitial cells of Cajal in the urinary tract. *Handbook of Experimental Pharmacology*. 2011;202:233-254.
26. Shafik A, El-Sibai O., Shafik AA Identification of interstitial cells of Cajal in human urinary bladder: Concept of vesical pacemaker. *Urology*. 2004;64(4):809-813.
27. McHale N.G., Hollywood M.A., Sergeant G.P. Organization and function of ICC in the urinary tract. *The Journal of Physiology*. 2006;576(3):689-694.

*Вперше надійшла до редакції 12.11.2022 р.
Рекомендована до друку на засіданні
редакційної колегії після рецензування*

УДК 616.61-036.12-06:616.13/14-003.84]-08-78

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.7617566>

НОВІ ДІАЛІЗНІ ТЕХНОЛОГІЇ ТА ІНВАЗИВНІ ВТРУЧАННЯ ЯК МЕТОДИ НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛІКУВАННЯ КАРДІОВАСКУЛЯРНОЇ КАЛЬЦИФІКАЦІЇ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК

Гоженко А.І.¹, Сусла О.Б.², Мисула І.Р.², Сусла² Б.О.

¹ДП «Український науково-дослідний інститут медицини транспорту МОЗ
України», Одеса, Україна;

²Тернопільський національний медичний університет імені І.Я.
Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, Україна
oleksandrsusla@ukr.net

НОВЫЕ ДИАЛИЗНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ И ИНВАЗИВНЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА КАК МЕТОДЫ НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛЕЧЕНИЯ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ КАЛЬЦИФИКАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

Гоженко А.И.¹, Сусла А.Б.², Мисула И.Р., Сусла² Б.А.

¹ГП «Украинский научно-исследовательский институт медицины транспорта
МЗ Украины», Одесса, Украина;

²Тернопольский национальный медицинский университет имени И.Я.
Горбачевского МЗ Украины, Тернополь, Украина
oleksandrsusla@ukr.net

NEW DIALYSIS TECHNOLOGIES AND INVASIVE INTERVENTIONS AS METHODS OF NON-DRUG TREATMENT OF CARDIOVASCULAR CALCIFICATION IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

Gozhenko A.I.¹, Susla O.B.², Mysula I.R.² Susla B.O.²

¹SE «Ukrainian Scientific-Research Institute of Transport Medicine of Ministry of
Health of Ukraine», Odesa, Ukraine;

²I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine
oleksandrsusla@ukr.net

Summary/Резюме

Узагальнення клінічних даних дозволяють на сьогодні стверджувати про важливу потенційну роль нових діалізних технологій та інноваційних діалізних мембран у сповільненні прогресування кардіоваскулярної кальцифікації та покращення клінічних наслідків у хворих із термінальною нирковою недостатністю (ТНН). Показано переваги розширеного гемодіалізу (HD_x) над високопоточним гемодіалізом (ГД) і гемодіафільтрацією щодо вивільнення уремічних токсинів, зокрема великих середніх молекул і протеїновмісних субстанцій, послаблення запалення і ендотеліальної дисфункції, сприяння адекватному ангиогенезу, редукції прокальцифікуючої активності сироватки. Підкреслено, що хірургічна корекція клапанних вад серця та транскатетерна імплантація аортального клапана є ефективними інструментами ліку-

вання симптомних пацієнтів із хронічною хворобою нирок в умовах клапанної кальцифікації. Ефективність і безпечність HD_x та інших методів ГД-лікування щодо швидкості процесів ектопічної кальцифікації, їх впливу на кардіоваскулярний ризик і довготривалий сприятливий прогноз у хворих із ТНН вимагають підтвердження в багаточентрових рандомізованих контрольованих дослідженнях.

Ключові слова: хронічна хвороба нирок, уремічна інтоксикація, запалення, ендотеліальна дисфункція, кардіоваскулярна кальцифікація, розширений гемодіаліз, діалізні мембрани, гемодіафільтрація, інвазивні технології, прогноз.

Обобщения клинических данных позволяют сегодня утверждать о важной потенциальной роли новых диализных технологий и инновационных диализных мембран в замедлении прогрессирования кардиоваскулярной кальцификации и улучшении клинических результатов у больных с терминальной почечной недостаточностью (ТПН). Показаны преимущества расширенного гемодиализа (HD_x) над высокопоточным гемодиализом (ГД) и гемодиафильтрацией относительно удаления уремических токсинов, в частности больших средних молекул и протеиносодержащих субстанций, ослабления воспаления и эндотелиальной дисфункции, содействия адекватному ангиогенезу, редукции прокальцифицирующей активности сыворотки. Подчеркнуто, что хирургическая коррекция клапанных пороков сердца и транскатетерная имплантация аортального клапана являются эффективными инструментами лечения симптомных пациентов с хронической болезнью почек в условиях клапанной кальцификации. Эффективность и безопасность HD_x и других методов ГД-лечения относительно скорости процессов эктопической кальцификации, их влияния на кардиоваскулярный риск и долгосрочный благоприятный прогноз у больных с ТПН требуют подтверждения в многоцентровых рандомизированных контролируемых исследованиях.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, уремическая интоксикация, воспаление, эндотелиальная дисфункция, кардиоваскулярная кальцификация, расширенный гемодиализ, диализные мембраны, гемодиафильтрация, инвазивные технологии, прогноз.

The generalization of clinical data currently allows us to confirm the important potential role of new dialysis technologies and innovative dialysis membranes in slowing the progression of cardiovascular calcification and improving clinical outcomes in patients with end-stage renal disease (ESRD). The advantages of expanded hemodialysis (HD_x) over high-flow hemodialysis (HD) and hemodiafiltration in terms of the removal of uremic toxins, in particular large middle molecules and protein-binding substances, attenuation of inflammation and endothelial dysfunction, assistance of adequate angiogenesis, reduction of procalcifying activity in the serum are shown. It was highlighted that surgical correction of valvular heart diseases and trans-catheter aortic valve implantation are effective tools for the treatment of symptomatic patients with chronic kidney disease in conditions of valve calcification. The effectiveness and safety of HD_x and other HD treatment methods regarding the rate of ectopic calcification processes, their impact on cardiovascular risk, and long-term favorable prognosis in patients with ESRD need to be confirmed in multicenter randomized controlled trials.

Key words: chronic kidney disease, uremic intoxication, inflammation, endothelial dysfunction, cardiovascular calcification, expanded hemodialysis, dialysis membranes, hemodiafiltration, invasive technologies, prognosis.

Вступ

Регрес кардіоваскулярної кальцифікації у людському організмі надто складний, проте можливий; тому головною метою терапевтичних стратегій, зокрема при хронічній хворобі нирок (ХХН), є попередження формування та стабілізація вже існуючої ектопічної кальцифікації [1-4]. Ефективно впливаючи на механізми кальцифікації, ми не лише можемо сповільнити прогресування кальцифікації серцево-судинної системи у хворих на ХХН, але й одночасно профілакувати появу нових ділянок зазначених ускладнень, попереджувати кардіоваскулярні події із виходом на сприятливі показники довготривалого прогнозу.

Враховуючи ключову роль порушень мінерального та кісткового метаболізму в механізмах кардіоваскулярної кальцифікації при ХХН, основний фокус експериментальних і клінічних інтервенцій був і залишається направленим на усунення цих патологічних компонентів шляхом дослідження ефективності застосування некальцієвих фосфатбіндерів, кальциміметиків або нових аналогів вітаміну D [2, 3, 5-12]. На сьогодні активно вивчається вплив добавок вітаміну К [13-16], препаратів магнію [17-21], бісфосфонатів [2, 22-25], фетуїну-А [26], пірофосфату [27], натрію тіосульфату [2, 3, 28-30], деносумабу [22] та інших терапевтичних програм на процеси ектопічної кальцифікації та серцево-судинні наслідки у хворих на ХХН. Ми довели ефективність модуляції системи L-аргінін–оксид азоту (NO) щодо попередження прогресування кальцифікації клапанів серця (ККС) та сонних артерій, покращення показників кардіоваскулярного ремоделювання, зниження активності системних проявів запалення, оптимізації метаболізму NO і регенерації ендотелію, клініко-гемодинамічного статусу у хворих як на додіалізній, так і діалізній стадіях ХХН, а також розвитку тяжких серцево-судинних ускладнень,

частоти госпіталізацій і виживаності гемодіалізних (ГД) пацієнтів [31-33].

На сучасному етапі цікавими і перспективними напрямками лікування і профілактики кардіоваскулярної кальцифікації у пацієнтів із термінальною нирковою недостатністю (ТНН) є все ширше застосування різних методів ГД-терапії та нових діалізних мембран. Вимагає всебічного системного вивчення та дослідження ефективності й хірургічна та ендovasкулярна корекції кальцифікації серцево-судинної системи, зокрема ККС, в умовах ХХН.

Нові діалізні технології

В останні роки з'являється все більше повідомлень [34-55] щодо позитивного впливу різних методів ГД-лікування та інноваційних діалізних мембран на механізми чи фактори ризику кальцифікації серцево-судинної системи у хворих на ХХН. Згідно з даними рандомізованого контрольованого дослідження PERCI trial [43], 3-тижневе застосування розширеного гемодіалізу (HD_x) із використанням мембран з високою точкою відсікання (*high cut-off*), порівняно з високопоточним ГД, приводило до вірогідного зниження сироваткового вмісту медіаторів запалення, зокрема розчинного TNF receptor-1 (sTNFR1), проте не змінювало щільність експресії CD162 на моноцитах. Більше того, в зазначеному спостереженні профіль експресії декількох прозапальних генів у лейкоцитах протягом міждіалізного періоду залишався достовірно редукованим. Пізніше Zickler та співавт. [39] показали, що проведення *high cut-off* ГД знижує (шляхом модуляції VCAM-1) прокальцифікуючі ефекти сироватки на гладком'язових клітинах судин *in vitro*, причому жоден із таких прозапальних біомаркерів, як sTNFR-1, sTNFR-2 чи розчинний IL-2 receptor (sIL2R), не підсилював кальцифікації коронарних артерій. У праці Willy та співавт. [41], опублікованій у 2018 р., зазначено, що застосування діалізних

46

мембран із високим ступенем утримування (*high retention onset*), порівняно з *high cut-off* діалізаторами, сповільнює прогресування судинної кальцифікації у ГД-пацієнтів. Дослідники *in vitro* встановили, що в умовах *high retention onset* ГД кальцифікація гладком'язових клітин, оцінена за допомогою алізарину червоного S, та активність лужної фосфатази достовірно знизилась на 36 і 24 % відповідно через 4 тижні лікування, та на 48 і 33 % – через 3 місяці обсервації. Важливо, що використання *high retention onset* мембран, на відміну від високопоточного ГД, забезпечує ефективну редукцію маркерів апоптозу, вивільнення матричного Gla-протеїну, остеопонтину, а також фактора диференціації росту-15 (GDF-15) у супернатанті компетентних клітин [44]. Вважають [34, 36], що застосування діалізаторів із високим ступенем утримування, порівняно з мембранами з високою точкою відсікання, сприяє меншим втратам альбуміну у хворих на ХХН 5Д стадії. Варто відзначити, що застосування *high cut-off* ГД (шляхом зниження кінцевих продуктів глікування) може обмежити прогресування ремоделювання судинної стінки при ХХН [46]. Більше того, мембрани з високою точкою відсікання шляхом видалення великих середніх молекул (СМ) послаблюють прокальцифікуючі ефекти сироватки на прогеніторні клітини судин, сприяють адекватному ангиогенезу, що може покращити прогноз у ГД-пацієнтів [50].

Як відомо, ХХН призводить до накопичення широкого спектра уремічних токсинів, негативні ефекти яких, імовірно, зумовлені комбінованим впливом їх розмаїття, що включає малі молекули, СМ та протеїновмісні субстанції. Накопичення саме великих СМ в організмі ГД-хворого призводить до хронічного запалення, ушкодження/дисфункції ендотелію і відповідно підвищених серцево-судинних ризиків та, як наслідок, не-

сприятливого прогнозу [34-36, 42]. Доведено, що маніфестація окисного стресу із розвитком дефіциту NO й ушкодженням ендотелію унаслідок ГД-лікування можуть бути важливими додатковими факторами прогресування атеросклерозу, артеріосклерозу і кальцифікації у хворих із ТНН [56-59].

Останні досягнення у технології виробництва діалізних мембран привели до поліпшення їх біосумісності й селективності щодо великих СМ за рахунок розробки нової хімічної складової мембрани та особливої тришарової структури зі збільшеним діаметром пор, що визначена як мембрана з середньою точкою відсікання (*middle cut-off*) [36]. Інноваційна щодо видалення великих СМ високопроникна діалізна мембрана діалізатора THERANOVA дозволила впровадити якісно новий вид діалізної терапії у світову нефрологічну практику – HDx [38]. Варто відзначити, що гладка поверхня поверхневого шару, що контактує з кров'ю, містить гідрофобні/гідрофільні мікродомени, що дозволяє мінімізувати взаємодію з компонентами крові, зменшує адсорбцію білка і клітинну взаємодію, забезпечуючи менші ризики тромбоутворення. Незважаючи на свою більш високу проникність, мембрана THERANOVA являє собою безпечний і ефективний бар'єр для екзотоксинів. Внутрішній діаметр мембрани THERANOVA значно зменшений з метою підвищення внутрішньої фільтрації уздовж мембрани, що сприяє високій ефективності видалення великих СМ [36].

Таким чином, HDx став черговою еволюцією діалізної терапії, оскільки ефективно спрямований на видалення тих СМ, які не видаляли раніше за допомогою сучасних методів діалізу, включаючи як традиційний ГД, так і гемодіафільтрацію (ГДФ) [34]. HDx на основі THERANOVA має ефективні показники економії бюджетного ресурсу, що вит-

рачається на високоякісну діалізу терапію за рахунок відсутності необхідності у додатковій підготовці значного обсягу води для проведення ГДФ [36].

Переваги *on-line* ГДФ над високопоточним ГД при ТНН продемонстрували у 2014 р. Bellien та співавт. [35]. Довели, що *on-line* ГДФ попереджує ендотеліальну дисфункцію (ЕД) та жорсткість провідних артерій у ГД-пацієнтів, знижує концентрацію уремичних токсинів, судинне запалення та асоціюється з покращенням функціональної активності ендотеліальної синтази NO, що в кінцевому підсумку (шляхом усунення ЕД) сприяє поліпшенню у них клінічних наслідків. Разом з тим, класичні високопоточні мембрани добре видаляють невеликі та деякі СМ, але не ефективні щодо великих СМ. При використанні мембран для високооб'ємної ГДФ, найважливішою детермінантою є видалення v_2 -мікроглобуліну, що підтверджено у згаданому вище дослідженні [35]. Проте великі СМ, у т. ч. гепсидин, л-вільні легкі ланцюги і к-вільні легкі ланцюги, IL-6, TNF- β , прямо асоційовані з хронічним запаленням та кардіоваскулярними подіями, протягом тривалого часу залишались недосягнутими мішенями щодо їх ефективного видалення. Характерним є те, що проведення ГДФ не приводить до вірогідно нижчого зменшення концентрації протеїновмісних уремичних токсинів порівняно з хронічним ГД після 12-місячного лікування у дитячій популяції [55].

Варто відзначити, що на сьогодні *on-line* ГДФ репрезентує нову парадигму зміни при нирковій замісній терапії, її поширеність у ГД-популяції із кожним роком зростає, причому за кількістю пацієнтів, які отримують зазначену програмну гемокорецію, Україна входить у топ-10 країн Європи [60].

У дослідженні PERCI-MCO [45], яке завершили у 2015 р., а результати опублікували у 2017 р., первинну кінце-

ву точку – зниження генної експресії IL-6 і TNF- β на мононуклеарах периферійної крові унаслідок застосування *middle cut-off* ГД було досягнуто; крім того, зареєстровано вірогідну щодо високопоточного ГД редуцію вмісту sTNFR1, л-і к-вільних легких ланцюгів у плазмі, підвищення активності ліпопротеїнасоційованої фосфоліпази A2 (Lp-PLA2), що вказує на ефективне вивільнення прозапальних розчинних медіаторів у зазначеної категорії ГД-хворих.

Нещодавно встановили, що зниження циркулюючих рівнів кількох середніх і великих уремичних токсинів, включаючи VEGF-A, після 3-місячного ГД-лікування було більш вираженим при використанні мембран із середньою точкою відсікання, порівняно з мембранами з високою пропускну здатністю, тоді як їх вплив на запальні медіатори був подібним [47]. В іншому рандомізованому контрольованому дослідженні Lim та співавт. [61] зазначено, що проведення *middle cut-off* ГД позитивно впливає на показники якості життя, зокрема на її фізичний компонент та уремичний свербіж.

Важливо, HDx шляхом модуляції VEGF-, TNF- β - та AP-1-сигнальних шляхів ослаблює активність хронічного запалення та зменшує вираження ЕД, що може позитивно вплинути на драматичні серцево-судинні показники у ГД-хворих [62].

Ми вважаємо, що незважаючи на достатньо обнадійливі результати щодо ефективності HDx та інших діалітичних технологій у процесах сповільнення прогресування кардіоваскулярної кальцифікації при ТНН, на сьогодні необхідне підтвердження встановлених змін у проспективних багатоцентрових дослідженнях, у т. ч. з метою оцінки довгострокових клінічних наслідків.

Інвазивні втручання

Перспективи інтервенційних інва-

живних технологій при ККС у хворих на ХХН на сучасному етапі кореспондуються з настановами Європейського товариства кардіологів і Європейської асоціації кардіоторакальних хірургів із лікування клапанних вад серця [63]. Визначили, що хірургічними показаннями, зокрема у симптомних пацієнтів із тяжким стенозом аортального клапана (АК), є: середній градієнт тиску на АК $e^{*}40$ мм рт. ст. або пікова швидкість через АК $e^{*}4$ м/с [64]. Транскатетерну імплантацію АК (TAVI) рекомендують пацієнтам, які не підходять для хірургічної заміни АК за оцінкою Heart Team або за індивідуальними характеристиками, причому TAVI надають перевагу людям похилого віку, придатних для трансфеморального доступу [64].

Вважають, що як хірургічна заміна клапана, так і TAVI можливі у хворих на ХХН [22, 65]. TAVI не лише набирає популярності серед пацієнтів із нормальною функцією нирок, але й також визначають як терапевтичну опцію для хворих на ХХН, у т. ч. і ГД-пацієнтів [66]. Проте як і в багатьох кардіологічних рекомендаціях хворі з вираженою ХХН або ТНН не представлені в цих рекомендаціях, тому дані про можливість передачі доказів, отриманих з когорти пацієнтів без ниркової дисфункції (non-renal patients) до нефрологічної популяції є нечисленими. Ретроспективний аналіз хворих, які отримують хронічний ГД, показав, що в них хірургічна заміна клапана призводить до подібних наслідків у пацієнтів із відсутністю ХХН [67]. Крім того, хоча існує певне занепокоєння щодо використання біопротезів клапанів, результати досліджень показали, що тканину клапанів можна безпечно використовувати у ГД-пацієнтів і вибирати протез потрібно індивідуально [68]. Отже, діалізне лікування не повинно бути офіційним протипоказанням для заміни клапана або TAVI; ендovasкулярний підхід є безпечною процедурою у ГД-хворих [66].

Варто відмітити, що ризик смертності у пери- та післяопераційному періодах вищий у пацієнтів із ТНН, порівняно з хворими із нормальною функцією нирок, що пов'язано з більшими витратами, тривалішою госпіталізацією та більш частою вимогою проведення реабілітаційних заходів [22]. Таким чином, подальші дослідження повинні підтвердити ці попередні дані, але ми вважаємо, що настанови, розроблені для клапанних захворювань серця, неасоційованих із ХХН [64], можуть бути орієнтиром також і для популяції хворих із прогресуючою нирковою дисфункцією.

Висновок

Узагальнення клінічних даних дозволяють на сьогодні стверджувати про важливу потенційну роль нових діалітичних технологій та інноваційних діалітичних мембран у сповільненні прогресування кардіоваскулярної кальцифікації та покращення клінічних наслідків у хворих із ТНН. Показано переваги HD_x над високоточним ГД і ГДФ щодо вивільнення уремічних токсинів, зокрема великих СМ і протеїновмісних субстанцій, послаблення запалення і ЕД, сприяння адекватному ангиогенезу, редукції про-кальцифікуючої активності сироватки. Встановлено, що хірургічна заміна АК та TAVI є ефективними інструментами лікування симптомних пацієнтів із ХХН в умовах ККС. Ефективність і безпечність HD_x та інших методів ГД-лікування щодо швидкості процесів ектопічної кальцифікації, їх впливу на кардіоваскулярний ризик і довготривалий сприятливий прогноз у хворих із ТНН вимагають підтвердження в багатоцентричних рандомізованих контрольованих дослідженнях.

References / Література

1. Pro: Cardiovascular calcification are clinically relevant / J. Bover, P. Evenepoel, P. Urena-Torres [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2015. – Vol. 30. – P. 345-351.
2. Vascular calcification in chronic kidney disease: an update / G. Schlieper, L.

- Schurgers, V. Brandenburg [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2016. – Vol. 31. – P. 31-39.
3. Vervloet M. Vascular calcification in chronic kidney disease: different bricks in the wall? / M. Vervloet, M. Cozzolino // *Kidney Int.* – 2017. – Vol. 91 – P. 808-817.
 4. London G. M. Arterial calcification: cardiovascular function and clinical outcome / G. M. London // *Nefrologia* – 2011. – Vol. 31, № 6. – P. 644-647.
 5. Lanthanum carbonate delays progression of coronary artery calcification compared with calcium-based phosphate binders in patients on hemodialysis: a pilot study / T. Ohtake, S. Kobayashi, M. Oka [et al.] // *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* – 2013. – Vol. 18. – P. 439-446.
 6. The ADVANCE study: a randomized study to evaluate the effects of cinacalcet plus low-dose vitamin D on vascular calcification in patients on hemodialysis / P. Raggy, G. M. Chertow, P. Urena-Torres [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2011. – Vol. 26. – P. 1327-1339.
 7. One-year safety and efficacy of intravenous etelcalcetide in patients on hemodialysis with secondary hyperparathyroidism / D. A. Bushinsky, G. M. Chertow, S. Cheng [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2020. – Vol. 35. – P. 1769-1778.
 8. Qu Y. Research progress in the pharmacological actions of the multiple effects and selectivity of the vitamin D analogue paricalcitol: a narrative review / Y. Qu, Y. Wu, H. Jiang // *Ann. Palliat. Med.* – 2021. – Vol. 10, № 10. – P. 11177-11190.
 9. Paricalcitol regulatory effect on inflammatory, fibrotic and anticalcificating parameters in renal patiente. Far beyond mineral bone disease regulation / L. S. Villanueva, Y. G. Giraldo, B. S. Sánchez-Rey [et al.] // *Nefrologia (Engl. Ed.)*. – 2020. – Vol. 40, № 2 – P. 171-179.
 10. Cholecalciferol additively reduces serum parathyroid hormone levels in severe secondary hyperparathyroidism treated with calcitriol and cinacalcet among hemodialysis patients / C. M. Zheng, C. C. Wu, C. F. Hung [et al.] // *Nutrients*. – 2018. – Vol. 10. – P. 196. – Режим доступу : <https://doi:10.3390/nu10020196>.
 11. Effects of sucroferric oxyhydroxide and sevelamer carbonate on chronic kidney disease–mineral bone disorder parameters in dialysis patients / M. Ketteler, S. M. Sprague, A. C. Covic [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2019. – Vol. 34. – P. 1163-1170.
 12. Efficacy and safety of PT20, an iron-based phosphate binder, for the treatment of hyperphosphataemia: a randomized, doubleblind, placebo-controlled, dose-ranging, Phase IIb study in patients with haemodialysis-dependent chronic kidney disease / M. Sampson, N. Faria, J. J. Powell [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2021. – Vol. 36. – P. 1399-1407.
 13. Роль вітамінів К і D у процесах ектопічної кальцифікації у хворих на хронічну хворобу нирок: сучасний стан проблеми / О. Б. Сусла, О. В. Буштинська, С. В. Данилів [та ін.] // *Український журнал нефрології та діалізу*. – 2022. – № 3 (75). – С. 73-82.
 14. Multicenter Randomized Controlled Trial of Vitamin K Antagonist Replacement by Rivaroxaban with or without Vitamin K2 in Hemodialysis Patients with Atrial Fibrillation: the Valkyrie Study / An S. De Vriese, R. Caluwei, L. Pyfferoen [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2020. – Vol. 31, № 1 – P. 186-196.
 15. The effect of vitamin K2 supplementation on vascular calcification in haemodialysis patients: a 1-year follow-up randomized trial / T. Oikonomaki, M. Papsotiriou, T. Ntrinas [et al.] // *Int. Urol. Nephrol.* – 2019. – Vol. 51, № 11 – P. 2037-2044.
 16. Slower Progress of Aortic Valve Calcification With Vitamin K Supplementation: Results From a Prospective Interventional Proof-of-Concept Study / V. M. Brandenburg, S. Reinartz, N. Kaesler [et al.] // *Circulation*. – 2017. – Vol. 135, № 21 – P. 2081-2083.
 17. Tzanakis I. P. Magnesium retards the progress of the arterial calcifications in hemodialysis patients: a pilot study / I. P. Tzanakis, E. E. Stamataki, A. N. Papadaki // *Int. Urol. Nephrol.* – 2014. – Vol. 46, № 11. – P. 2199-2205.
 18. Susla O. Experience of magnesium and L-carnitine combine use for correction of structural and functional heart changes in type 2 diabetic patients with end-stage kidney disease / O. Susla, Z. Litovkina, I. Yakubyshyna // *Journal of Education, Health and Sport*. – 2020. – Vol. 10, № 12. – P. 286-303.
 19. The effect of increasing dialysate magnesium on serum calcification propensity in subjects with end stage kidney disease: a randomized, controlled clinical trial / I. Bressendorff, D.

- Hansen, M. Schou [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2018. – Vol. 13, № 9. – P. 1373-1380.
20. A Randomized Trial of Magnesium Oxide and Oral Carbon Adsorbent for Coronary Artery Calcification in Predialysis CKD / Y. Sakaguchi, T. Hamano, Y. Obi [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2019. – Vol. 30, № 6. – P. 1073-1085.
21. The effect of magnesium supplementation on vascular calcification in chronic kidney disease – a randomised clinical trial (MAGiCAL-CKD): essential study design and rationale / I. Bressendorff, H. Ditte Hansen, M. Schou [et al.] // *BMJ Open.* – 2017. – Vol. 7, № 6. – P. e016795. – Режим доступу : <http://doi:10.1136/bmjopen-2017-016795>.
22. Valvular heart disease and calcification in CKD: more common than appreciated / P. Ureca-Torres, L. D'Marco, P. Raggi [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2020. – Vol. 35. – P. 2046-2053.
23. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) // *Kidney Int. Suppl.* – 2017. – Vol. 7, № 1. – P. 1-59.
24. Bisphosphonates, atherosclerosis and vascular calcification: update and systematic review of clinical studies / C. Caffarelli, A. Montagnani, R. Nuti, S. Gonnelli // *Clin. Interv. Aging.* – 2017. – Vol. 12. – P. 1819-1828.
25. Effect of alendronate on vascular calcification in CKD stages 3 and 4: a pilot randomized controlled trial / N. D. Toussaint, K. K. Lau, B. J. Strauss [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* – 2010. – Vol. 56. – P. 57-68.
26. Recent advances in the management of vascular calcification in patients with end-stage renal disease / K. Nitta, T. Ogawa, N. Hanafusa, K. Tsuchiya // *Contrib. Nephrol.* – 2019. – Vol. 198. – P. 62-72.
27. Treatment with pyrophosphate inhibits uremic vascular calcification / W. C. O'Neill, K. A. Lomashvill, H. H. Malluche [et al.] // *Kidney Int.* – 2011. – Vol. 79. – P. 512-517.
28. Use of sodium thiosulphate in a multi-interventional setting for the treatment of calciphylaxis in dialysis patients / E. Zitt, M. Konig, A. Vychytal [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2013. – Vol. 28. – P. 1232-1240.
29. Slowing Progression of Cardiovascular Calcification With SNF472 in Patients on Hemodialysis: Results of a Randomized Phase 2b Study / P. Raggi, A. Bellasi, D. Bushinsky [et al.] // *Circulation.* – 2020. – Vol. 141, № 9. – P. 728-739.
30. Sodium thiosulphate and progression of vascular calcification in end-stage renal disease patients: a double-blind, randomized, placebo-controlled study / P. Djuric, N. Dimkovic, G. Schlieper [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2020. – Vol. 35. – P. 162-169.
31. Сусла О. Б. Клініко-патогенетичне обґрунтування шляхів оптимізації діагностики, лікування і профілактики кальцифікації серцево-судинної системи у хворих на хронічну хворобу нирок : дис. ... до-ктора мед. наук : 14.01.02 / Сусла Олександр Богданович. – Тернопіль, 2016. – 441 с.
32. Мисула І. Р. Динаміка структурно-функціональних показників серця під впливом комплексного лікування з включенням аргініну глутамату і мeldonію у хворих із клапанною кальцифікацією на хронічному гемодіалізі / І. Р. Мисула, О. Б. Сусла, А. І. Гоженко // *Вісник наукових досліджень.* – 2013. – № 4. – С. 7-12.
33. Gozhenko A Experience of arginine glutamate and meldonium use for correction of structural and functional heart changes in patients with valve calcification on predialysis stage of chronic kidney disease / A. Gozhenko, O. Susla // *Journal of Health Sciences.* – 2013. – Vol. 3, № 8. – P. 133-144.
34. Прусський Ф. О. Серцево-судинні ускладнення у хворих, які лікуються гемодіалізом: сучасні підходи для пролонгації та підвищення якості життя пацієнтів / Ф. О. Прусський // *Український журнал нефрології та діалізу.* – 2019. – № 3. – С. 53-61.
35. High-efficiency on-line haemodiafiltration improves conduit artery endothelial function compared with high-flux haemodialysis in end-stage renal disease patients / J. Bellien, C. Freguin-Bouilland, R. Joannides [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2013. – Vol. 29. – P. 414-422.
36. Алексеєва Н. Г. Переваги розширеного гемодіалізу (HDX) перед стандартним гемодіалізом / Н. Г. Алексеєва // *Український журнал нефрології та діалізу.* – 2019. – № 4. – С. 56-61.
37. Comparison of the removal of uraemic toxins

- with medium cut-off and high-flux dialysers: a randomized clinical trial / M. Belmouaz, M. Bauwens, T. Hauet [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2020. – Vol. 35. – P. 328-335.
38. Effects of a medium cut-off (Theranova®) dialyser on haemodialysis patients: a prospective, cross-over study / M. Cozzolino, L. Magagnoli, P. Ciceri [et al.] // *Clin. Kidney J.* – 2019. – Vol. 14, № 1. – P. 382-389.
39. High cut-off dialysis in chronic haemodialysis patients reduces serum procalcific activity / D. Zickler, K. Willy, M. Girndt [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2016. – Vol. 31. – P. 1706-1712.
40. An analysis of the impact of fluid overload and fluid depletion for all-cause and cardiovascular mortality / D. Siriopol, M. Siriopol, S. Stuard [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2019. – Vol. 34. – P. 1385-1393.
41. Expanded Haemodialysis Therapy of Chronic Haemodialysis Patients Prevents Calcification and Apoptosis of Vascular Smooth Muscle Cells in vitro / K. Willy, M. Girndt, J. Voekl [et al.] // *Blood Purif.* – 2018. – Vol. 45, № 1-3. – P. 131-138.
42. Суржко Л. М. Розширений гемодіаліз: нові можливості та надії / Л. М. Суржко // *Український журнал нефрології та діалізу.* – 2020. – № 2. – С. 47-51.
43. High cut-off dialysis in chronic haemodialysis patients / M. Girndt, R. Fiedler, P. Martus [et al.] // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2015. – Vol. 45, № 12 – P. 1333-1340.
44. In Vitro Dialysis of Cytokine-Rich Plasma With High and Medium Cut-Off Membranes Reduces Its Procalcific Activity / K. Willy, M. Hulko, M. Storr [et al.] // *Artif. Organs.* – 2017. – Vol. 41, № 9. – P. 803-809.
45. Medium Cut-Off (MCO) Membranes Reduce Inflammation in Chronic Dialysis Patients – A Randomized Controlled Clinical Trial / D. Zickler, R. Schindler, K. Willy [et al.] // *PLoS One.* – 2017. – Vol. 12, № 1. – P. e0169024. – Режим доступу : <http://doi:10.1371/journal.pone.0169024>.
46. Elimination of middle-sized uremic solutes with high-flux and high-cut-off membranes: a randomized in vivo study / C. Kneis, W. Beck, O. Boenisch [et al.] // *Blood Purif.* – 2013. – Vol. 36, № 3-4. – P. 287-294.
47. Comparison of Circulating Levels of Uremic Toxins in Hemodialysis Patients Treated with Medium Cut-Off Membranes and High-Flux Membranes: Theranova in Sisli Hamidiye Etfal (THE SHE) Randomized Control Study / M. Sevinc, N. B. Hasbal, V. Yilmaz [et al.] // *Blood Purif.* – 2020. – Vol. 49, № 6. – P. 733-742.
48. High-Flux versus High-Retention-Onset Membranes: In vivo Small and Middle Molecules Kinetics in Convective Dialysis Modalities / I. S. F. Cordeiro, L. Cordeiro, C. S. Wagner [et al.] // *Blood Purif.* – 2020. – Vol. 49, № 1-2. – P. 8-15.
49. Wolley M. J. Large uremic toxins: an unsolved problem in end-stage kidney disease / M. J. Wolley, C. A. Hutchison // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2018. – Vol. 33, Suppl. 3. – P. iii6-iii11.
50. High cut-off dialysis mitigates pro-calcific effects of plasma on vascular progenitor cells / T. Schaub, D. Janke, D. Zickler [et al.] // *Sci Rep.* – 2021. – Vol. 11, № 1. – P. 1144. – Режим доступу : <http://doi:10.1038/s41598-020-80016-7>.
51. Volume overload in hemodialysis: diagnosis, cardiovascular consequences, and management / C. Loutradis, P. A. Sarafidis, C. J. Ferro, C. Zoccali // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2021. – Vol. 36. – P. 2182-2193.
52. Performance of hemodialysis with novel medium cut-off dialyzers / A. H. Kirsch, R. Lyko, L.-G. Nilsson [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2017. – Vol. 32. – P. 165-172.
53. Intradialytic kinetics of middle molecules during hemodialysis and hemodiafiltration / J. K. Leypoldt, M. Storr, B. U. Agar [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2019. – Vol. 34. – P. 870-877.
54. Elimination of middle-sized uremic solutes with high-flux and high-cut-off membranes: A randomized in vivo study / C. Kneis, W. Beck, O. Boenisch [et al.] // *Blood Purif.* – 2013. – Vol. 36, № 3-4. – P. 287-294.
55. Haemodiafiltration does not lower protein-bound uraemic toxin levels compared with haemodialysis in a paediatric population / E. Snauwaert, W. V. Biesen, A. Raes [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2020. – Vol. 35. – P. 648-656.
56. Effect of a single hemodialysis session on endothelial dysfunction / P. R. Erraconda, R. Paladugu, A. R. Bitla [et al.] // *J. Nephrol.* – 2011. – Vol. 24, № 1. – P. 83-90.
57. Іваночко Р. Б. Стан системи NO-синтаза/аргіназа й оксидативних процесів у лімфоцитах крові хворих із хронічною нирковою недо-статністю до та після сеансу гемоді-

- іалізу / Р. Б. Іваночко, О. Я. Склярів // Медична хімія. – 2014. – Т. 16, № 2. – С. 26-30.
58. Impact of hemodialysis session on endothelial function and oxidative stress – evaluation in maintenance hemodialysis / G. Taduri, D. K. Venkata, V. K. Kutala, N. Mur / Saudi J. Kidney Dis. Transpl. – 2013. – Vol. 24, № 2. – P. 370-372.
59. Вплив сеансу гемодіалізу на структурно-функціональний стан ендотелію у хворих із термінальною нирковою недостатністю / А. І. Гоженко, О. Б. Сусла, А. А. Клим, О. З. Яремчук // Український журнал нефрології та діалізу. – 2013. – № 3 (39), Додаток № 1. – С. 102-107.
60. Global prevalent use, trends and practices in haemodiafiltration / B. Canaud, K. Kohler, J.-M. Sichert, S. Moller [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 2020. – Vol. 35. – P. 398-407
61. Randomized controlled trial of medium cut-off versus high-flux dialyzers on quality of life outcomes in maintenance hemodialysis patients / J.-H. Lim, Y. Park, J.-M. Yook [et al.] // Sci Rep. – 2020. – Vol. 10, № 1. – P. 7780. – Режим доступу : <http://doi:10.1038/s41598-020-64622-z>.
62. Expanded Hemodialysis Therapy Ameliorates Uremia-Induced Systemic Microinflammation and Endothelial Dysfunction by Modulating VEGF, TNF- α and AP-1 Signaling / R. Catar, G. Moll, J. Kamhieh-Milz [et al.] // Front. Immunol. – 2021. – Vol. 12. – P. 774052. – Режим доступу : <http://doi:10.3389/fimmu.2021.774052>.
63. The 2017 European Society of Cardiology (ESC) / European Association of Cardiothoracic Surgeons (EACTS) Guidelines for Management of Valvular Heart Disease-Highlights and Perioperative Implications / A K. Martin, D. Mohananey, S. Ranka [et al.] // J. Cardiothorac. Vasc. Anesth. – 2018. – Vol. 32. – P. 2810-2816.
64. ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease / H. Baumgartner, V. Falk, J. J. Bax [et al.] // Eur Heart J. – 2017. – Vol. 38. – P. 2739-2791.
65. Aortic valve calcification in chronic kidney disease / M. Rattazzi, E. Bertacco, A. Del Vecchio [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 2013. – Vol. 28. – P. 2968-2976.
66. Transcatheter aortic valve implantation in dialysis patients / S. Rau, M. Wessely, P. Lange [et al.] // Nephron. Clin. Pract. – 2012. – Vol. 120. – P. c86-c90.
67. Early and late outcomes of aortic valve replacement in dialysis patients / K. Tanaka, K. Tajima, Y. Takami [et al.] // Ann. Thorac. Surg. – 2010. – Vol. 89. – P. 65-70.
68. Heart valve prosthesis selection in patients with end-stage renal disease requiring dialysis: a systematic review and meta-analysis / V. Chan, L. Chen, L. Mesana [et al.] // Heart. – 2011. – Vol. 97. – P. 2033-2037.

*Вперше надійшла до редакції 10.01.2023 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування*

УДК 616-002.2-07-08-092.18 DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.7617584>

СУЧАСНІ НАПРЯМКИ ДОСЛІДЖЕНЬ З ПРОБЛЕМИ НИЗЬКОСТУПЕНЕВОГО ДИФУЗНОГО ХРОНІЧНОГО ЗАПАЛЕННЯ

Клименко М.О.

*Чорноморський національний університет імені Петра Могили
mklymen@gmail.com, mykola.klymenko@chmnu.edu.ua*

СОВРЕМЕННЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРОБЛЕМЫ НИЗКОУРОВНЕВОГО ДИФФУЗНОГО ХРОНИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ

Клименко М.О.

*Черноморский национальный университет им. Петра Могилы
mklymen@gmail.com, mykola.klymenko@chmnu.edu.ua*

CURRENT DIRECTIONS OF RESEARCH IN THE PROBLEM OF LOW-GRADE DIFFUSE CHRONIC INFLAMMATION

Klymenko M. O.

*Petro Mohyla Black Sea National University
mklymen@gmail.com, mykola.klymenko@chmnu.edu.ua*

Summary/Резюме

Low-grade diffuse chronic inflammation (LGI) is one of the most urgent problems of pathophysiology and medicine in general, as it underlies many chronic non-infectious diseases, including modern non-infectious pandemics, such as cardiovascular diseases, cancer, chronic lung diseases, type 2 diabetes, obesity, metabolic syndrome, etc. The purpose of the work was to find out the main current directions of research on the LGI problem. For this purpose, the medical news site <https://www.news-medical.net/> was analyzed, the tag “Inflammation” (“Inflammation”), the section “Inflammation news and research” (“News and research of inflammation”), where new articles on inflammation are posted. At first, the 100 most recent messages published on the site up to and including January 4, 2023 were taken to determine when they were published and how many of them related to the LGI issue. For further analysis, 50 recent articles directly from the LGI problem were taken. They were divided into groups: those related to etiology, pathogenesis, methods of research and diagnosis, treatment and prevention of this inflammation. Within these groups, they were divided according to exposure factors or specific diseases. The last 100 messages on January 4, 2023 were found to have been published since December 2, 2022. 48 papers are devoted to LGI. From 50 articles on the problem of LGI, 9 works are on etiology, 28 on pathogenesis, 5 on research and diagnostic methods, 8 on treatment and prevention of this inflammation. Among the works on pathogenesis, there are 9 publications on the mechanisms of metabolic diseases, 6 on neurodegenerative diseases, 3 on the role of the microbiome, cytokines in the pathogenesis of LGI, and on the mechanisms of cancer. Among the articles on metabolic diseases, 6 papers relate to non-alcoholic fatty liver disease/steatohepatitis, and the works on neurodegenerative diseases to Alzheimer’s and

Parkinson's diseases.

Keywords: *low-grade inflammation; etiology, pathogenesis, methods of research and diagnosis, treatment and prevention: chronic non-infectious diseases.*

Низкоуровневое диффузное хроническое воспаление (low-grade inflammation, LGI) является одной из наиболее актуальных проблем патофизиологии и медицины в целом, поскольку лежит в основе многих хронических неинфекционных заболеваний, в том числе современных неинфекционных пандемий, таких как сердечно-сосудистые заболевания, рак, хронические заболевания легких, сахарный диабет 2 типа, ожирение, метаболический синдром. Целью работы стало выяснение современных направлений исследований по проблеме LGI. Для этого были проанализированы сайты медицинских новостей <https://www.news-medical.net/>, тег "Inflammation" («Воспаление»), рубрика "Inflammation news and research" («Новости и исследования воспаления»), где публикуются сообщения о новые статьи по проблеме воспаления. Сначала было взято 100 последних сообщений, опубликованных на сайте до 4 января 2023 г. включительно с целью установления, за какое время они опубликованы и сколько из них касаются проблемы LGI. Для дальнейшего анализа было взято 50 последних статей непосредственно по проблеме LGI. Они были распределены на группы: касающиеся этиологии, патогенеза, методов исследования и диагностики, лечения и профилактики этого воспаления. Внутри этих групп они были распределены по факторам воздействия или определенным заболеваниям. Установлено, что последние 100 сообщений на 4 января 2023 г. были опубликованы начиная со 2 декабря 2022 г. LGI посвящено 48 работам. 3 50 статей по проблеме LGI, 9 работ касаются этиологии, 28 – патогенеза, 5 – методов исследования и диагностики, 8 – лечения и профилактики этого воспаления. Среди работ по патогенезу – 9 публикаций по механизмам метаболических заболеваний, 6 – нейродегенеративных заболеваний, по 3 – по роли микробиому, цитокинов в патогенезе LGI и по механизмам рака. Среди статей по метаболическим заболеваниям 6 работ касаются неалкогольной жировой болезни печени/стеатогепатита, а работы по нейродегенеративным заболеваниям – болезням Альцгеймера и Паркинсона.

Ключевые слова: *низкоступенчатое воспаление; этиология, патогенез, методы исследования и диагностики; лечение и профилактика: хронические неинфекционные заболевания.*

Низькоступеневе дифузне хронічне запалення (low-grade inflammation, LGI) є однією з найбільш актуальних проблем патофізіології та медицини загалом, оскільки лежить в основі багатьох хронічних неінфекційних захворювань, в тому рахунку сучасних неінфекційних пандемій, таких як серцево-судинні захворювання, рак, хронічні захворювання легень, цукровий діабет 2 типу, ожиріння, метаболічний синдром тощо. Метою роботи стало з'ясування переважних сучасних напрямків досліджень з проблеми LGI. Для цього було проаналізовано сайт медичних новин <https://www.news-medical.net/>, тег "Inflammation" («Запалення»), рубрика "Inflammation news and research" («Новини та дослідження запалення»), де публікуються повідомлення про нові статті з проблеми запалення. Спочатку було взято 100 останніх повідомлень, які опубліковані на сайті до 4 січня 2023 р. включно, з метою встановлення, за який час вони опубліковані та скільки з них стосуються про-

блеми LGI. Для подальшого аналізу було взято 50 останніх статей безпосередньо з проблеми LGI. Вони були розподілені на групи: ті, які стосуються, етіології, патогенезу, методів дослідження та діагностики, лікування та профілактики цього запалення. Всередині цих груп вони були розподілені стосовно факторів впливу або певних захворювань. Встановлено, що останні 100 повідомлень на 4 січня 2023 р. були опубліковані починаючи з 2 грудня 2022 р. LGI присвячено 48 праць. З 50 статей з проблеми LGI, 9 робіт стосуються етіології, 28 – патогенезу, 5 – методів дослідження та діагностики, 8 – лікування та профілактики цього запалення. Серед робіт з патогенезу – 9 публікацій з механізмів метаболічних захворювань, 6 – нейродегенеративних захворювань, по 3 – з ролі мікробіому, цитокінів у патогенезі LGI та з механізмів раку. Серед статей з метаболічних захворювань 6 робіт стосуються неалкогольної жирової хвороби печінки/стеатогепатиту, а праці з нейродегенеративних захворювань – хвороб Альцгеймера та Паркінсона.

Ключові слова: низькоступеневе запалення; етіологія, патогенез, методи дослідження та діагностики, лікування та профілактика: хронічні неінфекційні захворювання.

Вступ

Низькоступеневе дифузне хронічне запалення (low-grade inflammation, LGI) – це «системне» запалення слабкої інтенсивності. Його причинами є різноманітні порушення здорового способу життя. Воно характеризується помірним накопиченням макрофагів в тканинах та системною запальною відповіддю (загальними проявами) – підвищенням рівнів медіаторів запалення та білків гострої фази в крові. LGI лежить в основі численних хронічних неінфекційних захворювань: серцево-судинних, метаболічних, нейродегенеративних, раку тощо [1-7].

В попередній роботі було наведено дані про поняття про LGI, особливості його причин, механізмів, проявів, принципів діагностики, профілактики та лікування [8]. Обґрунтовувалося, що, хоча воно і лежить в основі неінфекційних хронічних захворювань, в його етіології та патогенезі можуть мати значення ендогенні та екзогенні інфекційні агенти і LGI може складати підґрунтя хронічних запальних, інфекційних та неінфекційних захворювань.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Робота виконана згідно плану науково-дослідної роботи Чорноморського національного університету імені Петра Могили МОН України. Комплексна тема: «Клітинні та гуморальні механізми патологічних процесів і хвороб та розробка принципів і методів їхньої корекції». Державний реєстраційний номер: 0120U104996. Терміни виконання: 01.2021-12.2023.

Мета роботи – з'ясування переважних сучасних напрямків досліджень з проблеми LGI.

Об'єкт і методи дослідження

Було проаналізовано сайт медичних новин <https://www.news-medical.net/>, тег "Inflammation" («Запалення»), рубрика "Inflammation news and research" («Новини та дослідження запалення»), де публікуються повідомлення про нові статті з проблеми запалення.

Спочатку було взято 100 останніх повідомлень, опублікованих на сайті до 4 січня 2023 р. включно, з метою встановлення, за який час вони опубліковані та скільки з них – з проблеми LGI, тобто яка інтенсивність досліджень/публікацій з проблеми запалення в цілому та LGI, зокрема. Для подальшого аналізу було

взято 50 останніх статей безпосередньо з проблеми LGI. Вони були розподілені на групи: ті, які стосуються 1) етіології, 2) патогенезу, 3) методів дослідження та діагностики, 4) лікування та профілактики цього запалення. Всередині цих груп вони були розподілені стосовно факторів впливу або певних захворювань, наприклад, серцево-судинні захворювання, метаболічні порушення, нейродегенеративні процеси, рак тощо.

Результати дослідження та їх обговорення

Виявлено, що повідомлення про останні 100 статей на 4 січня 2023 р. були опубліковані починаючи з 2 грудня 2022 р., тобто практично лише за місяць, що свідчить про велику кількість праць, що публікуються, з проблеми запалення. Це не дивно, оскільки запалення – найбільш розповсюджений патологічний процес, центральна проблема медицини.

Таблиця

Розподіл статей за тематикою

Пул статей	Тематика	Кількість	Джерела
100 статей, повідомлення про які опубліковані на 04.01.2023	LGI	48	
	COVID-19	20	
	Інше	32	
50 статей з проблеми LGI	Етіологія	9	[9-17]
	Патогенез	28	[18-45]
	Методи дослідження та діагностики	5	[46-50]
	Лікування та профілактика	8	[51-58]
9 статей з етіології LGI	Паління	1	[9]
	Інфекції	1	[10]
	Інтоксикації	1	[11]
	Харчові фактори	3	[12-14]
	Забруднення повітря	2	[15,16]
	Соціальні чинники	1	[17]
28 статей з патогенезу LGI	Роль мікробіоти	3	[18-20]
	Роль цитокінів	3	[21-23]
	Механізми метаболічних захворювань	9	[24-32]
	Механізми серцево-судинних захворювань	1	[33]
	Механізми нейродегенеративних захворювань	6	[34-39]
	Механізми раку	3	[40-42]
	Механізми запальної хвороби кишечника	1	[43]
5 статей з методів дослідження та діагностики	Механізми хронічної хвороби нирок	1	[44]
	Роль високого рівня натрію в крові	1	[45]
	Спосіб магнітно-резонансної томографії для дослідження атеротромбозу	1	[46]
	Метод виділення астроцитів	1	[47]
	Метод отримання великої кількості астроцитів, що продукують імунний білок C4	1	[48]
	Модель для дослідження некроптозу in vivo	1	[49]
	Електронний фотоакустичний патч	1	[50]
8 статей з лікування та профілактики	Дієта	2	[51, 52]
	Поліфеноли	1	[53]
	Пробіотики	1	[54]
	Протизапальні модулятори	1	[55]
	Збагачена на тромбоцити плазма крові	1	[56]
	Застосування очищувачів повітря	1	[57]
	Врахування циркадних ритмів при лікуванні	1	[58]

Статті присвячені в основному двом проблемам – LGI та COVID-19. LGI стосуються 48 праць, COVID-19 – 20 статей. 32 публікації присвячені іншим видам запалення та запальним захворюванням, інформаційним матеріалам (таблиця). Отже, переважна кількість праць стосується саме LGI, що підтверджує актуальність цієї проблеми.

3 50 статей з проблеми LGI, згідно нашого розподілу, 9 робіт стосуються етіології, 28 – патогенезу, 5 – методів дослідження та діагностики, 8 – лікування та профілактики цього запалення. Цілоком прогнозовано переважають дослідження патогенезу.

3 етіологічних факторів LGI вивчалися роль паління (1 праця), інфекцій (1),

інтоксикацій (1), харчових чинників (3), забруднювачів повітря (2), психосоціальних чинників (1). Як відомо, у повсякденному житті з факторів зовнішнього середовища, крім інфекції, найбільше впливають на організм харчові чинники. Статті з впливу харчових чинників стосуються шкідливої дії довготривалого споживання харчового барвника Allura Red [12], насичених/транс-жирів [13] та ультраоброблених продуктів [14]. Праці з шкідливого впливу на організм забруднювачів зовнішнього середовища присвячені дії твердих частинок на імунні клітини [15] та ефекту твердих частинок, озону та оксидів азоту на когнітивні функції [16].

Роботи з патогенезу LGI включають дослідження ролі кишечного мікробіому (3 праці), цитокінів (3); механізмів метаболічних (9), серцево-судинних (1) нейродегенеративних (6) захворювань, раку (3), запальної хвороби кишечника (1), хронічної хвороби нирок (1); зв'язку високого рівня натрію в крові з розвитком хронічних захворювань (1).

При цьому праці з ролі кишечного мікробіому в патогенезі LGI присвячені впливу мікробіому матері на розвиток немовлят [18], значенню кишечного мікробіому у патогенезі респіраторних захворювань [19], зв'язку між хворобою Паркінсона та змінами в мікробіомі кишечника, які можуть передувати змінам мозку [20]. Дослідження цитокінів стосуються ролі інтерлейкіну-37 в патогенезі запалення [21], ролі запального цитокіну LIGHT у пошкодженні дихальних шляхів при важкій астмі [22] та значенню фактора диференціювання росту 15 в опосередкуванні антидіабетичного ефекту метформіну [23].

Як видно з вищесказаного, з окремих захворювань чи їх груп переважають дослідження механізмів метаболічних, нейродегенеративних захворювань та раку.

У працях з механізмів метаболічних захворювань досліджуються зв'язок порушень ліпідного обміну з метаболічними захворюваннями [24], моделі жиру, рівні статевих гормонів та запалення мозку у самців та самок мишей у динаміці перебування на їжі з високим вмістом жиру [25], зв'язок порушень сну з розвитком цукрового діабету 2 типу [26], метаболічний зв'язок між спричиненими дієтою змінами мікробіоти кишечника та неалкогольним стеатогепатитом [27], молекулярні механізми прогресування стеатозу в неалкогольний стеатогепатит [28], роль інактивації рецептора макрофагів TREM2 у розвитку неалкогольного стеатогепатиту при ожирінні [29], роль ацетилювання активованого проліферацією пероксисом рецептора γ (PPAR γ) у макрофагах у посиленні стеатозу печінки при перебуванні на високожировій дієті [30], значення білкової взаємодії NTF3-NTRK3 зірчастих клітин у патогенезі неалкогольної жирової хвороби печінки [31], зв'язок між неалкогольною жировою хворобою печінки та мозковою дисфункцією [32].

Отже, з 9 праць, присвячених метаболічним захворюванням, найбільше (6) стосуються неалкогольної жирової хвороби печінки/стеатогепатиту.

У роботах з механізмів нейродегенеративних захворювань розглядаються клітинні зміни при цих захворюваннях [34], роль нітрозильованого компонента комплексу C3 в патогенезі хвороби Альцгеймера [35], значення малих молекул РНК, піРНК, у патогенезі запалення мозку [36], роль гена інозитолполіфосфат-5-фосфатази D (INPP5D) у здатності мікрогліальних клітин запобігати утворенню бляшок при хворобі Альцгеймера [37], значення імунної системи ліквору у патогенезі когнітивних порушень [38], зв'язок між імунною активацією та нейрозапаленням і хворобою Паркінсона [39].

Таким чином, дослідження механізмів нейродегенеративних захворювань практично однаковою мірою стосуються хвороб Альцгеймера та Паркінсона.

У роботах з механізмів раку з'ясовуються значення запальних механізмів у патогенезі деяких видів раку [40], роль активації сигнального шляху запалення cGAS–STING у патогенезі серцевих ускладнень при лікуванні раку [41], роль ізоформного білка програмованої клітинної смерті Д42PD-1 у патогенезі гепатоцелюлярної карциноми [42].

Дослідження з механізмів серцево-судинних захворювань присвячене зв'язку високого рівня ліпопротеїну (а) в крові з ризиком розвитку інших серцево-судинних захворювань серед людей, які страждають на гіпертонічну хворобу [33]. У роботі з механізмів запальної хвороби кишечника досліджено вплив В-клітин на загоєння слизової оболонки кишечника при виразковому коліті [43]. У статті з механізмів хронічної хвороби нирок (ХНН) показано значення гострого пошкодження нирок та підвищеного при цьому рівня ендотеліну у крові у патогенезі довгострокового пошкодження нирок та розвитку ХНН [44].

Праці з методів дослідження та діагностики LGI вбирають спосіб магнітно-резонансної томографії для структурного дослідження атеротромбозу (1 стаття), метод виділення астроцитів, які викликають нейрозапалення та нейродегенерацію (1), метод отримання великої кількості людських астроцитів, що продукують імунний білок С4 (1), модель для дослідження некроптозу *in vivo* (1), електронний фотоакустичний патч (1).

Публікації з лікування та профілактики LGI стосуються дієти (2 праці), вживання поліфенолів (1), пробіотиків (1), застосування протизапальних імуномодуляторів (1), збагаченої на тромбоцити

плазми крові (1), використання очищувачів повітря (1), врахування циркадних ритмів при лікуванні (1). При цьому дослідження з лікування та профілактики LGI за допомогою дієти присвячені позитивному впливу середземноморської дієти [51] та дієти, яка сприяє нормальному стану мікробіоти кишечника [52].

Висновки

1. Як і варто було очікувати, має місце висока інтенсивність публікацій з проблеми запалення. З них значно переважають праці з низькоступеневого дифузного хронічного запалення.
2. Серед робіт з низькоступеневого запалення значно переважають дослідження його патогенезу, а серед останніх – публікації з механізмів метаболічних та нейродегенеративних захворювань. Статті з метаболічних захворювань переважно стосуються неалкогольної жирової хвороби печінки/стеатогепатиту, а праці з нейродегенеративних захворювань – хвороб Альцгеймера та Паркінсона.

References/Література

1. Ronnback C, Hansson E. The Importance and Control of Low-Grade Inflammation Due to Damage of Cellular Barrier Systems That May Lead to Systemic Inflammation. *Front. Neurol.* 2019; 10: 533. DOI: 10.3389/fneur.2019.00533.
2. Dinh KM, Kaspersen KA, Mikkelsen S et al. Low-grade inflammation is negatively associated with physical Health-Related Quality of Life in healthy individuals: Results from The Danish Blood Donor Study (DBDS). *PLoS ONE.* 2019; 14(3): e0214468. DOI: 10.1371/journal.pone.0214468.
3. Sharif S, Van der Graaf Y, Cramer M.J. et al. Low-grade inflammation as a risk factor for cardiovascular events and all-cause mortality in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2021; 20, 220. DOI: 10.1186/s12933-021-01409-0.
4. Subrez-Reyes A, Villegas-Valverde CA. Implications of low-grade inflammation in SARS-CoV-2 immunopathology. *MEDICC*

- Rev. 2021; 23(2): 42–52. DOI: 10.37757/MR2021.V23.N2.4.
5. Ayyadurai VAS, Deonikar P, Bannuru RR. Attenuation of low-grade chronic inflammation by phytonutrients: A computational systems biology analysis. *Clinical Nutrition ESPEN*. 2022; 49: 425-435. DOI: 10.1016/j.clnesp.2022.03.010.
 6. Hofseth LJ, Нйберт JR. Chapter 3 - Diet and acute and chronic, systemic, low-grade inflammation. *Diet, Inflammation, and Health*. Eds.: JR Нйберт, LJ Hofseth. Academic Press. 2022; 85-111. DOI: 10.1016/B978-0-12-822130-3.00011-9.
 7. Calder P. Dietary factors and low-grade inflammation in relation to overweight and obesity revisited. *Br. J. Nutr.* 2022; 127(10): 1455-1457. DOI: 10.1017/S0007114522000782.
 8. Клименко МО. Низькоступеневе дифузне хронічне запалення. Актуальні проблеми транспортної медицини. 2022; 3(69): 7-19. DOI: 10.5281/zenodo.7188166.
 9. Rebuli EM, Rose JJ, Nohl A et al. The E-cigarette or Vaping Product Use–Associated Lung Injury Epidemic: Pathogenesis, Management, and Future Directions: An Official American Thoracic Society Workshop Report. *Annals of the American Thoracic Society*. 2023; 20(1). DOI: 10.1513/AnnalsATS.202209-796ST.
 10. Bubak AN, Merle L, Niemeyer CS et al. Signatures for viral infection and inflammation in the proximal olfactory system in familial Alzheimer’s disease. *Neurobiology of Aging*. 2023; 123: 75-82. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2022.12.004.
 11. Saha P, Upright M, Bose D et al. Subchronic oral cylindrospermopsin exposure alters the host gut microbiome and is associated with progressive hepatic inflammation, stellate cell activation, and mild fibrosis in a preclinical study. *Toxins*. 2022; 14(12): 835. DOI: 10.3390/toxins14120835.
 12. Kwon YH, Banskota S, Wang H et al. Chronic exposure to synthetic food colorant Allura Red AC promotes susceptibility to experimental colitis via intestinal serotonin in mice. *Nat Commun*. 2022, 13, 7617. DOI: 10.1038/s41467-022-35309-y.
 13. Diao P, Wang Y, Jia F et al. Dietary fat composition affects hepatic angiogenesis and lymphangiogenesis in hepatitis C virus core gene transgenic mice. *Liver Cancer*. 2022. doi: 10.1159/000525546.
 14. Goncalves NG, Ferreira NV, Khandpur N et al. Association between consumption of ultra-processed foods and cognitive decline. *JAMA Neurol*. 2022. DOI: 10.1001/jamaneurol.2022.4397.
 15. Effect of air pollution on the human immune system. *Nat Med*. 2022; 28: 2482-2483. DOI: 10.1038/s41591-022-02093-7.
 16. Thompson R, Smith RB, Karim YB et al. Air pollution and human cognition: A systematic review and meta-analysis. *Sci Total Environ*. 2023; 859 (Pt 2): 160234. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2022.160234.
 17. Dong TS, Gee GC, Beltran-Sanchez H et al. How discrimination gets under the skin: biological determinants of discrimination associated with dysregulation of the brain-gut microbiome system and psychological symptoms. *Biological Psychiatry*. 2022. DOI: 10.1016/j.biopsych.2022.10.011.
 18. Vatanen T, Jabbar KS, Ruohutala T et al. Mobile genetic elements from the maternal microbiome shape infant gut microbial assembly and metabolism. *Cell*. 2022; 185 (26): 4921-4936. DOI: 10.1016/j.cell.2022.11.023.
 19. Bikov A, Dragonieri S, Csoma B et al. The role of Gut Bacteriome in asthma, chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnoea. *Microorganisms*. 2022; 10(12), 2457 DOI: 10.3390/microorganisms10122457.
 20. Wallen ZD, Demirkan A, Twa G et al. Metagenomics of Parkinson’s disease implicates the gut microbiome in multiple disease mechanisms. *Nat Commun*. 2022; 13, 6958. DOI: 10.1038/s41467-022-34667-x.
 21. Sullivan GP, Davidovich P, Mucoz-Wolf N et al. Myeloid cell-derived proteases produce a proinflammatory form of IL-37 that signals via IL-36 receptor engagement. *Science Immunology*. 2022; 7(78). DOI: 10.1126/sciimmunol.ade5728.
 22. Miki H, Kiosses WB, Manresa MC et al. LTβR signaling directly controls airway smooth muscle deregulation and asthmatic lung dysfunction. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2022. DOI: 10.1016/j.jaci.2022.11.016.
 23. Aguilar-Recarte D, Barroso E, Zhang M et al. A positive feedback loop between AMPK and GDF15 promotes metformin antidiabetic effects. *Pharmacological Research*. 2023; 187, 106578. DOI: 10.1016/

- j.phrs.2022.106578.
24. Bernб G, Lypez-Bermudo L, Escudero-Lypez B, Martнn F. We are what we eat: The role of lipids in metabolic diseases. *Advances in Food and Nutrition Research*. 2023. DOI: 10.1016/bs.afnr.2022.11.004.
25. Stranahan AM, Guo D-H, Yamamoto M *et al*. Sex differences in adipose tissue distribution determine susceptibility to neuroinflammation in mice with dietary obesity. *Diabetes*. 2023; 72(2): 245-260. DOI: 10.2337/db22-0192.
26. Matricciani L, Paquet C, Dumuid D *et al*. Multidimensional sleep and cardiometabolic risk factors for type 2 diabetes: Examining self-report and objective dimensions of sleep. *The Science of Diabetes Self-Management and Care*. 2022; 48(6): 533-545. DOI: 10.1177/26350106221137896.
27. Kang G, Trevaskis NL, Murphy AJ, Febbraio MA. Diet-induced gut dysbiosis and inflammation: Key drivers of obesity driven NASH. *iScience*. 2023; 26(1), 105905. DOI: 10.1016/j.isci.2022.105905.
28. Xiang L, Li X, Luo Y *et al*. A multi-omic landscape of steatosis-to-NASH progression. *Life Metabolism*. 2022; loac034. DOI: 10.1093/lifemeta/loac034.
29. Wang X, He Q, Zhou C *et al*. Prolonged hypernutrition impairs TREM2-dependent efferocytosis to license chronic liver inflammation and NASH development. *Immunity*. 2023; 56: 58-77. DOI: 10.1016/j.immuni.2022.11.013.
30. Aaron N, Zahr T, He Y *et al*. Acetylation of PPAR α in macrophages promotes visceral fat degeneration in obesity. *Life Metabolism*. 2022; loac032. DOI: 10.1093/lifemeta/loac032.
31. Wang S, Li K, Pickholz E *et al*. An autocrine signaling circuit in hepatic stellate cells underlies advanced fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis. *Sci Transl Med*. 2023; 15(677): eadd3949. doi: 10.1126/scitranslmed.add3949.
32. Hadjihambi A, Konstantinou C, Klohs J *et al*. Partial MCT1 invalidation protects against diet-induced non-alcoholic fatty liver disease and the associated brain dysfunction. *Journal of Hepatology*. 2023; 78(1): 180-190. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.08.008.
33. Rikhi R, Bhatia HS, Schaich CL *et al*. Association of Lp(a) (lipoprotein[a]) and hypertension in primary prevention of cardiovascular disease: the MESA Hypertension. 2023; 80(2): 352-360. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.20189.
34. Huseby CJ, Delvaux E, Brokaw DL, Coleman PD. Blood RNA transcripts reveal similar and differential alterations in fundamental cellular processes in Alzheimer's disease and other neurodegenerative diseases. *Alzheimer's & Dementia*. 2022. DOI: 10.1002/alz.12880.
35. Yang H, Oh C-K, Amal H *et al*. Mechanistic insight into female predominance in Alzheimer's disease based on aberrant protein S-nitrosylation of C3. *Science Advances*. 2022; 8(50). DOI: 10.1126/sciadv.ade0764.
36. Gasperini C, Turnevski K, Beatini S *et al*. Pwll2 (Mili) sustains neurogenesis and prevents cellular senescence in the postnatal hippocampus. *EMBO Reports*. 2022; e53801. DOI: 10.15252/embr.202153801.
37. Castranio EL, Hasel P, Haure-Mirande J-V *et al*. Microglial INPP5D limits plaque formation and glial reactivity in the PSAPP mouse model of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2022. DOI: 10.1002/alz.12821.
38. Piehl N, van Olst L, Ramakrishnan A *et al*. Cerebrospinal fluid immune dysregulation during healthy brain aging and cognitive impairment. *Cell*. 2022; 185: 5028-5039. DOI: 10.1016/j.cell.2022.11.019.
39. Bloem BR, Sulzer D. Neuronal presentation of antigen and its possible role in Parkinson's disease. *Journal of Parkinson's Disease*. 2022; 12(s1): S137-S147. DOI: 10.3233/JPD-223153.
40. Kong T, Laranjeira ABA, Yang K *et al*. DUSP6 mediates resistance to JAK2 inhibition and drives leukemic progression. *Nat Cancer*. 2022. DOI: 10.1038/s43018-022-00486-8.
41. Shamseddine A, Patel SH, Chavez V *et al*. Innate immune signaling drives late cardiac toxicity following DNA-damaging cancer therapies. *J Exp Med*. 2023; 220(3): e20220809. DOI: 10.1084/jem.20220809.
42. Tan Z, Chiu MS, Yang X, *et al*. Isoformic PD-1-mediated immunosuppression underlies resistance to PD-1 blockade in hepatocellular carcinoma patients. *Gut*. 2022; gutjnl-2022-327133. DOI: 10.1136/gutjnl-2022-327133.
43. Frede A, Czarnewski P, Monasterio G *et al*. B cell expansion hinders the stroma-epithelium regenerative cross talk during mucosal healing. *Immunity*. 2022; 55(12): 2336-2351. DOI: 10.1016/j.immuni.2022.11.002.

44. Czopek A, Moorhouse R, Gallacher PJ et al. Endothelin blockade prevents the long-term cardiovascular and renal sequelae of acute kidney injury in mice. *Sci Transl Med.* 2022; 14(675): eabf5074. DOI: 10.1126/scitranslmed.abf5074.
45. Dmitrieva NI, Gagarin A, Liu D et al. Middle-age high normal serum sodium as a risk factor for accelerated biological aging, chronic diseases, and premature mortality. *eBioMedicine.* 2023; 87, 104404. DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.104404.
46. Taylor EN, Huang N, Lin S et al. Lipid and smooth muscle architectural pathology in the rabbit atherosclerotic vessel wall using Q-space cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2022; 24, 74. DOI: 10.1186/s12968-022-00897-7.
47. Clark IC, Mudvari P, Thaploo S et al. HIV silencing and cell survival signatures in infected T cell reservoirs. *Nature.* 2023. DOI: 10.1038/s41586-022-05556-6.
48. Rapino F, Natoli T, Limone F et al. Small-molecule screen reveals pathways that regulate C4 secretion in stem cell-derived astrocytes. *Stem Cell Reports.* 2023; 18(1): 237-253. DOI: 10.1016/j.stemcr.2022.11.018.
49. Murai, S., Takakura, K., Sumiyama, K. et al. Generation of transgenic mice expressing a FRET biosensor, SMART, that responds to necroptosis. *Commun Biol.* 2022; 5, 1331. DOI: 10.1038/s42003-022-04300-0
50. Gao X, Chen X, Hu H et al. A photoacoustic patch for three-dimensional imaging of hemoglobin and core temperature. *Nat Commun.* 2022; 13, 7757. DOI: 10.1038/s41467-022-35455-3.
51. Hrelia S, Di Renzo L, Bavaresco L et al. Moderate wine consumption and health: A narrative review. *Nutrients.* 2023; 15(1): 175. DOI: 10.3390/nu15010175.
52. Lai CCW, Boag S. The association between gut-health promoting diet and depression: A mediation analysis. *Journal of Affective Disorders.* 2023; 324: 136-142. DOI: 10.1016/j.jad.2022.12.095.
53. Takata J, Miyake N, Saiki Y et al. Chemopreventive effects and anti-tumorigenic mechanisms of *Actinidia arguta*, known as sarunashi in Japan toward 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK)-induced lung tumorigenesis in a/J mouse. *Genes and Environ.* 2022; 44, 26. DOI: 10.1186/s41021-022-00255-0.
54. Schlagenhaut U, Jockel-Schneider Y. Probiotics in the Management of Gingivitis and Periodontitis. A Review. *Front. Dent. Med.* 2021; 2: 708666. DOI: 10.3389/fdmed.2021.708666.
55. Solomon DH, Giles JT, Liao KP et al. Reducing cardiovascular risk with immunomodulators: a randomised active comparator trial among patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2022. DOI: 10.1136/ard-2022-223302.
56. Knight AD, Kacker S. Platelet-rich plasma treatment for chronic respiratory disease. *Cureus.* 2023; 15(1): e33265. DOI: 10.7759/cureus.33265.
57. Raju S, Woo H, Koehler K et al. Indoor air pollution and impaired cardiac autonomic function in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022. DOI: 10.1164/rccm.202203-0523OC.
58. Wang C, Barnoud C, Cenerenti M et al. Dendritic cells direct circadian anti-tumor immune responses. *Nature.* 2022. DOI: 10.1038/s41586-022-05605-0.

*Вперше надійшла до редакції 05.01.2023 р.
Рекомендована до друку на засіданні
редакційної колегії після рецензування*

УДК 616.61-006-06-073.756.8: 616.61-008.64-036.12

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.7617596>

ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ МУЛЬТИПАРАМЕТРИЧНОГО МРТ У ПРОГНОЗУВАННІ РОЗВИТКУ ХРОНІЧНОЇ НИРКОВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ХВОРИХ НА НИРКОВО-КЛІТИННИЙ РАК

Пасічник С. М.¹, Мицик Ю. О.¹, Дутка І. Ю.², Гоженко А.І.³

¹ Львівський національний медичний університет, імені Данила Галицького,
кафедра урології, м. Львів

² Медичний центр «Євроклінік», м. Львів

³ Український НДІ медицини транспорту, Одеса, Україна
pasichnykdoctua@gmail.com

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ МУЛЬТИПАРАМЕТРИЧЕСКОГО МРТ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНЫМ РАКОМ

Пасечник С. М.¹, Мицик Ю. А.¹, Дутка И. Ю.², Гоженко А.И.³

¹ Львовский национальный медицинский университет имени Даниила
Галицкого, кафедра урологии, г. Львов

² Медицинский центр «Евроклиник», г. Львов.

³ Украинский НИИ медицины транспорта, Одесса, Украина
pasichnykdoctua@gmail.com

EXPERIENCE OF USING MULTIPARAMETRIC MRI IN PREDICTING THE DEVELOPMENT OF CHRONIC RENAL FAILURE IN PATIENTS WITH RENAL CELL CARCINOMA

Pasichnyk S. M.¹, Mitsik Yu. O.¹, Dutka I. Yu.², Gozhenko A.I.³

¹ Lviv National Medical University, named after Danylo Halytsky, Department of
Urology, Lviv, Ukraine

² Medical Center "Euroclinic", Lviv

³ Ukrainian research institute of transport medicine Odessa, Ukraine
pasichnykdoctua@gmail.com

Summary/Резюме

Optimize the prediction of the development of chronic renal failure (CRF) in patients with stage II renal cell carcinoma (RCC) with the use of diffuse-weighted images (DWI) of magnetic resonance imaging (MRI).

Materials and methods. The study involved 54 patients. All patients were divided into two groups. The first group consisted of 34 patients in whom the RCC was first diagnosed at the stage T2N0M0, grades G1-G3 (Clinical Group II), glomerular filtration rate (GFR) \leq 90 ml/min. The second (control) group consisted of 20 patients, without signs of RCC, and without signs of anatomical-functional renal impairment. All patients

and control subjects performed MRI with remote sensing modality.

Results. In patients at Stage II of the RCC, 38, 23 % of cases prior to the use of surgical treatment showed a decrease in the measured diffusivity factor (DWI) of the intact area of the measles affected by the tumor of the kidney in the remote-controlled MRT compared to the value of normal renal cortex (control group). A direct correlation was found between the mean value of the DWI of the intact area of the affected kidney tumor in diffuse-weighted MRI images before surgery and the mean value of the velocity of glomerular filtration (GFR) 12 months after renal resection in the group of patients in the 2nd stage of the RCC.

Thus, the reduction of the DWI of the intact area of the affected kidney tumor in diffuse-weighted MRI images in patients at the 2nd stage of the RCC compared with the values of the normal renal cortex (control group) was a prognostic marker for reducing the GFR from the ipsilateral side.

Conclusions The pre-operative use of DWI of diffuse-weighted images of MRI allows predicting a decrease in the renal tubosity of the kidney in the remote postoperative period in patients with the second stage of RCC after its resection, which is important for predicting the development of metastasis of development of CRF, and the presence of tumor in the kidney can be considered as a prerequisite for the appearance of this pathology.

Key words: renal cell carcinoma, chronic renal insufficiency, magnetic resonance imaging, diffusion-weighted images, measured diffusion coefficient, dynamic renoscintigraphy.

Цель. Оптимизировать прогнозирование развития хронической почечной недостаточности (ХПН) у больных II стадии почечно-клеточного рака (ПКР) с применением диффузионно-взвешенных изображений (ДВИ) магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Материалы и методы. В исследовании участвовало 54 больных. Все пациенты были разделены на две группы. В первую группу входило 34 больных, у которых был впервые диагностирован ПКР на стадии T2N0M0, степеней G1 - G3 (клиническая группа II), скорость клубочковой фильтрации (СКФ) \leq 90 мл/мин. Во вторую (контрольную) группу входило 20 пациентов, без признаков ПКР и без признаков нарушения анатомо-функционального состояния почек. Всем больным и лицам контрольной группы выполняли МРТ с модальностью ДВИ.

Результаты. У пациентов на II стадии ПКР в 38,23% случаев до применения хирургического лечения наблюдалось снижение измеряемого-коэффициента диффузии (ИКД) интактного участка коры, пораженной опухолевым процессом почки, на ДВИ МРТ по сравнению со значением ОКД нормальной почечной коры (контрольная группа). Отмечалась прямая корреляция между средним значением ИКД интактного участка коры, пораженной опухолью почки, на диффузионно-взвешенных изображениях МРТ до операции и средним значением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) через 12 месяцев после проведения резекции почки в группе больных II стадии. Таким образом, снижение ИКД интактного участка коры пораженной опухолью почки на диффузионно-взвешенных изображениях МРТ у пациентов на II стадии НКС по сравнению со значениями ИКД нормальной почечной коры (контрольная группа) выступало прогностическим маркером снижения СКФ с ипсилатеральной стороны.

Выводы. Дооперационное использование ИКД диффузионно-взвешенных изображений МРТ позволяет прогнозировать снижение СКФ пораженной опухолью почки в отдаленном послеоперационном периоде у больных II стадии ПКР после ее резекции, что важно для прогнозирования развития метафилактики развития ХПН, а наличие опухолевого процесса — для возникновения этой патологии.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, хроническая почечная недостаточность, магнитно-резонансная томография, диффузно-взвешенные изображения, измеряемый коэффициент диффузии, динамическая реносцинтиграфия.

Мета. Оптимізувати прогнозування розвитку хронічної ниркової недостатності (ХНН) у хворих на II стадії нирково-клітинного раку (НКР) із застосуванням дифузійно-зважених зображень (ДЗЗ) магнітно-резонансної томографії (МРТ).

Матеріали і методи. В дослідженні приймало участь 54 хворих. Всі пацієнти були розділені на дві групи. В першу групу входило 34 хворих в яких було вперше діагностовано НКР на стадії $T_2N_0M_0$, ступенів $G_1 - G_3$ (клінічна група II), швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) $e^{\text{н}}$ 90 мл/хв. В другу (контрольну) групу входило 20 пацієнтів, без ознак НКР та без ознак порушення анатоми — функціонального стану нирок. Усім хворим та особам контрольної групи виконували МРТ із модальністю ДЗЗ.

Результати. У пацієнтів на II стадії НКР у 38, 23 % випадків до застосування хірургічного лікування спостерігалось зниження вимірюваного-коефіцієнта дифузії (ВКД) інтактної ділянки кори ураженої пухлинним процесом нирки на ДЗЗ МРТ у порівнянні із значенням ВКД нормальної ниркової кори (контрольна група). Відмічалась пряма кореляція між середнім значенням ВКД інтактної ділянки кори ураженої пухлиною нирки на дифузійно-зважених зображеннях МРТ до операції та середнім значенням швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) через 12 місяців після проведення резекції нирки в групі хворим на II стадії НКР. Таким чином, зниження ВКД інтактної ділянки кори ураженої пухлиною нирки на дифузійно-зважених зображеннях МРТ у пацієнтів на II стадії НКР у порівнянні із значеннями ВКД нормальної ниркової кори (контрольна група) виступало прогностичним маркером зниження ШКФ з іпсилатеральної сторони.

Висновки. Доопераційне використання ВКД дифузійно-зважених зображень МРТ дозволяє прогнозувати зниження ШКФ ураженої пухлиною нирки в віддаленому післяопераційному періоді у хворих на II стадії НКР після її резекції, що є важливим для прогнозування розвитку метафилактики розвитку ХНН, а наявність пухлинного процесу в нирці можна розглядати, як передумову для появи цієї патології.

Ключові слова: нирково-клітинний рак, хронічна ниркова недостатність, магнітно-резонансна томографія, дифузійно-зважені зображення, вимірюваний коефіцієнт дифузії, динамічна реносцинтиграфія.

У структурі онкологічних захворювань рак нирки посідає 10 місце, причому в останні роки спостерігається триразове збільшення кількості пацієнтів, які страждають від злоякісних новоутворень в нирок. На нирково-клітинний рак (НКР) припадає приблизно до 3 % зло-

якісних новоутворень у дорослих [1].

За даними Національного канцерреєстру в Україні в 2015 р. виявлено понад 4500 нових випадків захворювань на НКР, частка яких у структурі онкологічної захворюваності населення склала

3,4 %. З 2000 по 2015 р. показник захворюваності на НКР зріс з 8,2 до 12,7 на 100 000 населення [2, 3]. Впровадження в широку медичну практику кардинально нових методів діагностики та контролю ефективності лікування (ультразвукове дослідження, комп'ютерна та магнітно-резонансна томографія та ін.) сприяє виявленню онкологічних захворювань у ранніх стадіях. Це, у свою чергу, підвищує інтерес до розробки органозберігаючого підходу в лікуванні онкологічної патології [4]. Резекція нирки на сьогодні стала бажаною альтернативою радикальній нефректомії для пухлин стадії T1 [5]. Органозберігаючі операції, порівняно з радикальною нефректомією, показали рівноцінний онкологічний результат при пухлинах діаметром < 4 см [4, 6, 7].

Хронічна хвороба нирок є прогресуючим станом, який вражає > 10 % загальної популяції в усьому світі, що становить > 800 мільйонів осіб. Хронічна хвороба нирок частіше зустрічається у літніх людей, жінок, расових меншин, а також у людей, які страждають на цукровий діабет і гіпертонію. Хронічна хвороба нирок є особливо великим тягарем у країнах із низьким і середнім рівнем доходу, які найменше оснащені для боротьби з її наслідками. Хронічна хвороба нирок стала однією з провідних причин смертності в усьому світі, і це одне з невеликої кількості неінфекційних захворювань, у яких за останні 2 десятиліття спостерігалось збільшення смертності. Велика кількість уражених людей і значний несприятливий вплив хронічної хвороби нирок повинні спонукати посилити зусилля для кращої профілактики та лікування. [10, 11].

На сьогоднішній день комп'ютерна томографія (КТ) є рутинним методом в діагностиці ранніх стадій пухлинних захворювань нирок, проведенні стадіювання процесу з метою вибору найбільш оптимальної та обгрунтованої тактики

лікування. Разом з тим, все більшу інтерес вчених викликає факт значного ризику КТ-індукованого онкогенезу, навіть при одноразовому проведенні такого дослідження [12]. Водночас, застосування такого методу, як магнітно-резонансна томографія (МРТ) дозволяє отримувати інформацію при діагностиці НКР, яка за своєю цінністю не поступається КТ. Основними перевагами МРТ в порівнянні з КТ є вища контрастність тканин, відсутність будь-якого променевого навантаження на пацієнта та персонал, можливість оцінки функції нирок за допомогою контрастування без ризику виникнення алергічних реакцій тощо. За даними літератури, впровадження в медичну практику однієї з функціональних методик візуалізації МРТ — дифузійно-зважених зображень (ДЗЗ), дозволяє отримати додаткову інформацію щодо стану досліджуваних тканин в контексті дифузії в них молекул водню, яка суттєво обмежується при злоякісних новоутвореннях. Вимірюваний коефіцієнт дифузії (ВКД) — являє собою кількісний показник, розрахунок якого проводиться із ДЗЗ з метою подальшого використання оцінки ступеня дифузії в тканинах організму. Більшість клінічних систем МРТ (1,5 Т і 3Т), при наявності відповідного програмного забезпечення спроможні проводити виконання модальності ДЗЗ в доповнення до загально-морфологічної та анатомічної візуалізації [13].

Для прикладу, в одному з досліджень середнє значення ВКД було статистично достовірно вищим при світлоклітинному НКР, в порівнянні з хромофобним, папілярним або некласифікованими підтипами НКР, проте, проведення диференційної діагностики світлоклітинної форми НКР від онкоцитом шляхом використання ДЗЗ залишається особливо складним, оскільки спостерігаються еквівалентні значення ВКД цих двох типів пухлин [14].

Підсумовуючи вище сказане можна припустити, що застосування МРТ з модальністю ДЗЗ може бути використано для оптимізації ранньої діагностики та прогнозування розвитку можливої ХНН у хворих на II стадії НКР до проведення оперативного лікування за відсутності променевого навантаження на пацієнта.

Матеріали і методи дослідження

В дослідженні приймало участь 54 хворих. Всі пацієнти були розділені на дві групи. В першу групу входило 34 хворих в яких було вперше діагностовано НКР на стадії T₂N₀ M₀, ступенів диференціації G₁ — G₃. (клінічна група II), ШКФ е" 90 мл/хв. В залежності від зміни ВКД та ШКФ через 12 місяців після оперативного лікування, 34 (100 %) пацієнтів I групи були додатково розділені на Ia та Ib підгрупи, відповідно 21 (61,77 %) та 13 (38,23 %) хворих. Всім пацієнтам I групи до проведення хірургічного лікування було проведено визначення ВКД інтактної ділянки кори ураженої пухлинним процесом нирки на дифузійно-зважених зображеннях МРТ. В другу (контрольну) групу входило 20 пацієнтів, без ознак НКР та без ознак порушення анатомо-функціонального стану нирок. Всім пацієнтам II групи було проведено визначення ВКД кори нирки на дифузійно-зважених зображеннях МРТ. У всіх 54 пацієнтів які приймали участь в дослідженні в жодному випадку, не спостерігалось будь яких додаткових факторів ризику, які могли б впливати на анатомо — функціональний стан нирок (напр. артеріальна гіпертензія, цукровий діабет та інші). Середній вік хворих становив (59,5 ± 3,4 р.)

Для проведення МРТ черевної порожнини використовували апарат Signa DFxt 1,5T (General Electric®, США) та восьмиканальну котушку. Для цього застосовували стандартний протокол, який крім стандартних T-1 та T-2 послідовностей включав аксіальні дифузій-

но — зважені зображення (ДЗЗ). ДЗЗ отримували з наступними параметрами: час повтору = 11000 мс, час ехо = 80 мс, поле зору = 40 см Ч 40 см; матриця = 200 Ч 192; пропускна здатність = 250 кГц, напрямок дифузії = зріз, товщина зрізу = 6,0 мм, міжсканувальний розрив = 1,0 мм з b-значеннями 0 та 800 сек/мм². ДЗЗ проводилися до введення контрастних речовин, за допомогою одномоментної ехо-планарної послідовності зображень з технікою паралельної візуалізації та насичення жиру протягом однієї затримки дихання; додатковий час дослідження складав 18 с. Середня тривалість обстеження складала 36 хвилин.

Після проведення МРТ, з кольорових карт, які генерувались на робочій станції на основі ДЗЗ обчислювався їх кількісний параметр — ВКД. Для його обчислення встановлювали область зацікавлення (ОЗ) на ВКД-карті над ділянкою кори нирки, яка була уражена пухлиною, в зоні максимального віддалення від пухлини (інтактної паренхіми та кори нирки), після чого проводили виміри. Додатково проводили вимір ВКД нормальної ниркової кори у здорових волонтерів, розміщуючи на МРТ-зображеннях ОЗ над відповідною ділянкою. Таким чином проводили трьох-разові виміри, після чого з отриманих даних вираховували середнє арифметичне. Для роботи із ВКД-зображеннями використовували програмний пакет робочої станції Functool 4,5. Для роботи із МРТ-зображеннями використовували програмний пакет RadiAnt DICOM Viewer 4.2.

Усім хворим із НКР безпосередньо до оперативного лікування та в середньому через 12 місяців після нього використовували динамічну реносцинтиграфію із застосуванням гама-камери Infinia Hawkeye (General Electric®, США) та 99mTc-ДТПА з активністю 200 МБк (ефективна доза — 1,3 мЗв) в поло-

женні лежачи. На основі отриманих даних визначали ШКФ для правої та лівої нирки окремо. Для обробки сцинтиграфічних даних застосовували програмний пакет Xeleris.

Оцінка результатів досліджень проводилась при первинному зверненні пацієнта та через 12 місяців від початку проведення лікувально — діагностичних міроприємств. Обробка статистичних даних проводилась прикладними статистичними методами за допомогою програмного пакету Microsoft Excel 2016.

Результати дослідження та їх обговорення

У всіх хворих із НКР до резекції нирки за даними сцинтиграфії ШКФ знаходилась в межах 90-100 мл/хв/1,73 м², середня ШКФ у 21 пацієта (61,77 %) становила 98 ± 0,24 мл/хв/1,73 м². — Ia — підгрупа, у 13 хворих (38,23 %), відповідно — 96 ± 0,31 мл/хв/1,73 м², — Ib — підгрупа. ШКФ при первинному огляді у 20 (100 %) пацієнтів II групи в середньому становив 117 ± 0,23 мл/хв/1,73 м².

Через 12 місяців після проведеного лікування у 21 (61,77 %) хворого Ia підгрупи середнє значення ШКФ достовірно не відрізнялось у порівнянні із вихідним показником і становило 96 ± 0,37 мл/хв/1,73 м² (p > 0,05), при цьому у

13 (38,23 %) пацієнтів Ib — спостерігалось достовірно зниження середнього значення ШКФ до 84 ± 1,18 мл/хв/1,73 м² (p < 0,05). ШКФ у 20 (100 %) хворих II (контрольної групи) становив 114 ± 0,25 мл/хв/1,73 м² (таблиця 1).

У 21 пацієта (61,77 %) Ia — підгрупи до проведення хірургічного лікування середнє значення ВКД становило 2,1 ± 0,4 · 10⁻³ мм²/сек., при цьому, у 13 (38,23 %) хворих Ib — підгрупи спостерігалось зниження середнього значення ВКД до — 1,5 ± 0,3 · 10⁻³ мм²/сек. При первинному зверненні середнє значення ВКД в пацієнтів II (контрольної групи) становило — 2,3 ± 0,3 · 10⁻³ мм²/сек (таблиця 2., Рисунок 1).

Провівши кореляційний аналіз, було встановлено наявність прямого

Таблиця 1

ШКФ в групах хворих при первинному огляді та через 12 міс.

	Кількість хворих, абс. (%)	ШКФ первинний огляд, мл/хв/1,73 м ² ± СВ	ШКФ контрольне обстеження ч-з 12 міс., мл/хв/1,73 м ² ± СВ	p
Основна група				
ШКФ без змін	21 (61,77 %)	98 ± 0,24	96 ± 0,37	p > 0,05
Зниження ШКФ	13 (38,23 %)	96 ± 0,31	84 ± 1,18	p < 0,05
Контрольна група				
ШКФ	20 (100 %)	117 ± 0,23	114 ± 0,25	p > 0,05
p _{1,2}	-	p > 0,05	p < 0,05	-
p _{1,3}	-	p < 0,05	p < 0,05	-
p _{2,3}	-	p < 0,05	p < 0,05	-

Примітка: Умовні позначення (таблиця 1, 2): СВ — стандартне відхилення, ШКФ — швидкість клубочкової фільтрації

Таблиця 2

ВКД ниркової кори в групах хворих при первинному огляді

Групи хворих (підгрупи)	Кількість хворих, абс. (%)	ВКД до резекції ± СВ, ×10 ⁻³ мм ² /с	Групи хворих	Кількість хворих, абс. (%)	ВКД нормальної ниркової кори ± СВ, (контрольна група), ×10 ⁻³ мм ² /сек	p
Ia — підгрупа	21 (61,77 %)	2,1 ± 0,4	II — група	20 (100 %)	2,3 ± 0,3	p > 0,05
Ib — підгрупа	13 (38,23 %)	1,5 ± 0,3			2,3 ± 0,3	p < 0,05
p _{1,2}	-	p < 0,05			-	-

Примітка: Умовні позначення (таблиця 1, 2): СВ — стандартне відхилення, ВКД — вимірюваний коефіцієнт дифузії.

зв'язку між ШКФ хворих на II стадії НКР через 12 місяців після операції, та доопераційними показниками ВКД дифузійно-зважених зображень МРТ (Рисунок 1): коефіцієнт кореляції Пірсона становив $r = 760$ ($p < 0,05$).

Аналізуючи дані представлені в таблиці 2, у хворих Іб підгрупи, передопераційне середнє значення ВКД дифузійно-зважених зображень МРТ достовірно відрізнялось від даного показника контрольної групи в середньому на 34,78

% ($p < 0,05$). Водночас у Іа підгрупі не спостерігалось статистично достовірної різниці середнього значення ВКД в порівнянні із даним показником у пацієнтів ІІ (контрольної) групи ($p > 0,05$). Отже, можна припустити, що зменшення ВКД інтактної ділянки кори ураженої пухлиною нирки на дифузійно-зважених зображеннях МРТ у порівнянні із значеннями ВКД нормальної ниркової кори виступало прогностичним маркером зниження ШКФ з іпсилатеральної сторони, а наявність пухлинного процесу в нирці можна розглядати, як передумову для розвитку ХНН. Необхідні подальші дослідження для вивчення корелятивних зв'язків між ВКД та ШКФ у хворих на інших стадіях НКР.

Висновки

У пацієнтів на II стадії НКР у 38, 23 % випадків до застосування хірургічного лікування спостерігалось зниження ВКД інтактної ділянки кори ураженої пухлинним процесом нирки на дифузій-

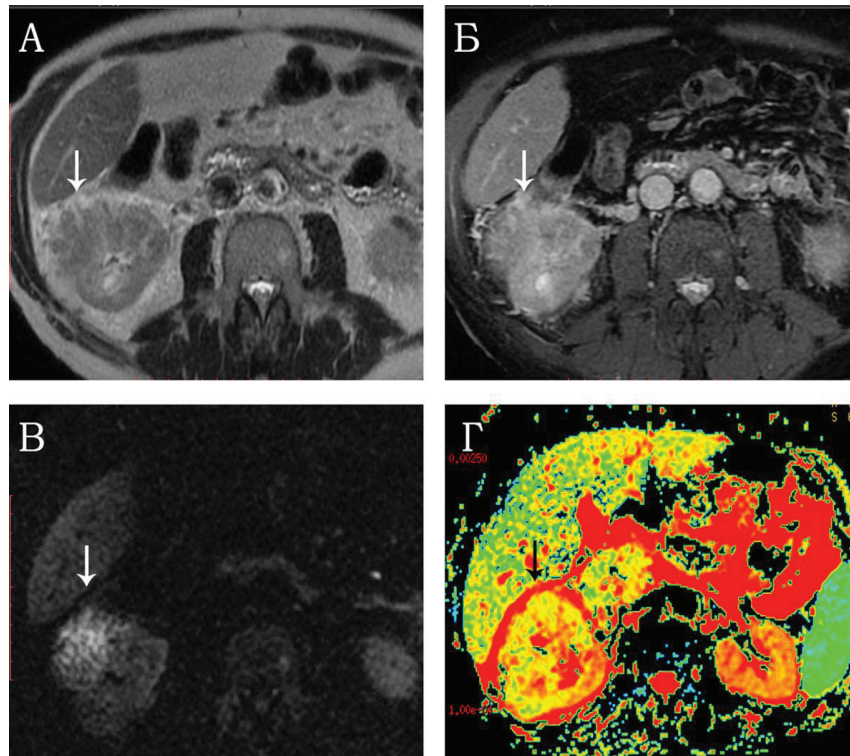


Рис. 1. Результати МРТ нирок хворих на нирково-клітинний рак

но — зважених зображеннях МРТ у порівнянні із значенням ВКД нормальної ниркової кори (контрольна група). Отримано пряму кореляцію між значеннями ВКД інтактної ділянки кори ураженої пухлиною нирки на дифузійно-зважених зображеннях МРТ до операції та показниками ШКФ через 12 місяців після проведення резекції нирки в групі хворим на II стадії НКР. Використання ВКД дифузійно-зважених зображень МРТ в доопераційному періоді дозволяє прогнозувати зниження ШКФ інтактної ділянки кори ураженої пухлиною нирки в післяопераційному періоді у хворих на II стадії НКР після її резекції, що є важливим для прогнозування появи та метафілактики розвитку ХНН у даної категорії пацієнтів.

Автори заявляють що **не мають конфлікту інтересів.**

References/Література

1. Mytsyk Y, Dutka I, Yuriy B, Maksymovych I, Caprnda M, Gazdikova K, Rodrigo

- L, Kruzliak P, Illjuk P, Farooqi AA Differential diagnosis of the small renal masses: role of the apparent diffusion coefficient of the diffusion-weighted MRI. *Int Urol Nephrol*. 2018 Feb; 50 (2): 197-204. doi: 10.1007/s11255-017-1761-1. Epub 2017 Dec 11 DOI: 10.1007/s11255-017-1761-1
2. Fedorenko ZP, Goulak LO, Michailovich YI, et al. Cancer in Ukraine 2015 — 2016. *Bulletin of national cancer registry of Ukraine*, Kiev, 2017; 18. 86 p.
 3. В.М. Григоренко, А. П. Онищук, М. В. Вікарчук, Р.О. Данилець, А. П. Несторчук, О.О. Банас, Л.В. Перета Порівняння онкологічних результатів нефректомії та резекції нирки у лікуванні хворих із раком нирки стадії Т1в та Т2. *Klinichna khirurgiia*. 2018 March; 85 (3): 48–51. DOI:10.26779/25221396.2018.03.48
V.M. Grigorenko, A.P. Onyshchuk, M.V. Vikarchuk, R.O. Danilets, A.P. Nestorchuk, O.O. Banas, L.V. Pereta Comparison of oncological results of nephrectomy and kidney resection in the treatment of patients with stage T1c and T2 kidney cancer. *Klinichna khirurgiia*. 2018 March; 85 (3): 48–51. DOI: 10.26779/25221396.2018.03.48
 4. Войленко О.А., Вукалович П.С., Вітрук Ю.В., Стаховський О.Е., Котов В.А., Стаховський Е.О. Ускладнення резекції нирки при оперативному лікуванні хворих на нирково-клітинний рак №1 (9) 2013: Онкоурология с.1
Voilenko O.A., Vukalovich P.S., Vitruk Yu.V., Stakhovskiy O.E., Kotov V.A., Stakhovskiy E.O. Complications of kidney resection during surgical treatment of patients with renal cell carcinoma No. 1 (9) 2013: *Onkourology* p.1
 5. Russo P., Goetzi M., Simmons R. et al. (2002) Partial nephrectomy: the rationale for expanding the indications. *Ann. surg. oncol.*, 9 (7): 680–7.
 6. Lee C.T., Katz J., Shi W. et al. (2000) Surgical management of renal tumors 4 cm or less in a contemporary cohort. *The Journal of urology*, 163 (3): 730–6.
 7. Leibovich B.C., Blute M., Cheville J.C. et al. (2004) Nephron sparing surgery for appropriately selected renal cell carcinoma between 4 and 7 cm results in outcome similar to radical nephrectomy. *The Journal of urology*, 171 (3): 1066–70.
 8. Wang F, Yang C, Long J, Zhao X, Tang W, Zhang D, Bai K, Su Z, Gao B, Chu H, Wang J, Sun X, Wang S, Zuo L, Wang Y, Yu F, Wang H, Zhang L, Zhao MH Executive summary for the 2015 Annual Data Report of the China Kidney Disease Network (CK-NET). *Kidney Int*. 2019 Mar; 95 (3): 501-505. doi: 10.1016/j.kint.2018.11.011.
 9. Pasichnyk S, Voronina O, Mytsyk Y The evaluation of pathomorphological changes of intact by neoplastic process kidney parenchyma in patients with renal cell cancer *European Journal(of Medical Technologies* 2018; 4 (21): 40-44
 10. Fotouhi S, Asadi S, Kattan MW A comprehensive data level analysis for cancer diagnosis on imbalanced data *J Biomed Inform*. 2019 Feb; 90: 103089. doi: 10.1016/j.jbi.2018.12.003.
 11. Assel M, Sjoberg D, Elders A, Wang X, Huo D, Botchway A, Delfino K, Fan Y, Zhao Z, Koyama T, Hollenbeck B, Qin R, Zahnd W, Zabor EC, Kattan MW, Vickers AJ Guidelines for Reporting of Statistics for Clinical Research in Urology. *Eur Urol*. 2019 Mar; 75 (3): 358-367. doi: 10.1016/j.eururo.2018.12.014. Epub 2018 Dec 21. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.12.014
 12. Lindenberg L, Mena E, Choyke PL, Bouchelouche K PET imaging in renal cancer. *Curr Opin Oncol*. 2019 Feb 11. doi: 10.1097/CCO.0000000000000518.
 13. Galmiche C, Bernhard JC, Yacoub M, Ravaut A, Grenier N, Cornelis F Is Multiparametric MRI Useful for Differentiating Oncocytomas From Chromophobe Renal Cell Carcinomas? *AJR Am J Roentgenol*. 2017 Feb; 208 (2): 343-350. doi: 10.2214/AJR.16.16832. Epub 2016 Dec 13 DOI: 10.2214/AJR.16.16832
 14. Hцtker AM, Mazaheri Y, Wibmer A, Zheng J, Moskowitz CS, Tickoo SK, Russo P, Hricak H, Akin O Use of DWI in the Differentiation of Renal Cortical Tumors. *AJR Am J Roentgenol*. 2016 Jan; 206 (1): 100-5. doi: 10.2214/AJR.14.13923 DOI: 10.2214/AJR.14.13923
- Вперше надійшла до редакції 11.11.2022 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування*

УДК 612.466:616.613-002-007.271-07

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.7617612>

ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ МЕХАНІЗМИ ВПЛИВУ МОЛЕКУЛЯРНОГО ВОДНЮ НА ФУНКЦІЮ НИРОК ЗА СИНДРОМУ ПОДРАЗНЕНОГО КИШЕЧНИКА

Роговий Ю. Є., Цитрін В. Я.

Буковинський державний медичний університет

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ВЛИЯНИЯ МОЛЕКУЛЯРНОГО ВОДОРОДА НА ФУНКЦИЮ ПОЧЕК ПРИ СИНДРОМЕ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА

Роговий Ю. Е., Цитрин В. Я.

Буковинский государственный медицинский университет

PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS OF THE INFLUENCE OF MOLECULAR HYDROGEN ON KIDNEY FUNCTION IN IRRITABLE BOWEL SYNDROME

Rohovyi Yu. Ye., Tsitrin V. Ya.

Bukovynian State Medical University

Summary / Резюме

70

60 patients with irritable bowel syndrome were examined. 18 men, 42 women aged 28 to 62. Of which: there were 28 patients with irritable bowel syndrome with constipation, 32 with irritable bowel syndrome with diarrhea. Functional, biochemical, and statistical research methods were used. All patients received molecular hydrogen in the form of an aqueous solution in the amount of 1 l per day in four doses of 250 ml for 7 days with an H₂ concentration of 1.0 - 1.2 ppm and a redox potential of -250 to -350 mV, which was obtained with the help of a generator of a new generation of antioxidant solution saturated with hydrogen Blue Water 900 (Korea), mode 1. The therapeutic effect of molecular hydrogen on irritable bowel syndrome with constipation and diarrhea leads to a decrease in the manifestations of intoxication syndrome, lipid peroxidation, and reduces the degree of proteinuria.

Key words: *irritable bowel syndrome, proteinuria, intoxication, lipid peroxidation, molecular hydrogen, treatment.*

Обследовано 60 больных с синдромом раздраженного кишечника. Мужчин – 18, женщин – 42 в возрасте от 28 до 62 лет. Из которых: с синдромом раздраженного кишечника с запором составили – 28 больных, синдромом раздраженного кишечника с диареей – 32. Использовали функциональные, биохимические, статистические методы исследования. Все пациенты получали молекулярный водород в виде водного раствора в количестве 1 л в сутки в четыре приема по 250 мл в течение 7 дней с концентрацией H₂ 1,0 - 1,2 ppm и окислительно-восстановительным потенциалом от -250 до -350 мВ, который получали с помощью генератора нового поколения антиоксидантного раствора, насыщенного водородом Blue Water 900 (Корея), режим 1. Лечебное воздействие молекулярного водорода

при синдроме подразненого кишечника з запором і діареєю приводить до зменшення проявів інтоксикаційного синдрому, перекисного окислення ліпідів, знижує ступінь протеїнуриї.

Ключевые слова: синдром подразненого кишечника, протеїнурія, інтоксикація, перекисне окислення ліпідів, молекулярний водень, лікування.

Обстежено 60 хворих з синдромом подразненого кишечника. Чоловіків - 18, жінок - 42 віком від 28 до 62 років. Із яких: з синдромом подразненого кишечника з закрепом склали - 28 хворих, синдромом подразненого кишечника з діареєю - 32. Використали функціональні, біохімічні, статистичні методи дослідження. Усі пацієнти отримували молекулярний водень у вигляді водного розчину в кількості 1 л на добу в чотири прийоми по 250 мл протягом 7 днів з концентрацією H_2 1,0 - 1,2 ppm та окиснювально-відновним потенціалом від -250 до -350 мВ, який отримували за допомогою генератора нового покоління антиоксидантного розчину, насиченого воднем Blue Water 900 (Корея), режим 1. Лікувальний вплив молекулярного водню за синдрому подразненого кишечника з закрепом та діареєю призводить до зменшення проявів інтоксикаційного синдрому, перекисного окиснення ліпідів, знижує ступінь протеїнуриї.

Ключові слова: синдром подразненого кишечника, протеїнурія, інтоксикація, перекисне окиснення ліпідів, молекулярний водень, лікування.

Актуальність

Згідно IV Римського консенсусу, синдром подразненого кишечника – це функціональне захворювання цього органу з рецидивуючою біллю в животі, пов'язаною з випорожненням чи змінами характеру стільця (діарея, закреп), метеоризмом. Зазначена симптоматика виявляється не менше як 6 місяців до постановки діагнозу і періодично виникає впродовж 3 останніх місяців, частота виникнення болі в животі повинна бути не рідше як 1 раз в тиждень. У патогенезі синдрому подразненого кишечника із закрепом чи діареєю вагому роль відіграє анаеробна мікрофлора товстого кишечника, зміни якої можуть вести до дисбактеріозу, інтоксикації, місцевих проявів запалення зі збільшенням рівня прозапальних цитокінів та порушення функції нирок [1]. Для корекції зазначених порушень, доцільно використовувати молекулярний водень, який виявляє протизапальну дію, гальмує прояви окиснювального стресу, пригнічує розвиток атеросклерозу, попереджує розлади когнітивних функцій,

виявляє гепатопротекторний вплив, захищає від гострого ушкодження нирок, гальмує прояви алергії [2, 3, 4].

Мета роботи

З'ясувати протекторну роль впливу молекулярного водню на ступінь протеїнуриї, інтоксикації та перекисного окиснення ліпідів за синдрому подразненого кишечника із закрепом та діареєю.

Матеріали і методи

Обстежено 60 хворих з синдромом подразненого кишечника. Чоловіків - 18, жінок - 42 віком від 28 до 62 років. Із яких: з синдромом подразненого кишечника з закрепом склали - 28 хворих, синдромом подразненого кишечника з діареєю - 32. Використали функціональні, біохімічні, статистичні (непараметричний тест Манна-Уїтні) методи дослідження. Функціональний стан нирок у пацієнтів досліджували за умов водного навантаження. Пацієнти споживали водопровідну воду підігріту до температури 37°C в кількості 2% від маси тіла. Величину діурезу (V) оцінюва-

ли в л/2 год”³1,72 м² площі поверхні тіла. Розраховували екскрецію білка з сечею [5]. Ступінь розвитку інтоксикаційного синдрому вивчали за концентрацією молекул середньої маси (МСМ) у плазмі крові, величиною питомої електропровідності (κ) сироватки периферичної крові та лейкоцитарним індексом інтоксикації Я.Я.Кальф-Каліфа [6]. Перекисне окиснення ліпідів оцінювали за рівнем дієнових кон’югат і малонового альдегіда [7].

Усі пацієнти отримували молекулярний водень у вигляді водного розчину в кількості 1 л на добу в чотири прийоми по 250 мл протягом 7 днів з концентрацією Н₂ 1,0 - 1,2 ppm та окиснювально-відновним потенціалом від -250 до -350 мВ, який отримували за допомогою генератора нового покоління антиоксидантного розчину, насиченого воднем Blue Water 900 (Корея), режим 1 [8]. Усі клінічні дослідження виконані з дотриманням «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ICH GCP (1996р.), Директиви ЄЕС №609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України №690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012р.

Результати та обговорення

Дослідження показали, що у хворих з синдромом подразненого кишечника із закрепом та діареєю мало місце зростання екскреції білка з сечею. Вплив молекулярного водню (рис. 1) на екскрецію білка в пацієнтів з синдромом подразненого кишечника з закрепом і діареєю виявило захисний протекторний вплив із зменшенням втрат білка з

Екскреція білка, г/2 год • 1,72 м²

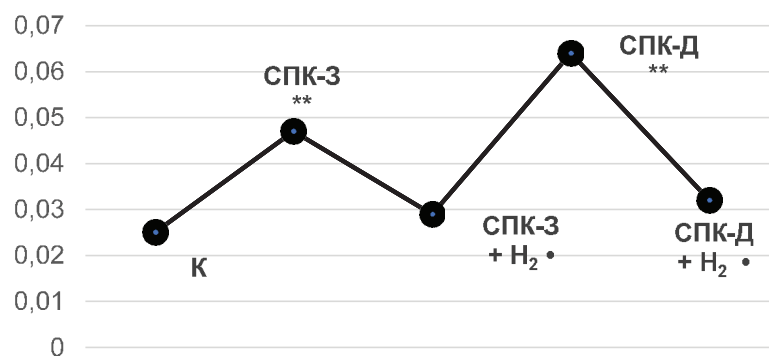


Рис. 1 Вплив молекулярного водню (Н₂) на екскрецію білка в пацієнтів з синдромом подразненого кишечника з закрепом (СПК-3) і діареєю (СПК-Д). Вірогідність різниць відзначено порівняно: до контролю (К) ** - p < 0,02; до синдрому подразненого кишечника з закрепом та діареєю • - p < 0,05.

Питома електропровідність сироватки крові, κ • 10⁻² ом⁻¹ • см⁻¹

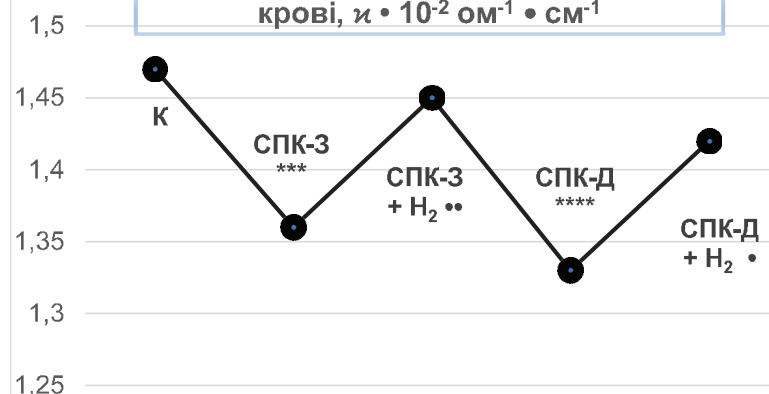


Рис. 2 Вплив молекулярного водню (Н₂) на питому електропровідність сироватки венозної крові у пацієнтів з синдромом подразненого кишечника з закрепом (СПК-3) і діареєю (СПК-Д). Вірогідність різниць відзначено порівняно: до контролю (К) *** - p < 0,01; **** - p < 0,001; до синдрому подразненого кишечника з закрепом та діареєю • - p < 0,05; •• - p < 0,02.

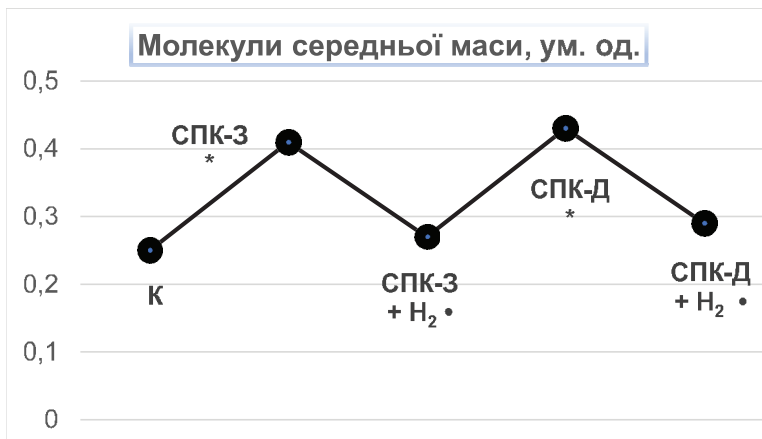


Рис. 3 Вплив молекулярного водню (H₂) на концентрацію молекул середньої маси сироватки венозної крові у пацієнтів з синдромом подразненого кишечника з закрепом (СПК-3) і діареєю (СПК-Д). Вірогідність різниць відзначено порівняно: до контролю (К) * - p < 0,05; до синдрому подразненого кишечника з закрепом та діареєю - p < 0,05.

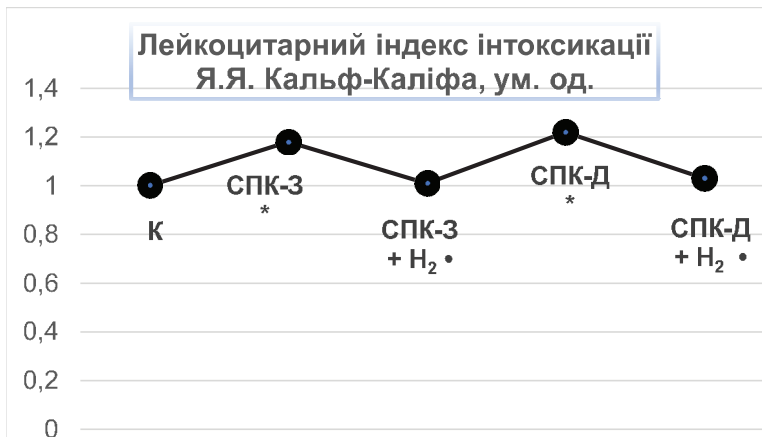


Рис. 4 Вплив молекулярного водню (H₂) на лейкоцитарний індекс інтоксикації Я.Я.Кальф-Каліфа у пацієнтів з синдромом подразненого кишечника з закрепом (СПК-3) і діареєю (СПК-Д). Вірогідність різниць відзначено порівняно: до контролю (К) * - p < 0,05; до синдрому подразненого кишечника з закрепом та діареєю - p < 0,05.

сечею.

Вплив молекулярного водню на питому електропровідність сироватки венозної крові у пацієнтів з синдромом подразненого кишечника з закрепом і діареєю (рис. 2) показало наростання ступеня інтоксикації із гальмуванням питомої електропровідності сироватки венозної крові при синдромі подразненого кишечника з закрепом та діареєю та покращання ситуації на тлі застосування молекулярного водню.

На рис. 3 наведено вплив молеку-

лярного водню на концентрацію молекул середньої маси сироватки венозної крові у пацієнтів з синдромом подразненого кишечника з закрепом і діареєю. Виявлено наростання ступеня інтоксикації із зростанням зазначеного показника при синдромі подразненого кишечника з закрепом та діареєю та виявлено протекторний вплив молекулярного водню за даних умов.

Дослідження впливу молекулярного водню на лейкоцитарний індекс інтоксикації Я.Я.Кальф-Каліфа у пацієнтів з синдромом подразненого кишечника з закрепом і діареєю представлено на рис. 4. Виявлено аналогічну закономірність.

На рис. 5 представлено вплив молекулярного водню на концентрацію дієнових кон'югатів венозної крові у пацієнтів з син-

дромом подразненого кишечника з закрепом і діареєю. Встановлено активацію реакцій перекисного окиснення ліпідів із зростанням первинних продуктів – дієнових кон'югатів у крові та показано антиоксидантний корегувальний вплив молекулярного водню на зазначені процеси за синдрому подразненого кишечника з закрепом та діареєю.

На рис. 6 відображено вплив молекулярного водню на концентрацію малонового альдегіду венозної крові у

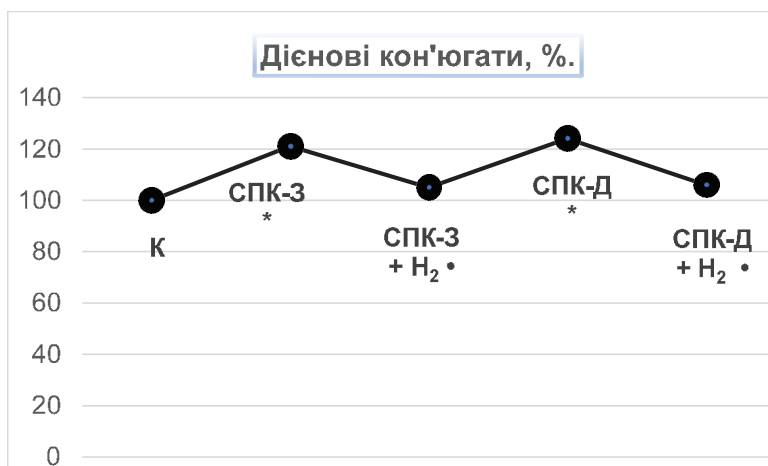


Рис. 5 Вплив молекулярного водню (H₂) на концентрацію дієнових кон'югатів венозної крові у пацієнтів з синдромом подразненого кишечника з закрепом (СПК-3) і діареєю (СПК-Д). Вірогідність різниць відзначено порівняно: до контролю (К) * - $p < 0,05$; до синдрому подразненого кишечника з закрепом та діареєю • - $p < 0,05$.

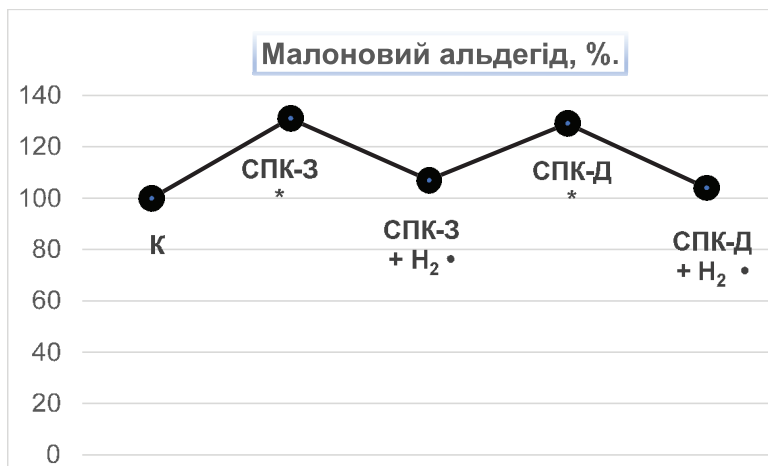


Рис. 6 Вплив молекулярного водню (H₂) на концентрацію малонового альдегіду венозної крові у пацієнтів з синдромом подразненого кишечника з закрепом (СПК-3) і діареєю (СПК-Д). Вірогідність різниць відзначено порівняно: до контролю (К) * - $p < 0,05$; до синдрому подразненого кишечника з закрепом та діареєю • - $p < 0,05$.

зростанням патогенної мікрофлори з формуванням синдрому дірявого кишечника та наростанням рівня ліпополісахариду не тільки в просвіті кишечника, але також і в просвіті ворітної вени, печінці, а за ушкодження печінкового бар'єру і в крові із доставкою останнього до нирок. Тобто розвивається не тільки дисбактеріоз, але і дисбіоз. Наростання рівня ліпополісахариду призведе до активації перекисного окиснення ліпідів із зростанням рівня дієнових кон'югат і малонового альдегіду. Останнє призведе до ушкодження проксимального відділу нефрона з розвитком протеїнурії канальцевого типу та зростанням екскреції білка з сечею. Загроза втрати іонів натрію з сечею за цих умов буде причиною активації тубуло-гломерулярного зворотного зв'язку, ренін-ангіотензин-альдостеронової системи

пацієнтів з синдромом подразненого кишечника з закрепом і діареєю. Слід відмітити аналогічну закономірність антиоксидантного корегуального впливу молекулярного водню за синдрому подразненого кишечника з закрепом та діареєю.

Синдром подразненого кишечника із закрепом та діареєю супроводжується розвитком дисбактеріозу кишечника із зниженням рівня захисної мікрофлори біфідум і лактобактерій та

та зниження клубочкової фільтрації [9, 10, 11]. Це в свою чергу призведе до наростання інтоксикації із зростанням молекул середньої маси, лейкоцитарного індекса інтоксикації Я.Я.Кальф-Каліфа та зниження питомої електропровідності сироватки венозної крові (рис. 7).

Наростання процесів первинної і вторинної альтерації призведе до наростання процесів запалення і ймовірно до формування інфламосоми з потужною генерацією прозапальних цитокінів

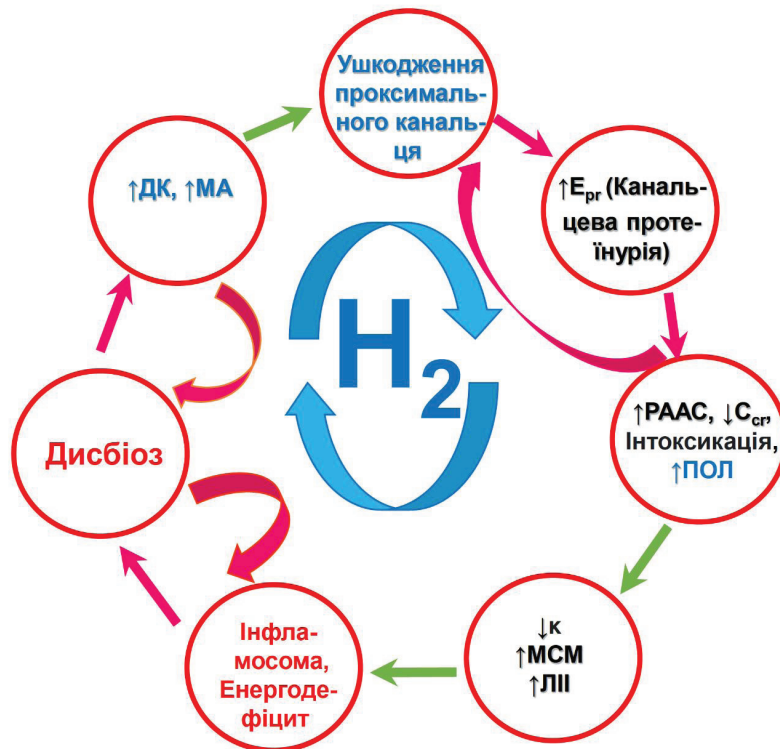


Рис. 7. Патофізіологічні механізми лікувального впливу молекулярного водню на сформовані велике і малі вадні кола за синдрому подразненого кишечника із закрепом та діареєю. $\uparrow E_{pr}$ – зростання екскреції білка з сечею, $\uparrow PAAC$ – активація ренін-ангіотензин альдостеронової системи, $\downarrow C_{cr}$ – гальмування клубочкової фільтрації, $\uparrow ПОЛ$ – активація перекисного окиснення ліпідів, $\downarrow k$ – зниження питомої електропровідності сироватки венозної крові, $\uparrow MCM$ – зростання молекул середньої маси, $\uparrow ЛПІ$ – зростання лейкоцитарного індекса інтоксикації Я.Я.Кальф-Каліфа, $\uparrow ДК$ – зростання рівня дієнових кон'югатів, $\uparrow МА$ – зростання рівня малонового альдегіда.

таких як інтерлейкін-1-бета. Запалення буде сприяти енергодефіциту та наростанню дисбіозу. Велике вадне коло замкнулося. У структурі великого вадного кола можна виділити низку малих вадних кіл. Для розриву великих і малих вадних кіл поєданого патологічного процесу ушкодження кишечника та нирок доцільно використовувати молекулярний водень [12], який за рахунок його високої проникності та вибіркової антиоксидантної активності щодо знешкодження гідроксильного радикалу та пероксинітриту, буде сприяти корекції сформованих реакцій ушкодження за синдрому подразненого кишечника з закрепом та діареєю із покращанням функціональ-

ного стан нирок зі зменшенням ступеня протеїнурії, проявами антиоксидантного і дезінтоксикаційного впливу.

Таким чином, протекторний вплив молекулярного водню за синдрому подразненого кишечника з закрепом та діареєю призводить до зменшення проявів інтоксикаційного синдрому, перекисного окиснення ліпідів, знижує ступінь протеїнурії.

Висновок

Захисний вплив молекулярного водню за синдрому подразненого кишечника з закрепом та діареєю покращує функціональний стан нирок із зменшенням ступеня протеїнурії, виявляє антиоксидантний і дезінтоксикаційний

вплив за рахунок його високої проникності та вибіркової антиоксидантної активності щодо знешкодження гідроксильного радикалу та пероксинітриту, що сприяє розриву великих і малих вадних кіл поєданого патологічного процесу ушкодження кишечника та нирок.

Література

1. Rohovyi Yurii, Tsitrin Volf, Bilooka Yula, Arkchipova Ludmila, Bilookiy Vyacheslav. Mechanism of influence of molecular hydrogen on the function of the proximal tubule of the nephron in irritable bowel syndrome. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021;11(2):53-62. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2021.11.2.006> <https://apcz.umk.pl/czasopisma/index.php/JEHS/article/view/JEHS.2021.11.2.006> <https://zenodo.org/record/4540211>
2. Роговий Ю.Е., Цитрин В.Я., Архипова Л.Г., Белоокий В.В., Колесник О.В. Использование молекулярного водорода в коррекции синдрома no-reflow на полиурической стадии сулемовой нефропатии. *Georgian Medical News*. No 2 (311). 2021. С. 156-162. ISSN 1512-0112.
3. Li Ge, Ming Yang, Na-Na Yang, Xin-Xin Yin and Wen-Gang Song Molecular hydrogen: a preventive and therapeutic medical gas for various diseases. *Oncotarget*. 2017; 8:102653-102673. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.21130>
4. Ohsawa I., Ishikawa M., Takahashi K., Watanabe M., Nishimaki K., Yamagata K., Katsura K., Katayama Y., Asoh S., Ohta S. Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals. *Nature Medicine*. 2007; 13: 688–694. DOI: 10.1038/nm1577 <https://www.nature.com/articles/nm1577>.
5. Кришталь МВ, Гоженко АІ, Сірман ВМ. Патофізіологія нирок. Одеса: Фенікс, 2020: 144. ISBN 978-966-928-543-0.
6. Нечитайло МЮ, Білоокий ВВ, Роговий ЮЄ. Жовчний перитоніт: патофізіологія і лікування. Чернівці: Букрек; 2011. 296 с. ISBN 978-966-697-367-5.
7. Fedoruk, A.S., Gozhenko, A.I., Rogovyi, I.E. The protective action of alpha-tocopherol on kidney function and lipid peroxidation in acute hemic hypoxia. *Patologicheskaiia fiziologiia i iksperimental'naia terapiia*, 1998; 4: 35-38.
8. Rohovyi Yurii Yevgenevich, Tsitrin Volf

Yakovich, Bilookiy Vyacheslav Vasilievich, Sheremet Michail Ivanovich, Kolesnik Oksana Volodimirovna. Effect of water diuresis with hydrogen saturation on the course of acute kidney damage during the separation of oxidation and phosphorylation. *Journal of Medicine and Life*. 2022; Vol. 15. Issue 11. P. 1397-1402. DOI 10.25122/jml-2022-0155.

9. Роговий Ю.Є., Колесник О.В., Цитрин В.Я. Патофізіологія гострого ушкодження нирок за від'ємного окисно-відновного потенціалу. Чернівці: Букрек. 2021. 200 с. Монографія. ISBN 978-966-997-023-7.
10. Роговий ЮЄ, Бочаров АВ, Кобилянська РМ. Роль альтернативних методів навчання при викладанні теоретичних та клінічних медичних дисциплін. *Медична освіта*. 2003;1:22-4.
11. Pathophysiology. Yu.Ye. Rohovyi, K.V. Slobodian, V.A. Doroshko, O.V.Kolesnik, A. V. Kovpak, N.V.Lisnianska, N.M.Chorna Edited by prof. Yurii Rohovyi. Third edition. Chernivtsi: Bukrek, 2021. 404 p. ISBN 978-966-997-035-0
12. Ishibashi T. Therapeutic efficacy of molecular hydrogen: a new mechanistic insight. *Curr Pharm Des* 2019; 25(9): 946–55. doi: 10.2174/1381612825666190506123038.

References

1. Rohovyi Yurii, Tsitrin Volf, Bilooka Yula, Arkchipova Ludmila, Bilookiy Vyacheslav. Mechanism of influence of molecular hydrogen on the function of the proximal tubule of the nephron in irritable bowel syndrome. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021;11(2):53-62. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2021.11.2.006> <https://apcz.umk.pl/czasopisma/index.php/JEHS/article/view/JEHS.2021.11.2.006> <https://zenodo.org/record/4540211>
2. Rohovyi YuYe., Tsitrin VY., Arkchipova LG., Bilookyi VV., Kolesnik OV. Ispolzovanie molekularnogo vodoroda v korkcii sindroma no-reflow na polyuricheskoy stadii sulemovoy nefropatii [The use of molecular hydrogen in the correction of no-reflow syndrome at the polyuric stage of sublimite nephropathy]. *Georgian Medical News*. No 2 (311). 2021. P. 156-162. (in Russian).
3. Li Ge, Ming Yang, Na-Na Yang, Xin-Xin Yin and Wen-Gang Song Molecular hydrogen: a preventive and therapeutic medical gas for various diseases. *Oncotarget*. 2017;

- 8:102653-102673. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.21130>
4. Ohsawa I., Ishikawa M., Takahashi K., Watanabe M., Nishimaki K., Yamagata K., Katsura K., Katayama Y., Asoh S., Ohta S. Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals. *Nature Medicine*. 2007; 13: 688–694. DOI: 10.1038/nm1577 <https://www.nature.com/articles/nm1577>.
 5. Krishtal NV, Gojenko AI, Sirman VN. *Patofisiologia nirok [Pathophysiology of the kidneys]*. Odessa: Fenics, 2020: 144 p. (in Ukraine).
 6. Nechytailo Mlu, Bilookyi VV, Rohovyi Yule. *Zhovchnyi perytonit: patofiziolohiia i likuvannia [Biliary peritonitis: pathophysiology and treatment]*. Chernivtsi: Bukrek; 2011. 296 s. ISBN 978-966-697-367-5. (in Ukrainian).
 7. Fedoruk, AS., Gozhenko, AI., Rogovyi, I.E. *Zaschitnoe deystvie alpha-tocopherola na funkciu pochek i perekisnoye okislenie lipidov pri ostroy hemicheskoy hipoksii [The protective action of alpha-tocopherol on kidney function and lipid peroxidation in acute hemic hypoxia]*. *Patologicheskaiia fiziologiia i iksperimental'naia terapiia*, 1998; № 4: 35-38. (in Russian).
 8. Rohovyi Yurii Yevgenevich, Tsitrin Volf Yakovich, Bilookiy Vyacheslav Vasilievich, Sheremet Michail Ivanovich, Kolesnik Oksana Volodimirovna. Effect of water diuresis with hydrogen saturation on the course of acute kidney damage during the separation of oxidation and phosphorylation. *Journal of Medicine and Life*. 2022; Vol. 15. Issue 11. P. 1397-1402. DOI 10.25122/jml-2022-0155.
 9. Rohovyi YuYe., Kolesnik OV., Tsitrin VY. *Patofiziologia gostrogo ushkodjenia nirok za vidyemnogo okisno-vidnovnogo potencialu [Pathophysiology of acute kidney damage with negative redox potential]*. Chernivtsi: Bukrek. 2021. 200 p. (in Ukraine).
 10. Rohovyi YuYe, Bocharov AV, Kobylans'ka RM. *Rol' al'ternatyvnykh metodiv navchannia pry vykladanni teoretychnykh ta klinichnykh medychnykh dystsyplin [The role of alternative teaching methods in the teaching of theoretical and clinical medical disciplines]*. *Medychna osvita*. 2003;1:22-4. (in Ukrainian).
 11. *Pathophysiology [Pathophysiology]*. YuYe. Rohovyi, K.V. Slobodian, V.A. Doroshko, O.V.Kolesnik, A. V. Kovpak, N.V.Lisnianska, N.M.Chorna Edited by prof. Yurii Rohovyi. Third edition. Chernivtsi: Bukrek, 2021. 404 p.
 12. Ishibashi T. Therapeutic efficacy of molecular hydrogen: a new mechanistic insight. *Curr Pharm Des* 2019; 25(9): 946–55. doi: 10.2174/1381612825666190506123038.

УДК 616.12-008.331.1-005.4-06:616.379-008.64]-008.9-08
DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.7617632>

МЕТАБОЛІЧНІ ПОРУШЕННЯ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ В ПОЄДНАННІ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ І ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ КВЕРЦЕТИНОМ І АРГІНІНОМ ГІДРОХЛОРИДОМ

**Білецький С.В.¹, Бойко В.В.², Казанцева Т.В.¹, Петринич О.А.¹,
Петринич В.В.¹**

¹Буковинський державний медичний університет, bilsemvis@gmail.com

²КНП «Міська поліклініка №3» Чернівецької міської ради, м. Чернівці

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТЕНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ В СОЧЕТАНИИ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И ИХ КОРРЕКЦИЯ КВЕРЦЕТИНОМ И АРГИНИНОМ ГИДРОХЛОРИДОМ

**Билецкий С.В.¹, Бойко В.В.², Казанцева Т.В.¹, Петринич О.А.¹,
Петринич В.В.¹**

¹Буковинский государственный медицинский университет,
bilsemvis@gmail.com

²КНП «Городская поликлиника №3» Черновицкого городского совета, г. Черновцы

78

METABOLIC DISORDERS IN PATIENTS WITH HYPERTENSION DISEASE IN COMBINATION WITH ISCHEMIC HEART DISEASE AND TYPE 2 DIABETES AND THEIR CORRECTION WITH QUERCETIN AND ARGININE HYDROCHLORIDE

**Biletskyi S.V.¹, Boiko V.V.², Kazantseva T.V.¹, Petrynych O.A.¹,
Petrynych V.V.¹**

¹Bukovinian State Medical University, bilsemvis@gmail.com

²Communal non-commercial enterprise "City Polyclinic №3" of the Chernivtsi City Council, Chernivtsi

Summary/Резюме

Introduction. Comorbidity of hypertension (AH), coronary heart disease (CHD) and type 2 diabetes mellitus (T2DM) is associated with earlier metabolic disturbances and development of target organ lesions. The activation of the processes of lipid peroxidation (LPO) and the reduction of NO production by endotheliocytes in patients with AH, CHD, T2DM and in their combined course justifies the feasibility of prescribing antioxidants and NO donors for their prevention and therapy.

The aim of the study. To study the features of metabolic disorders in patients with AH stage II in combination with CHD and T2DM and to investigate the effectiveness of treatment with quercetin (Corvitol) and arginine hydrochloride (Tivortin) on indicators of carbohydrate and lipid metabolism, the intensity of lipid peroxidation and the function

of the endothelium.

Material and methods. 65 patients with AH stage II in combination with CHD (stable angina pectoris I-II functional class) and subcompensated T2DM of moderate severity have been examined. The control group has been consisted of 26 practically healthy persons, representative in terms of age and sex.

Patients have been randomized into two groups. Group I included 30 patients who received complex basic therapy (BT) (ramipril, amlodipine, atorvastatin, isodinit, bisoprolol, acetylsalicylic acid, metformin). Patients of the group II (35 people) received infusion metabolic therapy with Corvitin (0.5 g) for the first 6 days against the background of BT, and in the next 6 days - with Tivortin 100 ml of solution intravenously, with subsequent transition to outpatient reception of oral Tivortin 10 ml 2 times a day for two weeks.

Indicators of carbohydrate and lipid metabolism, oxidant stress, and endothelial function have been studied.

The results. In patients with AH stage II in combination with CHD and T2DM, compared to a group of healthy individuals, there are significant ($p < 0.05$) disturbances in carbohydrate and lipid metabolism, an increase in the content of lipid products in the blood, inhibition of the antioxidant defense system, and an increase in the content of NO end metabolites. Combined basic and metabolitotropic therapy with the use of Quercetin (Corvitin) and Arginine hydrochloride (Tivortin) compared to the effects of standard basic therapy in patients with AH in combination with CHD and T2DM had a significant positive effect on the course of the disease and blood metabolic indicators.

Conclusions.

1. Correction of metabolic disorders in patients with AH in combination with CHD and T2DM can be achieved through consistent use of antioxidants and NO donors.

2. The pathogenetic rationale for the sequential use of Quercetin (Corvitin) and Arginine Hydrochloride (Tivortin) for the correction of metabolic disorders stems from the role of oxidant stress in the occurrence of endothelial dysfunction, reducing the formation and bioavailability of NO in patients with AH, CHD, and T2DM.

Key words: *hypertension, coronary heart disease, type 2 diabetes mellitus, metabolic indicators, Quercetin (Corvitin), Arginine hydrochloride (Tivortin).*

Вступ. Коморбідність гіпертонічної хвороби (ГХ), ішемічної хвороби серця (ІХС) та цукрового діабету 2-го типу (ЦД 2) пов'язана з більш ранніми порушеннями метаболізму та розвитку уражень органів-мішеней. Активація процесів пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) і зниження продукції NO ендотеліоцитами у хворих на ГХ, ІХС, ЦД та за поєднаного їх перебігу обґрунтовує доцільність призначення антиоксидантів та донаторів NO для їх профілактики та терапії.

Мета дослідження. Вивчити особливості метаболічних порушень у хворих на ГХ II стадії (ст.) у поєднанні з ІХС і ЦД 2 та дослідити ефективність лікування Кверцетином (Корвітином) і Аргініном гідрохлориду (Тівортіном) на показники вуглеводного та ліпідного обміну, інтенсивність пероксидного окиснення ліпідів і функцію ендотелію.

Матеріал і методи досліджень. Обстежено 65 хворих на ГХ II ст. у поєднанні з ІХС (стабільна стенокардія I-II функціонального класу) і ЦД 2 середнього ступеня тяжкості, субкомпенсованим. Контрольну групу склали 26 практично здорових осіб,

репрезентативних за віком і статтю.

Хворі були рандомізовані в дві групи. До I групи входили 30 пацієнтів, які отримували комплексну базисну терапію (БТ) (раміприл, амлодипін, аторвастатин, ізодиніт, бісопролол, ацетилсаліцилова кислота, метформін). Пацієнтам II групи (35 осіб) перші 6 днів на тлі БТ проводилася інфузійна метаболічна терапія Корвітином (0,5 г), а в наступні 6 днів – Тівортіном по 100 мл розчину внутрішньовенно з подальшим переходом на амбулаторний прийом пероральної форми Тівортіна по 10 мл 2 рази на добу протягом двох тижнів.

Досліджували показники вуглеводного, ліпідного обміну, оксидантного стресу, функції ендотелію.

Результати. У хворих на ГХ II ст. в поєднанні з ІХС і ЦД 2 порівняно з групою здорових осіб мають місце достовірні ($p < 0,05$) порушення вуглеводного, ліпідного обміну, зростання в крові вмісту продуктів ПОЛ, пригнічення системи антиоксидантного захисту, збільшення вмісту кінцевих метаболітів NO. Комбінована базисна та метаболітотропна терапія з використанням Кверцетину (Корвітину) та Аргініну гідрохлориду (Тівортіну) порівняно з ефектами стандартної базисної терапії хворих на ГХ II ст. у поєднанні з ІХС і ЦД 2 надала суттєвий позитивний вплив на перебіг захворювання і метаболічні показники крові.

Висновки.

1. Корекція метаболічних порушень у хворих на ГХ із коморбідною ІХС та ЦД 2 може бути досягнена шляхом послідовного використання антиоксидантів і донаторів NO.

2. Патогенетичне обґрунтування послідовного застосування Кверцетину (Корвітину) і Аргініну гідрохлориду (Тівортіну) для корекції метаболічних порушень впливає з ролі оксидантного стресу у виникненні ендотеліальної дисфункції, зниженні утворення і біодоступності NO у хворих на ГХ, ІХС, ЦД.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, ішемічна хвороба серця, цукровий діабет, показники метаболізму, Кверцетин (Корвітин), Аргінін гідрохлорид (Тівортін).

Вступление. Коморбидность гипертонической болезни (ГБ), ишемической болезни сердца (ИБС) и сахарного диабета 2-го типа (СД 2) связана с более ранними нарушениями метаболизма и развития пораженных органов-мишеней. Активация процессов пероксидного окисления липидов (ПОЛ) и снижение продукции NO эндотелиоцитами у больных с ГБ, ИБС, СД и при их сочетании обосновывает целесообразность назначения антиоксидантов и донаторов NO для их профилактики и терапии.

Цель исследования. Изучить особенности метаболических нарушений у больных ГБ II стадии (ст.) в сочетании с ИБС и СД 2 и исследовать эффективность лечения Кверцетином (Корвитином) и Аргинином гидрохлоридом (Тивортином) на показатели углеводного и липидного обмена, интенсивность пероксидного окисления липидов и функцию эндотелия.

Материал и методы исследований. Обследовано 65 больных на ГБ II ст. в сочетании с ИБС (стабильная стенокардия I-II функционального класса) и СД 2 средней степени тяжести, субкомпенсированным. Контрольную группу составили 26 практически здоровых лиц, репрезентативных по возрасту и полу. Больные были рандомизированы в две группы. В I группу входили 30 пациентов, получав-

ших комплексную базисную терапию (БТ) (рамиприл, амлодипин, аторвастатин, изодинит, бисопролол, ацетилсалициловая кислота, метформин). Пациентам II группы (35 человек) первые 6 дней на фоне БТ проводилась инфузионная метаболическая терапия Корвотином (0,5 г), а в следующие 6 дней – Тивортином по 100 мл раствора внутривенно с последующим переходом на амбулаторный прием пероральной формы Тивортина по 10 мл 2 раза в день в течение двух недель. Исследовали показатели углеводного, липидного обмена, оксидантного стресса, функции эндотелия.

Результаты. У больных ГБ II ст. в сочетании с ИБС и СД 2 по сравнению с группой здоровых лиц имеют место достоверные ($p < 0,05$) нарушения углеводного, липидного обмена, рост в крови содержания продуктов ПОЛ, угнетение системы антиоксидантной защиты, увеличение содержания конечных метаболитов NO. Комбинированная базисная и метаболитотропная терапия с использованием Кверцетина (Корвитина) и Аргинина гидрохлорида (Тивортина) по сравнению с эффективностью стандартной базисной терапии больных ГБ II ст. в сочетании с ИБС и СД 2 оказала существенное положительное влияние на течение заболевания и метаболические показатели крови.

Выводы.

1. Коррекция метаболических нарушений у больных ГБ с коморбидной ИБС и СД 2 может быть достигнута путем последовательного использования антиоксидантов и донаторов NO.

2. Патогенетическое обоснование последовательного применения Кверцетина (Корвитина) и Аргинина гидрохлорида (Тивортина) для коррекции метаболических нарушений исходит из роли оксидантного стресса в возникновении эндотелиальной дисфункции, снижении образования и биодоступности NO у больных ГБ, ИБС, СД.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, показатели метаболизма, Кверцетин (Корвитин), Аргинин гидрохлорид (Тивортин).

Вступ

Артеріальна гіпертензія (АГ) є найбільш розповсюдженим серцево-судинним захворюванням у світі [1]. В Україні АГ посідає перше місце в структурі поширеності хвороб системи кровообігу серед дорослого населення. За даними офіційної статистики, 32,2 % дорослого населення (понад 12 млн) страждають на АГ [2].

Останніми роками увагу дослідників привертає зростання питомої ваги коморбідних патологічних станів. Особливо актуальною вважають коморбідну патологію у хворих на АГ. Із захворювань серцево-судинної системи АГ найбільш часто поєднується з ішемічною хворо-

бою серця (ІХС) та цукровим діабетом 2 типу (ЦД 2) [3, 4, 5].

При діагностиці та лікуванні АГ надзвичайно важливим є пошук метаболічних порушень, властивих АГ, та їх медикаментозної корекції [6].

У патогенезі гіпертонічної хвороби (ГХ) та багатьох захворювань міокарда значну роль відіграє активація вільнорадикального окиснення [7, 8].

Дослідження останніх років переконливо показали важливу і самостійну роль ендотелію в розвитку серцево-судинних захворювань, у тому числі ГХ та ІХС [9, 10]. Порушення ендотеліальної функції судин патогенетично пов'язане з розвитком інсулінорезистентності (ІР),

яка спостерігається у значній кількості хворих на АГ [11].

Провідним механізмом, що лежить в основі ендотеліальної дисфункції, є зниження утворення і біодоступності NO [12].

Активация процесів пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) і пригнічення антиоксидантного захисту (АОЗ) у хворих на ГХ, ІХС, ЦД і за їхнього поєднаного перебігу доведена у багатьох дослідженнях і обґрунтовує доцільність призначення антиоксидантів для їх профілактики та терапії.

До метаболітотропних кардіопротекторів можна віднести також L-аргінін – субстрат для синтезу NO.

Метою дослідження було вивчити особливості метаболічних порушень у хворих на ГХ II стадії (ст.) в поєднанні з ІХС і ЦД 2 та дослідити ефективність лікування Кверцетином (Корвітином) і Аргініном гідрохлориду (Тівортіном) на показники вуглеводного та ліпідного обміну, інтенсивність пероксидного окиснення ліпідів і функцію ендотелію.

Матеріал та методи досліджень

Обстежено 65 хворих на ГХ II ст. у поєднанні з ІХС (стабільна стенокардія I функціонального класу (ФК) – у 12 хворих, II ФК – у 53 хворих) і ЦД 2 середнього ступеня тяжкості, субкомпенсованим. Контрольну групу склали 26 практично здорових осіб, репрезентативних за віком і статтю.

Робота проводилася із дотриманням основних положень GCP (1996 р.), Конвенції ради Європи про права людини та біомедицину від 04.04.1997 р., Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участі людини (1964-2000 р.) і наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р.

Залежно від програм лікування всі хворі були рандомізовані в дві групи. До

I групи входили 30 пацієнтів, які отримували комплексну базисну терапію (БТ) (раміприл, амлодипін, аторвастатин, ізодиніт, бісопролол, ацетилсаліцилова кислота, метформін). У тих випадках, коли цільовий рівень артеріального тиску (АТ) не було досягнуто, хворим додатково призначався метаболічно нейтральний тіазидоподібний діуретик індапамід.

Пацієнтам II групи (35 осіб) перші 6 днів на тлі БТ проводилася інфузійна метаболічна терапія Корвітином (0,5 г), а в наступні 6 днів – Тівортіном по 100 мл розчину внутрішньовенно з подальшим переходом на амбулаторний прийом пероральної форми Тівортіна по 10 мл 2 рази на добу протягом двох тижнів.

Досліджували вміст глюкози у сироватці крові натщесерце з використанням набору тест-систем (BIO-LA-TEST, компанії Erba Lachema, Чехія). Рівень у крові інсуліну натще визначали з використанням стандартних наборів фірми Monobind Inc., (США) методом імуноферментного аналізу. Нормальними величинами концентрації інсуліну натще вважали для чоловіків до 25 мкОд/мл, для жінок – до 23 мкОд/мл. Для оцінки ступеня резистентності до інсуліну використовували малу модель гомеостазу (Homeostasis Model Assessment – HOMA) з визначенням показника HOMA-IR, який обчислювали за формулою: інсулін крові натще (мкОд/мл) x глюкоза плазми крові натще (ммол/л)/22,5.

Стан ліпідного обміну вивчали шляхом визначення в крові вмісту загального холестеролу (ЗХС), холестеролу ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ), тригліцеридів (ТГ) з використанням діагностичних стандартних наборів фірми ТОВ НВП «Філісіт-Діагностика». Рівень холестеролу ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) визначали за формулою W. Friedewald: ХС ЛПНЩ = ЗХС – ХС ЛПВЩ – ТГ/2,2.

В крові визначали маркери оксидативного стресу: вміст вторинних продуктів ПОЛ – концентрацію малонового альдегіду (МА) в сироватці крові та еритроцитах, концентрацію глутатіону відновленого (ГВ), глутатіонпероксидази (ГП), каталази (КТ).

Стан ендотеліальної функції оцінювали шляхом визначення продукції NO в організмі за сумарним рівнем його кінцевих метаболітів (нітритів та нітратів) у плазмі крові. Дослідження вмісту ендотеліального судинного фактора росту людини (VEGF-A) в сироватці крові проводилися імуноферментним методом з використанням стандартного набору «Human VEGF-A ELISA» фірми RayBiotech, Inc. США.

Статистична обробка результатів дослідження проводилася шляхом визначення середніх арифметичних величин (M) та стандартної похибки (m). Вірогідність змін в разі нормального розподілу у вибірках визначали за критерієм Стюдента, в інших випадках застосовували критерій Уїлкоксона. Відмінність між вибірками вважалася статистично достовірною при $p < 0,05$. Для виявлення наявності і сили зв'язку між факторами вираховували коефіцієнт рангової кореляції Спірмена – r . Кореляцію вважали високо значимою при r , який відповідає рівню статистичної значущості $p < 0,01$, значимою – при r , що відповідає рівню статистичної значущості $p < 0,05$, про тенденцію достовірного зв'язку говорили при r , який відповідає рівню статистичної значущості $p < 0,1$. Користувалися наступною класифікацією кореляційного зв'язку: сильний ($0,7 < r < 1$), середньої сили ($0,5 < r < 0,7$), помірний ($0,3 < r < 0,5$), слабкий ($0,2 < r < 0,3$). При $r < 0,19$ вважали, що кореляція відсутня.

Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз отриманих даних свідчить,

що показники вуглеводного, ліпідного обміну, ПОЛ, АОЗ та вміст продуктів NO у плазмі крові хворих на ГХ II ст. в поєднанні з ІХС і ЦД 2 суттєво відрізняються від показників практично здорових осіб. Спостерігалось статистично значуще ($p < 0,05$) підвищення рівня глюкози натще ($8,19 \pm 0,55$ ммоль/л, у здорових – $4,56 \pm 0,07$ ммоль/л), ІРІ ($29,76 \pm 3,68$ мкОд/мл та $11,06 \pm 1,14$ мкОд/мл відповідно), НОМА-ІР ($10,58 \pm 1,34$ та $2,37 \pm 0,23$).

Показники ліпідного обміну у обстежених пацієнтів, порівняно зі здоровими, характеризувалися достовірним ($p < 0,05$) підвищенням концентрації ЗХС ($6,03 \pm 0,28$ ммоль/л, у здорових – $4,09 \pm 0,23$ ммоль/л), ТГ ($2,13 \pm 0,24$ ммоль/л та $1,14 \pm 0,07$ ммоль/л відповідно), ХС ЛПНЩ ($4,16 \pm 0,20$ ммоль/л та $2,48 \pm 0,08$ ммоль/л) і зниженням вмісту ХС ЛПВЩ ($0,82 \pm 0,05$ ммоль/л та $1,39 \pm 0,03$ ммоль/л).

Встановлено вірогідне ($p < 0,05$) зростання вмісту МА плазми ($6,56 \pm 0,37$ мкмоль/л, у здорових – $2,49 \pm 0,26$ мкмоль/л) та еритроцитів ($9,41 \pm 0,55$ мкмоль/л та $6,69 \pm 0,37$ мкмоль/л відповідно). Зростання вмісту продуктів ПОЛ супроводжувалося пригніченням АОЗ. Вміст ГВ був вірогідно ($p < 0,05$) нижчим порівняно з контрольною групою ($0,56 \pm 0,03$ ммоль/л та $0,86 \pm 0,04$ ммоль/л відповідно; $p < 0,05$). З боку ферментативної ланки АОЗ виявлено підвищення активності КТ ($20,02 \pm 1,06$ мкмоль за 1хв на 1г Нв, у здорових – $16,84 \pm 0,76$ мкмоль за 1хв на 1г Нв; $p < 0,05$), ГП ($209,64 \pm 7,24$ нмоль ГВ за 1 хв на 1г Нв та $184,56 \pm 8,86$ нмоль ГВ за 1 хв на 1г Нв; $p < 0,05$).

Виявлено порівняно з контролем зростання вмісту кінцевих метаболітів NO в крові ($26,95 \pm 1,76$ мкмоль/л та $21,14 \pm 0,78$ мкмоль/л відповідно; $p < 0,05$).

Встановлено наявність прямого

кореляційного зв'язку помірної щільності між рівнем ІРІ та масою тіла ($r=0,35$, $p<0,05$), ЗХС ($r=0,33$, $p<0,05$), ХС ЛПВЩ ($r=0,32$, $p<0,05$), МА ($r=0,50$, $p<0,05$), КТ ($r=0,32$, $p<0,05$), VEGF-A ($r=0,48$, $p<0,05$); між індексом маси тіла та ЗХС ($r=0,39$, $p<0,05$).

Отже у хворих на ГХ II ст. в поєднанні з ІХС і ЦД 2 порівняно з групою здорових осіб мають місце достовірні ($p<0,05$) порушення вуглеводного, ліпідного обміну, зростання в крові вмісту продуктів ПОЛ, пригнічення системи АОЗ, збільшення вмісту кінцевих метаболітів NO.

Зростання активності ГП, КТ у хворих на ГХ II ст., поєднану з ІХС і ЦД 2, ймовірно, є компенсаторним, що зумовлене більш інтенсивним використанням глутатіону відновленого для знеш-

кодження зростаючої кількості продуктів пероксидного окиснення ліпідів.

Перебіг артеріальної гіпертензії може супроводжуватися як зменшенням [13, 14], так і збільшенням [15, 16] рівня кінцевих метаболітів NO у крові пацієнтів. В останньому випадку гіперсекрецію NO пояснюють надекспресією індукцибельної форми NO-синтази (iNOS), що виникає внаслідок активації цитокінів, вільнорадикальних процесів і пригнічення антиоксидантного захисту [17].

Показники метаболізму в обстежених хворих у процесі лікування представлені в таблиці 1. Як видно з даних таблиці, метаболітотропна терапія хворих на ГХ II ст. у поєднанні з ІХС та ЦД 2 Кверцетином і Аргініном гідрохлоридом на тлі БТ призвела до істотного достов-

Таблиця 1

Метаболічні показники у хворих на ГХ II ст. у поєднанні з ІХС і ЦД 2 під впливом лікування Кверцетином і Аргініном гідрохлоридом упродовж 14 днів ($M \pm m$)

Показник	Контрольна група (базисна терапія) $n = 30$		Основна група (базисна + метаболітотропна терапія) $n = 35$	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Глюкоза натще, ммоль/л	8,28 ± 0,33	7,91 ± 0,23	8,19 ± 0,30	7,60 ± 0,21*
ІРІ натще, мкОд/мл	29,86 ± 1,96	28,02 ± 1,77	29,25 ± 2,04	23,16 ± 1,41*
НОМА-ІR	10,77 ± 1,45	9,68 ± 1,37	10,57 ± 1,56	7,75 ± 1,28*
ЗХС, ммоль/л	6,05 ± 0,27	5,75 ± 0,44	5,99 ± 0,29	5,52 ± 0,26
ТГ, ммоль/л	2,08 ± 0,28	1,84 ± 0,24	2,18 ± 0,22	1,79 ± 0,22
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	0,83 ± 0,04	0,85 ± 0,05	0,80 ± 0,05	0,91 ± 0,05
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	4,17 ± 0,21	3,91 ± 0,24	4,13 ± 0,18	3,87 ± 0,20
МА плазми, мкмоль/л	6,75 ± 0,41	6,31 ± 0,39	6,16 ± 0,34	5,41 ± 0,26*
МА еритроцитів, мкмоль/л	9,21 ± 0,66	8,84 ± 0,59	9,66 ± 0,62	8,96 ± 0,50*
ГВ, ммоль/л	0,55 ± 0,03	0,59 ± 0,04	0,57 ± 0,02	0,63 ± 0,04*
ГП, нмоль ГВ за 1 хв на 1г Нв	211,23 ± 7,97	217,14 ± 8,13	207,78 ± 5,82	225,74 ± 6,14*
Каталаза, мкмоль за 1хв на 1г Нв	19,73 ± 0,88	20,14 ± 1,22	20,23 ± 1,14	24,96 ± 1,08*
Кінцеві метаболіти NO, мкмоль/л	27,12 ± 1,93	28,34 ± 2,03	26,59 ± 1,84	33,87 ± 1,72*
VEGF-A, пг/мл	95,15 ± 12,44	104,18 ± 14,16	105,64 ± 13,2	134,22 ± 15,04*

Примітка. * — різниця достовірна порівняно з показником до лікування ($p < 0,05$).

ірного покращення більшості вивчених показників метаболізму. Встановлено достовірне зменшення концентрації глюкози плазми на 7,2 %, ІРІ – на 20,8 %, індексу НОМА-ІР – на 26,7 %, зменшення концентрації МА плазми на 12,1 % та МА еритроцитів – на 7,2 %. З боку АОЗ відзначено достовірне зростання вмісту ГВ на 10,5 %, підвищення активності ГП на 8,6 % і КТ – на 23,4 %. Виявлено достовірне зростання вмісту кінцевих метаболітів NO на 27,3 %, ендотеліального судинного фактору росту VEGF-A – на 27,0 %. Встановлена тенденція до зменшення концентрації ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ, збільшення вмісту ХС ЛПВЩ.

У контрольній I групі хворих (базисна терапія) динаміка вивчених показників метаболізму в процесі лікування виявилася несуттєвою.

Динаміка вивчених показників метаболізму у хворих на ГХ II ст. у поєднанні з ІХС та ЦД 2 на стаціонарному та амбулаторному етапах лікування із застосуванням Кверцетину і Аргініну гідрохлориду показала збереження досягнутої на стаціонарному етапі достовірної позитивної динаміки показників вуглеводного обміну, окисного гомеостазу та функції ендотелію. З боку ліпідного обміну встановлено достовірне поліпшення показників ЗХС, ТГ, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ.

Отже комбінована базисна та метаболітотропна терапія з використанням Кверцетину та Аргініну гідрохлориду порівняно з ефектами стандартної БТ хворих на ГХ II ст. у поєднанні з ІХС і ЦД 2 надала суттєвий позитивний вплив на перебіг захворювання і метаболічні показники крові.

Антиоксидантна активність біофлавоноїдів загальновідома. Одним з найбільш потужних антиоксидантів серед біофлавоноїдів є Кверцетин [18, 19]. У медичній літературі є низка по-

відомлень про позитивний вплив Кверцетину на клінічний перебіг захворювання у хворих на ГХ, ІХС, ЦД 2 тощо [20].

Згідно з дослідженнями, біохімічні зміни, що лежать в основі дефіциту NO і дисфункції ендотелію, можуть індукувати розвиток гіпертензії і атеросклерозу [21, 22]. Нині відомо, що тривале застосування у хворих на АГ груп препаратів, спрямованих на стимуляцію синтезу оксиду азота ендотелієм (в тому числі інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту) призводить до виснаження запасів NO в ендотелії, що вимагає нових підходів до проблеми корекції ендотеліальної дисфункції (ЕД). Оптимальним підходом, на думку багатьох авторів [23, 24], є призначення L-аргініну – препарату, який не тільки стимулює функцію ендотелію [25], а й надає субстрат для синтезу оксиду азота.

Таким чином, ендотеліальна дисфункція відіграє важливу роль у патогенезі ГХ. Однією з причин ЕД у хворих на ГХ, за даними літератури та наших досліджень, є оксидантний стрес, який знижує продукцію NO ендотеліоцитами. У зв'язку з цим наша схема корекції метаболічних порушень у хворих у вигляді послідовного застосування антиоксидантів і донаторів NO є патогенетично обґрунтованою [26].

Висновки

1. Корекція метаболічних порушень у хворих на ГХ із коморбідною ІХС та ЦД 2 може бути досягнена шляхом послідовного використання антиоксидантів і донаторів NO.
2. Патогенетичне обґрунтування послідовного застосування Кверцетину (Корвітину) і Аргініну гідрохлориду (Тівортину) для корекції метаболічних порушень впливає з ролі оксидантного стресу у виникненні ендотеліальної дисфункції, зниженні утворення і біодоступності NO у хворих на ГХ, ІХС, ЦД.

Література

1. Клінічні рекомендації з артеріальної гіпертензії Європейського товариства гіпертензії (ESH) та Європейського товариства кардіологів (ESC) 2013 року. Артериальная гипертензия. 2013; 4 (30): 61–157.
2. Коваленко В.М., Корнацький В.М. Динаміка стану здоров'я народу України та регіональні особливості: аналітично-статистичний посібник. К.: СПД ФО «Коломійчин В.Ю.», 2012. 210 с.
3. Maslyayeva L.V., Koval S.N. K probleme sochetanii arterialnoi gipertenzii s ishemicheskoi boleznju serdtsa i serdechnoi nedostatochnostyu: vse li izucheno? Chast I. Arterialnaya gipertenziya i ishemicheskaya bolezn serdtsa. Ukraïnskii terapevtichnii zhurnal. 2006; 3: 76-83.
4. Soriquer F., GarridoSanchez L., Garcia-Serrano S., [et al.]. Apelin levels are increased in morbidly obese subjects with type 2 diabetes mellitus. *Obes. Surg.* 2009; 19 (11): 1574-1580.
5. Біловол О.М., Шалімова А.С., Кочуєва М.М. Коморбідність гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу – актуальна проблема сучасної медицини. Український терапевтичний журнал. 2014; 1: 11-17.
6. Сіренко Ю.М., Рековець О.Л., Савицький С.Ю., Павлюк Є.А. Метаболічний синдром у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та метаболічні ефекти різних антигіпертензивних препаратів. Артериальная гипертензия. 2010; 4: 42-56.
7. Basu S. Carbon tetrachloride-induced lipid peroxidation: eicosanoid formation and their regulation by antioxidant nutrients. *Toxicology.* 2003; 189 (1–2): 113–127.
8. Петринич О.А. Пероксидне окиснення ліпідів й антиоксидантний захист у хворих на гіпертонічну хворобу та у поєднанні з цукровим діабетом типу 2. Клінічна та експериментальна патологія. 2009; 8 (3): 74-78.
9. Кузьминова Н.В., Серкова В. К. Функциональное состояние сосудистого эндотелия у больных гипертонической болезнью. Український терапевтичний журнал. 2008; 2: 21–27.
10. Rajapakse N.W., Head G.A, Kaye D.M. Say NO to Obesity-Related Hypertension Role of the L-Arginine – Nitric Oxide Pathway. *Hypertension.* 2016; 67 (5): 813–819.
11. Білецький С.В. Інсулінорезистентність як складова патогенезу артеріальної гіпертензії (огляд літератури). Буковинський медичний вісник. 2015; 19 (2): 216–219.
12. Небиеридзе Д.В. Клиническое значение дисфункции эндотелия при артериальной гипертонии. *Consilium medicum: Системные гипертензии (приложение).* 2005; 1: 31–38.
13. Герасимчук Н.Н. Вазоактивный пул оксида азота у больных с артериальной гипертензией и избыточной массой тела. Кровообіг та гемостаз. 2008; 3: 21–26.
14. Білецький С.В., Ковальчук Л.Ю., Петринич О.А., Казанцева Т.В. Показники прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу та вміст монооксиду нітрогену у крові хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з ішемічною хворобою серця. Буковинський медичний вісник. 2013; 17 (3): 125–128.
15. Zahedi-Asl S., Ghasemi A, Azizi F. Serum nitric oxide metabolites in subjects with metabolic syndrome. *Clin. Biochem.* 2008; 41 (16–17): 1342–1347.
16. Люсов В.А. и др. Уровень оксида азота в сыворотке периферической крови больных с различной тяжестью артериальной гипертензии. *Кардиология.* 2011; 51 (12): 23–28.
17. Бобров В.А., Фирсова И.Г. Метаболизм оксида азота и эндотелиальная дисфункция у больных с эссенциальной гипертензией с признаками ремоделирования левого желудочка. Український кардіологічний журнал. 2010; 3: 58–63.
18. Киричек Л.Т., Щербань Н.Г. Метаболитные и метаболитотропные препараты в системе стресспротекции. *Международный медицинский журнал.* 2012; 2: 103–108.
19. Резніков О.Г., Полумбрик О.М., Бальон Я.Г., Полумбрик М.О. Про- та антиоксидантна системи і патологічні процеси в організмі людини Вісник НАН України. 2014; 10: 17–29.
20. Пастухова О.А. Застосування кверцетину в комплексному лікуванні хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію із супутнім цукровим діабетом 2-го типу. *Ліки України.* 2015; 2 (188): 45–48.
21. Tiritilli A. Nitric oxide (NO), vascular protection factor. *Biology, physiological role and biochemistry of NO.* *Presse Med.* 1998; 27 (1): 1061–1064.
22. Небиеридзе Д.В. Дисфункции эндотелия и ее коррекции при артериальной гипер-

- тонии. Русский медицинский журнал. 2006; 2: 127–131.
23. Жаринова В.Ю., Парасюк Е.И., Самоць І.А., [и др.]. Возможности повышения эффективности антигипертензивной терапии: роль донаторов оксида азота. Здоров'я України. 2016; 1 (44): 45–46.
24. Курята О.В., Сіренко О.Ю. Вплив L-аргінину аспартату на ендотеліальну функцію судин у пацієнтів з артеріальною гіпертензією в поєднанні з ревматоїдним артритом. Український медичний часопис. 2014; 5 (103): 64–66.
25. Reule C.A., Goyvaerts B., Schoen C. Effects of an L-arginine-based multi ingredient product on endothelial function in subjects with mild to moderate hypertension and hyperhomocysteinemia – a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over trial. BMC Complement. Altern. Med. 2017; 17 (1): 92.
26. Білецький С.В., Бойко В.В. Спосіб корекції метаболічних порушень у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з ішемічною хворобою серця та цукровим діабетом 2-го типу: патент № 122709, Україна, МПК (2017.01); А61К 31/00, А61Р 9/00. № у 2017 07244; заявл. 10.07.2017; опубл. 25.01.2018, Бюл. № 2.
- References**
1. Klinichni rekomendatsii z arterialnoi hipertenzii Yevropeiskoho tovarystva hipertenzii (ESH) ta Yevropeiskoho tovarystva kardiologiv (ESC) 2013 roku. Arteryalnaia hipertenzia. 2013; 4 (30): 61–157 [In Ukrainian].
2. Kovalenko V.M., Kornatskyi V.M. Dynamika stanu zdorovia narodu Ukrainy ta rehionalni osoblyvosti: analitychno-statystychnyi posibnyk. K.: SPD FO «Kolomiitsyn V.Iu.», 2012. 210 s. [In Ukrainian].
3. Maslyayeva L.V., Koval S.N. K probleme sochetanii arterialnoi gipertenzii s ishemicheskoi boleznnyu serdtsa i serdechnoi nedostatochnostyu: vse li izucheno? Chast I. Arterialnaya gipertenziya i ishemicheskaya bolezni serdtsa. Ukraïnskii terapevtichnii zhurnal. 2006; 3: 76-83 [In Russian].
4. Soriguer F., Garrido-Sanchez L., Garcia-Serrano S., [et al.]. Apelin levels are increased in morbidly obese subjects with type 2 diabetes mellitus. Obes. Surg. 2009; 19 (11): 1574-1580.
5. Bilovol O.M., Shalimova A.S., Kochueva M.M. Komorbidnist hipertoničnoi khvoroby ta tsukrovoho diabetu 2 typu – aktualna problema suchasnoi medytsyny. Ukraïnskyi terapevtichnyi zhurnal. 2014; 1: 11-17 [In Ukrainian].
6. Sirenko Yu.M., Rekovets O.L., Savytskyi S.Iu., Pavliuk Ye.A. Metabolichnyi syndrom u patsientiv z arterialnoiu hipertenziieiu ta metabolichni efekty riznykh antyhipertenzivnykh preparativ. Arteryalnaia hipertenzia. 2010; 4: 42-56 [In Ukrainian].
7. Basu S. Carbon tetrachloride-induced lipid peroxidation: eicosanoid formation and their regulation by antioxidant nutrients. Toxicology. 2003; 189 (1–2): 113–127.
8. Petrynych O.A. Peroksydne okysnennia lipidiv y antyoksydantnyi zakhyst u khvorykh na hipertoničnu khvorobu ta u poiednanni z tsukrovym diabetom typu 2. Klinichna ta eksperymentalna patolohiia. 2009; 8 (3): 74-78 [In Ukrainian].
9. Kuzminova N.V., Serkova V.K. Funktsionalnoe sostoyanie sosudistogo endoteliya u bolnikh gipertonicheskoi boleznnyu. Ukraïnskii terapevtichnii zhurnal. 2008; 2: 21–27 [In Russian].
10. Rajapakse N.W., Head G.A., Kaye D.M. Say NO to Obesity-Related Hypertension Role of the L-Arginine – Nitric Oxide Pathway. Hypertension. 2016; 67 (5): 813–819.
11. Biletskyi S.V. Insulinorezystentnist yak skladova patohenezu arterialnoi hipertenzii (ohliad literatury). Bukovynskiy medychnyi visnyk. 2015; 19 (2): 216–219 [In Ukrainian].
12. Nebieridze D.V. Klinicheskoe znachenie disfunktsii endoteliya pri arterialnoi gipertonii. Sonsilium medicum: Sistemnie gipertenzii (prilozhenie). 2005; 1: 31–38 [In Russian].
13. Gerasimchuk N.N. Vazoaktivnii pul oksida azota u bolnikh s arterialnoi gipertenziei i izbitochnoi massoi tela. Krovoobig ta gemostaz. 2008; 3: 21–26 [In Russian].
14. Biletskyi S.V., Kovalchuk L.Iu., Petrynych O.A., Kazantseva T.V. Pokaznyky prooksydantno-antyoksydantnoho homeostazu ta vmist monooksydu nitrohenu u krovii khvorykh na hipertoničnu khvorobu v poiednanni z ishemichnoiu khvoroboioiu sertsia. Bukovynskiy medychnyi visnyk. 2013; 17 (3): 125–128 [In Ukrainian].
15. Zahedi-Asl S., Ghasemi A., Azizi F. Serum nitric oxide metabolites in subjects with metabolic syndrome. Clin. Biochem. 2008; 41 (16–17): 1342–1347.
16. Lyusov V.A. i dr. Uroven oksida azota v

- sivorotke perifericheskoi krovi bolnikh s razlichnoi tyazhestyu arterialnoi gipertenzii. *Kardiologiya*. 2011; 51 (12): 23–28 [In Russian].
17. Bobrov V.A., Firsova I.G. Metabolizm oksida azota i endotelialnaya disfunktsiya u bolnikh s essentsialnoi gipertenziei c priznakami remodelirovaniya levogo zheludochka. *Ukraïnskii kardiologichnii zhurnal*. 2010; 3: 58–63 [In Russian].
 18. Kirichuk L.T., Shcherban N.G. Metabolitnie i metabolitotropnie preparati v sisteme stressproteksii. *Mezhdunarodnii meditsinskii zhurnal*. 2012; 2: 103–108 [In Russian].
 19. Reznikov O.H., Polumbryk O.M., Balon Ya.H., Polumbryk M.O. Pro- ta antyoksydantna systemy i patolohichni protsesy v orhanizmi liudyny. *Visnyk NAN Ukrainy*. 2014; 10: 17–29 [In Ukrainian].
 20. Pastukhova O.A. Zastosuvannia kvartsetynu v kompleksnomu likuvanni khvorykh na esentsialnu arterialnu hipertenziiu iz suputnim tsukrovym diabetom 2-ho typu. *Liky Ukrainy*. 2015; 2 (188): 45–48 [In Ukrainian].
 21. Tiritilli A. Nitric oxide (NO), vascular protection factor. *Biology, physiological role and biochemistry of NO*. *Presse Med*. 1998; 27 (1): 1061–1064.
 22. Nebieridze D.V. Disfunktsii endoteliya i yee korrektsii pri arterialnoi gipertonii. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2006; 2: 127–131 [In Russian].
 23. Zharinova V.Yu., Parasyuk Ye.I., Samots I.A., [i dr.]. *Vozmozhnosti povisheniya effektivnosti antigipertenzivnoi terapii: rol donatorov oksida azota*. *Zdorov'ya Ukraïni*. 2016; 1 (44): 45–46 [In Russian].
 24. Kuriata O.V., Sirenko O.Iu. Vplyv L-arhininu aspartatu na endotelialnu funktsiiu sudyn u patsiiientiv z arterialnoiu hipertenziiieu v poiednanni z revmatoidnym artrytom. *Ukrainskyi medychnyi chasopys*. 2014; 5 (103): 64–66 [In Ukrainian].
 25. Reule C.A., Goyvaerts B., Schoen C. Effects of an L-arginine-based multi ingredient product on endothelial function in subjects with mild to moderate hypertension and hyperhomocysteinemia – a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over trial. *BMC Complement. Altern. Med*. 2017; 17 (1): 92.
 26. Biletskyi S.V., Boiko V.V. Sposib korektsii metabolichnykh porushen u khvorykh na hipertonichnu khvorobu v poiednanni z ishemichnoiu khvoroboiu sertsia ta tsukrovym diabetom 2-ho typu: patent № 122709, Ukraïna, MPK (2017.01); A61K 31/00, A61P 9/00. № u 2017 07244; zaiavl. 10.07.2017; opubl. 25.01.2018, Biul. № 2 [In Ukrainian].

*Вперше надійшла до редакції 24.12.2022 р.
Рекомендована до друку на засіданні
редакційної колегії після рецензування*

УДК 616.61 – 008.64:616.631.14

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.7617642>

ПЕРІОД ВТОРИННОЇ ОЛІГУРІЇ В ПЕРЕБІГУ ГОСТРОЇ НИРКОВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

Гоженко А.І., Федорук О.С.

ДП «Український науково-дослідний інститут медицини транспорту» МОЗ України (м. Одеса), ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет» МОЗ України (м. Чернівці)

ПЕРИОД ВТОРИЧНОЙ ОЛИГУРИИ В ТЕЧЕНИИ ОСТРОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Гоженко А.И., Федорук А.С.

ДП «Украинский научно-исследовательский институт медицины транспорта» МОЗ Украины (г. Одесса), ВГУУ «Буковинский государственный медицинский университет» МОЗ Украины (г. Черновцы)

THE PERIOD OF SECONDARY OLIGURIA IN THE DEVELOPMENT OF ACUTE RENAL FAILURE

Gozhenko A.I., Fedoruk O.S.

State Enterprise "Transport Medicine" of the Ministry of Health of Ukraine (Odessa), Bukovinian State Medical University, (Chernivtsi, Ukraine)

Summary/Резюме

The of 398 patients with acute renal failure (ARF) divided into 20 groups according to the nosological principal was performed. The period of secondary oliguria was found in the development of ARF. It was noticed in different groups among 23-29% patients characterized by absolute mortality. The secondary oliguria develops as a consequence of the injured renal tissue in the period of oliguria accompanied by worsening of the general state of patient due to the development of poly-organic failure, increase of concentration of creatinin in the blood plasma and of proteinuria on the background of sharp reduction of diuresis and urine specific gravity after the period of poliuria

Key words: acute renal failure, secondary oliguria, pathogenesis, diagnosis.

Проаналізовано 398 хворих з гострою нирковою недостатністю (ГНН), що розділені на 20 груп за нозологічним принципом. Виявлено період вторинної олігурії (ВО) у перебігу ГНН, який спостерігався в різних групах у 23-29% хворих і характеризувався абсолютною летальністю. ВО розвивається внаслідок прогресуючого пошкодження ниркової паренхіми в періоді поліурії, супроводжується погіршенням загального стану хворих, розвитком поліорганної недостатності, збільшенням концентрації креатиніну в плазмі крові та протеїнурії на фоні різкого зменшення діурезу та щільності сечі після періоду поліурії.

Ключові слова: гостра ниркова недостатність, вторинна олігурія, патогенез, діагностика.

Проанализировано 398 больных с острой почечной недостаточностью (ОПН), разделенных на 20 групп по нозологическому принципу. Выявлено период вторичной олигурии (ВО) в течении ОПН, который наблюдался в разных группах у 23-29% больных и характеризовался абсолютной летальностью. ВО развивается вследствие прогрессирующего повреждения почечной паренхимы в периоде полиурии, сопровождается ухудшением общего состояния больных, развитием полиорганной недостаточности, увеличением концентрации креатинина в плазме крови и протеинурии на фоне резкого уменьшения диуреза и удельного веса мочи после периода полиурии.

Ключевые слова: острая почечная недостаточность, вторичная олигурия, патогенез, диагностика.

Вступ

В перебігу гострої ниркової недостатності (ГНН) традиційно виділяють 4 періоди: початковий, олігоануричний, поліуричний та одужання [1-5]. Період поліурії супроводжується прогресивним покращанням стану хворих і закономірно в багатьох випадках рахується стадією переходу до одужання [1-4, 6]. Однак при несприятливих умовах (продлонгація патологічного процесу, що викликав ГНН, значні розлади водно-електролітного балансу та кислотно-лужної рівноваги при поліурії, приєднання супутньої патології) період поліурії закінчується переходом до повторної олігурії, яку ми назвали періодом вторинної олігурії [2, 7].

Мета дослідження: Клініко-лабораторний аналіз хворих з ГНН для виявлення особливостей її періодизації та клінічного перебігу.

Матеріал і методи

Проведено ретроспективний аналіз 398 випадків ГНН різної етіології, що розділені за нозологічним принципом на 20 груп. Вивчали динаміку загальноклінічних показників - артеріального тиску, частоти пульсу, температури тіла, добового діурезу; біохімічних показників плазми крові: концентрації сечовини, креатиніну, білірубину, цукру, загального білку; концентрації натрію, калію, кальцію та хлору плазми крові; протромбінового індексу, часу рекальцифі-

кації, толерантності плазми до гепарину, фібриногену А, гематокриту та показників загального аналізу сечі (щільності сечі, концентрації білку та цукру в сечі, кількості лейкоцитів, еритроцитів). Всі параметри обраховані за методом Фішера-Стьюдента.

Обговорення результатів дослідження

Періодизацію ГНН встановлювали в залежності від змін діурезу, виділяючи початковий період, олігурію, анурію і поліурію. Однак при аналізі змін діурезу і показників концентрації креатиніну в плазмі крові при ГНН внаслідок більшості проаналізованих захворювань (у нашому аналізі при 17 нозологіях), після чи поліурії, рідше, після анурії ми спостерігали в хворих розвиток другого періоду олігурії, що характеризувався типовим діурезом (до 500 мл на добу), подальшим збільшенням концентрації креатиніну в плазмі крові, зростанням ступеня інтоксикації й абсолютною летальністю (табл. 1). Цей період одержав назву вторинної олігурії (ВО) [2, 7].

Серед усіх хворих початковий період зафіксований у перебігу ГНН у 338 хворих, олігурія - у 272, анурія - у 134, поліурія - у 192. Вторинна олігурія спостерігалася лише в 107 хворих (у всіх хворих ГНН закінчилась летальністю). Характерним було те, що в жодного хворого з одужавших не спостерігався період вторинної олігурії.

Встановлено, що тривалість ВО складала від 1 до 4 доби. Найбільш короткий цей період був при ГН унаслідок захворювань легень, постгеморагічного шоку і найбільш тривалим - при сечокам'яній хворобі та гострих нефритах. Найбільше часто ВО спостерігали при перитоніті, пієлонефриті, сечокам'яній хворобі, при ГН унаслідок шоків, при лептоспірозі [7].

В усіх випадках розвиток ВО супроводжувався виникненням поліорганної недостатності. Найбільше часто спостерігалися сполучення ГН із серцево-судинною, легеневою і печінковою недостатністю.

Період вторинної олігурії розвивався частіше у випадках ГН ренально-го типу, особливо з розвитком гострого

канальцевого некрозу (при гнійно-запальних захворюваннях, пієлонефриті, сечокам'яній хворобі, перитоніті, лептоспірозі та інших).

Встановлено, що ВО не розвивалась у випадках преренальної ГН, яка, за нашими дослідженнями, супроводжувалась мінімальними змінами ниркової паренхіми. Не зафіксовано жодного випадку ВО при ГН постренальної етіології (за виключенням численних випадків при сечокам'яній хворобі), при ГН внаслідок ішемічного інсульту та раку органів шлунково-кишкового тракту.

Аналіз клінічних та лабораторних показників дав змогу виділити критерії розвитку періоду ВО: раптове погіршення стану хворих, розвиток артеріальної гіпертензії, різке зменшення діурезу до

рівня олігурії, зниження швидкості клубочкової фільтрації та інтенсивності канальцевої реабсорбції, зростання рівня ретенційної азотемії та протеїнурії (табл. 1).

На підставі проведеного аналізу ми можемо стверджувати, що ВО є одним з періодів ГН і може розвиватися після поліурії чи анурії. Частота виникнення ВО була приблизно однаковою у вивчених нами групах хворих і мало залежала від нозології. Встановлено, що ВО не розвивається у випадках преренальної ГН, що за даними літератури і наших досліджень супроводжується мінімальними ускладненнями нирко-

Таблиця 1

Порівняльна характеристика тривалості вторинної олігурії і змін деяких показників функціонального стану нирок у періоді вторинної олігурії ГН різної етіології ($\bar{x} \pm S_x$)

Групи хворих за нозологією	Тривалість періоду, доби	Концентрація креатиніну в плазмі, мкмоль/л	Щільність сечі, од.	Концентрація білка в сечі, г/л
Контроль, n = 35		70,39 ± 5,48	1019,03 ± 0,67	0,01 ± 0,002
Лептоспіроз, n = 8	2,09 ± 0,25	766,20 ± 59,35 p < 0,001	1007,25 ± 0,95 p < 0,001	1,73 ± 0,51 p < 0,01
Сечокам'яна хвороба, n = 11	4,71 ± 1,13	510,20 ± 107,57 p < 0,001	1009,67 ± 4,32 p < 0,05	1,79 ± 0,55 p < 0,01
Панкреатит, n = 8	3,22 ± 0,85	514,67 ± 93,68 p < 0,001	1009,00 ± 0,82 p < 0,001	0,25 ± 0,15
Гострі нефрити, n = 7	3,53 ± 0,57	789,21 ± 138,09 p < 0,001	1008,57 ± 1,86 p < 0,001	1,21 ± 0,34 p < 0,01
Гострий пієлонефрит, n = 9	3,13 ± 0,58	764,76 ± 92,20 p < 0,001	1011,0 ± 1,13 p < 0,001	2,29 ± 0,53 p < 0,001
Системні захворювання, n = 8	1,60 ± 0,24	322,0 ± 62,08 p < 0,001	1007,00 ± 2,11 p < 0,001	1,54 ± 0,47 p < 0,01
Цукровий діабет, n = 7	2,25 ± 0,25	453,52 ± 84,77 p < 0,001	1010,70 ± 0,85 p < 0,001	0,29 ± 0,05 p < 0,001
Гострі отруєння, n = 5	1,75 ± 0,75	639,50 ± 122,36 p < 0,001	1007,30 ± 1,25 p < 0,001	0,05 ± 0,01 p < 0,001
Постгеморагічний шок, n = 6	1,25 ± 0,16	580,63 ± 82,08 p < 0,001	1012,33 ± 2,40 p < 0,05	0,85 ± 0,20 p < 0,001
Гнійні захворювання, n = 7	1,67 ± 0,33	336,20 ± 42,30 p < 0,001	1007,00 ± 2,48 p < 0,001	0,64 ± 0,13 p < 0,001
Перитоніт, n = 8	1,31 ± 0,21	504,11 ± 46,13 p < 0,001	1007,00 ± 2,71 p < 0,01	0,38 ± 0,08 p < 0,01
Рак ШКТ з перитонітом, n = 6	1,33 ± 0,21	377,67 ± 37,31 p < 0,001	1010,00 ± 1,08 p < 0,001	0,28 ± 0,03 p < 0,001
Цироз печінки, n = 6	1,40 ± 0,40	398,16 ± 24,20 p < 0,001	1007,00 ± 0,95 p < 0,001	0,35 ± 0,12 p < 0,05
Шоки різної етіології, n = 7	2,50 ± 0,71	773,01 ± 108,37 p < 0,001	1008,40 ± 0,81 p < 0,001	0,36 ± 0,11 p < 0,05
Захворювання серця, n = 9	1,60 ± 0,40	329,10 ± 31,08 p < 0,001	1007,70 ± 3,64 p < 0,01	0,99 ± 0,11 p < 0,001
Захворювання головного мозку, n = 8	1,33 ± 0,33	326,00 ± 83,51 p < 0,001	1010,00 ± 0,58 p < 0,001	0,34 ± 0,11 p < 0,01
Захворювання легень, n = 6	0,90 ± 0,10	597,90 ± 109,20 p < 0,001	1007,40 ± 1,50 p < 0,001	0,58 ± 0,12 p < 0,001

Примітка: p — ступінь вірогідності різниць показників у порівнянні з контролем; 2. n — число спостережень.

вої паренхіми [9, 10, 11]. В той же час, розвиток ВО в групах хворих із шоками різної етіології можна пояснити прогресуванням ГНН унаслідок приєднання ренального компоненту, тому що ниркова недостатність наростала і після ліквідації явищ шоку [8]. Таким чином, в основі виникнення ВО лежить прогресуюче ушкодження паренхіми нирок у періоді поліурії та анурії.

Рівень діурезу багато в чому залежить від артеріального тиску. Проаналізувавши його динаміку в періоді вторинної олігурії ми можемо зробити висновок про те, що розвиток олігурії не зв'язаний з порушеннями фільтраційного тиску в ниркових клубочках, тому що рівень систолічного артеріального тиску у всіх групах (за винятком групи хворих з ГНН унаслідок захворювань головного мозку) не знижувався до рівня здатного впливати на швидкість клубочкової фільтрації.

Проведений кореляційний аналіз дає можливість стверджувати, що існує пряма залежність між ступенем падіння швидкості клубочкової фільтрації (про яку ми судили за рівнем креатиніну в плазмі крові) і ушкодженням ниркової паренхіми, наслідком чого є зниження концентраційної здатності нирок і наростаюча протеїнурія.

У патогенезі ВО однозначно відіграють роль порушення в системі регуляції агрегатного стану крові з розвитком гіперкоагуляції при переході від періоду поліурії до ВО. Відомо, що відновлення ниркового кровотоку в періоді поліурії при ГНН в експерименті супроводжується розвитком реперфузійного синдрому, в основі якого лежить активація перекісного окислювання ліпідів [12, 13].

На нашу думку, розвиток ВО є наслідком декількох факторів. З одного боку, ВО - це наслідок порушення водно-електролітного балансу плазми при

поліурії, особливо у випадках неадекватної замісної терапії, а з іншого боку - наслідок прогресуючого ушкодження ниркової паренхіми через розвиток реперфузійного синдрому і гіперкоагуляції з внутрішньоканальцевим уротромбозом. Не можна не враховувати при цьому те, що важливу роль грає перебіг основного захворювання і розвиток поліорганної недостатності, що спостерігалася у всіх випадках виникнення ВО при ГНН.

Висновки

1. Період поліурії, який за літературними даними вважається перехідним періодом до одужання, у 23-29% випадків має несприятливий перебіг з розвитком вторинної олігурії внаслідок прогресуючого пошкодження ниркової паренхіми.
2. Критеріями розвитку вторинної олігурії є прогресуюче зменшення діурезу, зростання гіперкреатинінемії та протеїнурії на фоні зниження концентраційної здатності нирок.
3. Розвиток вторинної олігурії є особливо прогностично несприятливим фактором та потребує включення до комплексу лікування ГНН методів позаниркового очищення крові.

Перспективним є подальше вивчення патогенезу вторинної олігурії для попередження її виникнення та розробки методів патогенетичного лікування.

Література

1. Гоженко А.И. Патофизиология почек: от эксперимента к клинике / А.И. Гоженко // Актовая речь на торжественном заседании Ученого совета Украинского НИИ медицины транспорта 16.02.2013. — Одесса, 2013. — 32 с.
2. Возіанов О.Ф., Гоженко А.І., Федорук О.С. Гостра ниркова недостатність. Монографія. - Одеса, 2004. - 488 с.
3. Brenner B.M. International handbook of renal disease / B.M. Brenner, K.K. Kurokawa // Chippenham. — 1999. — 93 p.
4. Acute kidney injury: prevention, detection and

- management. NICE guideline [NG148]. National Institute for Health and Care Excellence. - 2019. - 346 p.
- Лісовий В.М., Андон'єва Н.М., Лісова Г.В. та ін. Гостра ниркова недостатність. - Харків: ХНМУ, 2018. - 24 с.
 - Колесник М.О., Лапчинська І.І. Невідкладні стани в нефрології // Лікування та діагностика. - 2001. - №2. - С. 33-39.
 - Гоженко А.І., Федорук О.С. Клініко-лабораторні особливості ниркової недостатності при лептоспірозі // Інфекційні хвороби. - 2001. - №1. - С. 9-14.
 - Гоженко А.И., Иванов Д.Д., Никитенко О.П. и др. Функциональный почечный резерв: физиология, патофизиология и диагностика. Применение в практике. - К.: Издатель Заславский А.Ю., 2019. - 146 с.
 - Rajasheka A Diseases with renal manifestations / A Rajashekar, M.A Perazella, S. Crowley // Prim. Clin. Office Pract. - 2008. - Vol. 35. - P. 297- 328.
 - Gozhenko A.I. Acute kidney damage in inflammatory processes and ways of their correction / V.M. Sirman, R.N. Boris, O.P. Nykytenko, A.I. Gozhenko // Journal of Education, Health and Sport. - 2016. - 6(1). - P. 349-368.
 - Гоженко А.І. Патогенез токсичних нефропатій / А.І. Гоженко // Актуальные проблемы транспортной медицины. - 2006. - № 2(4). - С. 9-15.
 - Гоженко А.И. Патогенез поліурічної стадії нефротоксичної гострої ниркової недостатності / А.И. Гоженко, Ю.Є. Роговий, О.С. Федорук, І.А. Кузьменко // Журнал Академії медичних наук України. - 2000. - Т. 6, № 4. - С. 775-782.
 - Гоженко А.И. Взаимосвязь энергетического обмена, почечных процессов и функций в норме и патологии / А.И. Гоженко, С.И. Конкин, А.С. Федорук // Украинский НИИ медицины транспорта. - Одесса, 1997. - 70 с.
 - Brenner B.M. International handbook of renal disease / B.M. Brenner, K.K. Kurokawa // Chippenham. - 1999. - 93 p.
 - Acute kidney injury: prevention, detection and management. NICE guideline [NG148]. National Institute for Health and Care Excellence. - 2019. - 346 p.
 - Lisovyi V.M., Andon'eva N.M., Lisova G.V. etc. Acute renal failure. - Kharkiv: KhNMU, 2018. - 24 p.
 - Kolesnyk M.O., Lapchynska I.I. Urgent conditions in nephrology // Treatment and diagnosis. - 2001. - #2. - P. 33-39.
 - Gozhenko A.I., Fedoruk O.S. Clinical and laboratory features of renal failure in leptospirosis // Infectious diseases. -2001. - №1. - pp. 9-14.
 - Gozhenko A.I., Ivanov D.D., Nikytenko O.P. et al. Functional renal reserve: physiology, pathophysiology and diagnostics. Application in practice. - K.: Publisher Zaslavsky AYu., 2019. - 146 p.
 - Rajasheka A Diseases with renal manifestations / A Rajashekar, M.A Perazella, S. Crowley // Prim. Clin. Office Pract. - 2008. - Vol. 35. - P. 297- 328.
 - Gozhenko A.I. Acute kidney damage in inflammatory processes and ways of their correction / V.M. Sirman, R.N. Boris, O.P. Nykytenko, A.I. Gozhenko // Journal of Education, Health and Sport. - 2016. - 6(1). - P. 349-368.
 - Gozhenko A.I. Pathogenesis of toxic nephropathies / A.I. Gozhenko // Actual problems of transport medicine. - 2006. - No. 2(4). - P. 9-15.
 - Gozhenko A.I. Pathogenesis of the polyuric stage of nephrotoxic acute renal failure / A.I. Gozhenko, Yu.E. Rogovy, O.S. Fedoruk, I.A. Kuzmenko // Journal of the Academy of Medical Sciences of Ukraine. - 2000. - Vol. 6, No. 4. - P. 775-782.
 - Gozhenko A.I. Interrelationship of energy metabolism, renal processes and functions in normal and pathological conditions / A.I. Gozhenko, S.I. Konkin, A.S. Fedoruk // Ukrainian Research Institute of Medicine of Transport. - Odessa, 1997. - 70 p.
- References:**
- Gozhenko A.I. Renal pathophysiology: from experiment to clinic / A.I. Gozhenko // Actual speech at the official meeting of the Scientific Council of the Ukrainian Research Institute of Medicine of Transport 02/16/2013. - Odessa, 2013. - 32 p.
 - Vozianov O.F., Gozhenko A.I., Fedoruk O.S. Acute renal failure. Monograph. - Odesa, 2004. - 488 p.
- Вперше надійшла до редакції 25.12.2022 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування*

УДК 614.253.52

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.7617668>

**ОНЛАЙН-КОНСУЛЬТАТИВНА МЕДИЧНА ДОПОМОГА -
СКЛADOVA ТЕЛЕМЕДИЦИНИ – ІННОВАЦІЯ СИСТЕМИ
ЕКСТРЕНОЇ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ**

**Майданюк В.П.¹, Печиборщ В.П.², Якимець В.М.², Талалаєв К.О.¹,
Мерліч С.В.¹, Нікогосян Л.Р.¹**

1 Одеський національний медичний університет, 411maidanyuk@ukr.net

2 Державна наукова установа «Центр інноваційних медичних технологій
Національної академії наук України», м. Київ

**ОНЛАЙН-КОНСУЛЬТАТИВНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ПОМОЩЬ -
СОСТАВЛЯЮЩАЯ ТЕЛЕМЕДИЦИНЫ – ИННОВАЦИЯ СИСТЕМЫ
ЭКСТРЕННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ**

**Майданюк В.П.¹, Печиборщ В.П.², Якимець В.М.², Талалаєв К.А.¹,
Мерлич С.В.¹, Никогосян Л.Р.¹**

1 Одесский национальный медицинский университет, 411maidanyuk@ukr.net

2 Государственное научное учреждение «Центр инновационных медицинских
технологий Национальной академии наук Украины», г. Киев

**ONLINE CONSULTATIVE MEDICAL ASSISTANCE - A
COMPONENT OF TELEMEDICINE - AN EMERGENCY MEDICAL
ASSISTANCE SYSTEM INNOVATION**

**Maidanyuk V.P.¹, Pechyborshch V.P.², Yakimets V.M.², Talalayev K.O.¹,
Merlich S.V.¹, Nikogosyan L.R.¹**

1 Odesa National Medical University, 411maidanyuk@ukr.net

2 State scientific institution "Center of Innovative Medical Technologies of the
National Academy of Sciences of Ukraine", Kyiv

94

Summary/Резюме

The purpose of the work is to investigate the use of telemedicine and a separate line of online consultations by doctors in the interest of providing emergency care to the population. Consider online consultative medical care as a tool of the system of emergency medical care for victims in emergency situations and propose ways to optimize activities.

Regulatory documents, scientific publications were used in the research. The research was carried out using bibliographic, analytical methods and a systematic approach.

An analysis of the use of online consultative medical care in Ukraine and the leading countries of the world and in our country was carried out. Based on the analysis, the advantages of using online consultative medical care in Ukraine as a tool of the emergency medical care system have been determined. Prospects for the further development of online consultative medical care in Ukraine for carrying out work in the emergency zone are considered.

The analysis of the experience of online consultative medical care in Ukraine and

developed countries of the world shows that this is a multi-vector direction of telemedicine, which is mainly based on video communication tools and has prospects for development and further improvement. The further development of video communication and telemedicine, taking into account national, natural and geographical features, factors of socio-economic development and the level of scientific and technical development, is the key to the transformation of online consultative medical care in Ukraine, a powerful component of the emergency medical care system, the advantages of which are obvious.

Key words: *online consultative medical care, emergency medical care system and disaster medicine.*

Мета роботи - дослідити застосування стан телемедицини та окремого напрямку онлайн-консультацій лікарями в інтересах надання екстреної допомоги населенню. Розглянути онлайн-консультативну медичну допомогу, як інструмент системи екстреної медичної допомоги постраждалим в умовах надзвичайних ситуацій та запропонувати шляхи оптимізації діяльності.

У дослідженні використані нормативно-правові документи, наукові публікації. Дослідження здійснено за допомогою бібліографічного, аналітичного методів та системного підходу.

Проведено аналіз використання онлайн-консультативної медичної допомоги в Україні та провідних країнах світу та в нашій державі. На основі проведеного аналізу визначено переваги застосування онлайн-консультативної медичної допомоги в Україні як інструменту системи екстреної медичної допомоги. Розглянуто перспективи подальшого розвитку онлайн-консультативної медичної допомоги в Україні для проведення робіт в зоні надзвичайних ситуацій.

Аналіз досвіду онлайн-консультативної медичної допомоги в Україні та розвинених країнах світу свідчить про те, що це багатовекторний напрямок телемедицини, який в основному ґрунтується на засобах відеозв'язку і має перспективи для розвитку та подальшого удосконалення. Подальший розвиток засобів відеозв'язку та телемедицини, з урахуванням національних, природно - географічних особливостей, факторів соціально-економічного розвитку та рівня науково - технічного розвитку є запорукою трансформації онлайн-консультативної медичної допомоги в Україні потужну складову системи екстреної медичної допомоги, переваги якої очевидні.

Ключові слова: *онлайн-консультативна медична допомога, система екстреної медичної допомоги та медицина катастроф.*

Цель работы – исследовать применение состояния телемедицины и отдельного направления онлайн-консультаций врачами в интересах оказания экстренной помощи населению. Рассмотреть онлайн-консультативную медицинскую помощь как инструмент системы экстренной медицинской помощи пострадавшим в условиях чрезвычайных ситуаций и предложить пути оптимизации деятельности.

В исследовании использованы нормативно правовые документы, научные публикации. Исследования проведены с помощью библиографического, аналитического методов и системного подхода.

Проведен анализ использования онлайн-консультативной медицинской помо-

щи в Україні і ведучих країнах світа і в нашій державі. На основі проведеного аналізу визначені переваги застосування онлайн-консультативної медичної допомоги в Україні як інструмента системи екстреної медичної допомоги. Розглянуті перспективи подальшого розвитку онлайн-консультативної медичної допомоги в Україні для проведення робіт в зоні надзвичайних ситуацій.

Аналіз досвіду онлайн-консультативної медичної допомоги в Україні і розвинутих країнах світа свідчить про те, що це багатовекторне напрямлення телемедицини, яке в основному базується на засобах відеосвязі і має перспективи для розвитку і подальшого удосконалення. Подальше розвиток засобів відеосвязі і телемедицини, з урахуванням національних, природно-географічних особливостей, факторів соціально-економічного розвитку і рівня науково-технічного розвитку є запорукою трансформації онлайн-консультативної медичної допомоги в Україні в потужну складову систему екстреної медичної допомоги, переваги якої очевидні.

Ключові слова: онлайн-консультативна медична допомога, система екстреної медичної допомоги і медицина катастроф.

Вступ

В умовах бурхливого розвитку засобів зв'язку та відеозв'язку у світі та нашої державі набуває суттєвого розвитку впровадження їх у практичну діяльність системи екстреної медичної допомоги та медицини катастроф та клінічних підрозділів закладів охорони здоров'я. Ще в тридцять років минулого століття практикуючі лікарі задумались, як вирішити питання надання екстреної (невідкладної) медичної допомоги постраждалому чи хворому за життєвими показниками у найкоротші терміни за відсутності на місці події високо підготовлених фахівців спроможних надати екстрену медичну допомогу за невідкладними показниками чи провести складне оперативне втручання, в цих нестандартних ситуаціях на допомогу медичному персоналу приходять телемедицина. Відсутність фізичної можливості відвідати клініку, брак часу, велика відстань, погані погодні умови та нічний час доби можуть стати критичними факторами і передумовою для застосування конче необхідної повноцінної онлайн-консультації.

Досвід впровадження цієї інноваційної медичної технології свідчить про те, що це перш за все можливість, заощаджуючи час на відвідування клініки, в цілодобовому режимі отримати доступну, якісну та своєчасну консультацію лікаря - фахівця без відвідування клініки по відеозв'язку в одному з популярних месенджерів (Viber, Skype).

Водночас впровадження інноваційної технології суттєво поліпшує показники стану здоров'я прикріпленого до закладу охорони здоров'я контингенту, надання медичної допомоги та прогнозу після адекватного лікування, значно скорочує терміни видужання та реабілітації пацієнтів.

Мета роботи - дослідити застосування стан телемедицини та окремого напрямку онлайн-консультацій лікарями в інтересах надання екстреної допомоги населенню. На цій підставі розглянути онлайн-консультативну медичну допомогу як інструмент системи екстреної медичної допомоги постраждалим в умовах надзвичайних ситуацій та запропонувати шляхи оптимізації діяльності.

Матеріали і методи дослідження

У дослідженні використані норма-

тивно-правові документи, наукові публікації. Дослідження здійснено за допомогою бібліографічного, аналітичного методів та системного підходу.

Результати дослідження та їх обговорення

Для усвідомлення важливості телемедицини та її складової - онлайн-консультування пацієнтів лікарями доцільно звернутись до визначення, а що ж таке телемедицина. За офіційним визначенням, - це напрямок медицини, а саме комплекс дій, технологій та заходів, що застосовуються при наданні медичної допомоги, з використанням засобів дистанційного зв'язку у вигляді обміну електронними повідомленнями (у випадках, коли відстань є критичним чинником) [11].

Ціллю телемедицини є поліпшення здоров'я населення шляхом забезпечення рівного доступу до медичних послуг належної якості.

Предметом телемедицини є обмін за допомогою телекомунікацій і комп'ютерних технологій всіма видами медичної інформації між віддаленими пунктами. При цьому даний процес обміну характеризується видом переданої інформації й способом її передачі.

Функції телемедицини - клінічні, організаційно-адміністративні, превентивні, навчальні, наукові, та Порядок організації медичної допомоги на первинному, вторинному (спеціалізованому), третинному (високоспеціалізованому) рівнях із застосуванням телемедицини затверджені наказом МОЗ України від 19.10.2015 № 681 «Про затвердження нормативних документів щодо застосування телемедицини у сфері охорони здоров'я» [11].

Основними завданнями телемедицини є забезпечення надання медичної допомоги пацієнту, коли відстань є критичним чинником її надання та сприяння підвищенню якості допомоги та

оптимізації процесів організації та управління охороною здоров'я [11].

Одним із основних способів телемедицини є телемедична консультація лікарем пацієнта. У цьому контексті доцільно звернути увагу на домашнє телеконсультування, яке зводиться до процесу спостереження за станом здоров'я пацієнта, який перебуває за межами закладу охорони здоров'я, із застосуванням телемедицини; телемедичне консультування - надання медичної допомоги пацієнту лікарем із застосуванням телемедицини; та телеметрію - сукупність технологій, що дають змогу проводити дистанційне вимірювання, збір і передачу інформації про показники діяльності (фізіологічні параметри) організму пацієнта [11].

І тут доречно звернутись до історії розвитку такого важливого напрямку медичної діяльності. При вивченні різних джерел інформації авторам вдалося з'ясувати, що зародження телемедицини відбулося у другій половині XIX століття, а одна з перших опублікованих згадок з'явилася у 1905 році, коли в Швеції в була здійснена передача сигналу електрокардіограми по телефонних лініях зв'язку. Друга згадка про телемедичне консультування датується 1922 роком, коли в університетському госпіталі Готтенбурга по радіоканалах проводилися медичні консультації моряків, які перебували в плаванні.

Початок впровадження телемедицини в Україні пов'язують з першим застосуванням у 1935 році в м. Львів, коли професор Мар'ян Франке та професор Вітольд Липинський організували постійне використання телеелектрокардіографії у відділенні інфекційних захворювань Державного загального шпиталю у Львові, при цьому хворі перебували у відділенні, а результати обстежень серця передавалися на 500 метрів в Інститут патології. Обстеження ці виконувалися разом із професором Франке [2] та

з дослідженнями, які проводилися в рамках космічних проектів. На тривалий час розвиток телемедицини, з тих чи інших причин не мав суттєвого поширення.

Бурхливий розвиток військової те космічної техніки в 60-х роках минулого століття зумовив створення телемедицини, яку ми бачимо в сучасному розумінні. У 1959 році в США була проведена перша телевізійна консультація психіатричного хворого. У 1959 році в Канаду було передано зображення флюорограми легень. У 1965 році американський кардіохірург М. ДеБейкі, використовуючи супутниковий канал зв'язку, консультував хід операції на серці, що виконується в Женеві (Швейцарія).

Першими кроками «телемедицини» як «дистанційної діагностики» можна вважати телеметричний запис фізіологічних показників у перших космонавтів, а також перші надані їм медичні поради — як перші телеконсультації.

У 1988 році під час землетрусу у Вірменії були налагоджені телемости (аудіо-, відео та факсимільний зв'язок) між зонами лиха і провідними медичними центрами США під егідою радянсько-американської комісії з космічної біології та медицини [2, 4].

В контексті впровадження телемедицини в Україні, необхідно відмітити, що в 1994 році відбулися перші перемовини із провідними зарубіжними фахівцями та здійснені перші телеконсультації, після чого вектор розвитку був спрямований на розвиток національної мережі теле-ЕКГ, вже в 2000 році в Україні був створений перший телемедичний центр (в Донецькому НДІ травматології та ортопедії) з подальшим створенням обласних телемедичних мереж та впровадженням в клінічну роботу всіх областей. Найбільшого поширення в практичній діяльності набуло впровадження телемедицини в травматології та

ортопедії, радіології та дерматології.

І тільки в 2007 році в Україні з метою впровадження та розвитку телемедицини, забезпечення надання висококваліфікованої комплексної консультативної медичної допомоги населенню із застосуванням телемедичних технологій було створено Державний клінічний науково-практичний центр телемедицини МОЗ України – спеціалізований заклад охорони здоров'я, який і реалізує проект створення телемедичної мережі в Україні. Завдяки проведеним заходам в Україні було започатковано телемедичне консультування та обмін досвідом лікарів [10].

З причини відсутності фінансування наказ МОЗ України 2010 року № 261 «Про впровадження телемедицини в закладах охорони здоров'я», майже не був реалізований [2].

Поштовхом для розвитку цього важливого напрямку став наказ МОЗ України від 19.10.2015 № 681 «Про затвердження нормативних документів щодо застосування телемедицини у сфері охорони здоров'я» [11], яким регламентовано Порядок організації медичної допомоги на первинному, вторинному (спеціалізованому), третинному (високоспеціалізованому) рівнях із застосуванням телемедицини, Положення про кабінет телемедицини закладу охорони здоров'я та форми первинної облікової документації [9].

Із започаткуванням переходу 2017 році України на електронну систему охорони здоров'я eHealth, у листопаді 2017 року парламент ухвалив Закон України «Про підвищення доступності та якості медичного обслуговування у сільській місцевості», в якому передбачене активне впровадження телемедицини [9].

В 2019 році стартували пілотні проекти щодо формування телемедичної мережі у сільських місцевостях Дніпропетровської, Кіровоградської, Полтавсь-

кої, Рівненської та Харківської областей для чого було закуплено пристроїв для дистанційного контролю деяких параметрів організму, тому числі для потреб первинної медико-санітарної допомоги - мобільні діагностичні комплекси IDIS.

Із зміною моделі фінансування системи охорони здоров'я в 2020 році, яке покладено на Національну службу здоров'я України оплата телемедичних послуг в закладах вторинної - спеціалізованої та третинної - високоспеціалізованої медичної допомоги здійснюється в залежності від кількості наданих послуг.

Сучасна телемедицина включає до себе різноманітні технології, засоби та інструменти, які спрямовані на вирішення різних клініко-організаційних завдань.

Відповідно до абзацу шостого пункту 11 розділу III Закону України від 09.01.2007 р. № 537-V «Основні засади розвитку інформаційного суспільства в Україні на 2007 - 2015 роки» [7], статей 8, 35, 38 «Основ законодавства України про охорону здоров'я» [6] та наказу Міністерства охорони здоров'я України від 19.10.2015 р. № 681 «Про затвердження нормативних документів щодо застосування телемедицини у сфері охорони здоров'я» [11], з метою організації надання пацієнтам медичних послуг з консультування, діагностики, лікування із використанням засобів дистанційного зв'язку у вигляді обміну інформацією в електронній формі, у тому числі шляхом використання телемедицини із застосуванням відеозв'язку в одному з популярних месенджерів (Viber, Skype).

В процесі активного реформування первинної (медико-санітарної), вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) ланки системи охорони здоров'я найсучаснішим інноваційним робочим інструментом як для

фахівців первинної ланки, так і для вузькопрофільних спеціалістів є дистанційне консультування, впровадження якого у клінічну діяльність дозволяє суттєво розширити можливості з надання медичної допомоги і лікувати пацієнтів всюди, де є до Інтернет.

Особливої актуальності набуло впровадження телемедицини та онлайн-консультування під час пандемії коронавірусу регламентованого наказом МОЗ України від 23.03.2020 р. №698 «Тимчасові заходи у закладах охорони здоров'я з метою забезпечення їх готовності для надання медичної допомоги хворим на гостру респіраторну хворобу COVID-19, спричинену коронавірусом SARS-CoV-2» [12]. Наказ перш за все був спрямований на запобігання поширенню COVID-19, одним із інструментів щодо виконання вимог наказу МОЗ була і телемедицина.

У березні 2020 року активно почала працювати безкоштовна для пацієнтів телемедична платформа «лікар-пацієнт» Telemed24 [14]. Пацієнт може через мобільний додаток Medcard24 записатися на онлайн-консультацію з лікарем, що відбувається у форматі телефонного або відеозв'язку. Платформа для онлайн-консультування пацієнтів Telemed24 передає дані до Електронної системи охорони здоров'я України (eHealth).

Телемедична платформа Telemed24 дозволяє:

- записати пацієнта на онлайн-консультацію (навіть на телефонний дзвінок) до лікаря на конкретний час;
- провести відео-чат, призначити лікування, виписати електронний рецепт, направити на діагностику, налаштувати календар спостереження за об'єктивними та суб'єктивними показниками здоров'я, а також зафіксувати в електронній медичній

картці та передати епізод в eHealth;
 дистанційно заключити декларацію з пацієнтом, якому необхідна медична допомога [15].

Щоб мінімізувати особистий контакт медиків та пацієнтів із симптомами ГРВІ та COVID-19, компанія Medstar Solutions запустила соціальну ініціативу «Збережи лікаря - обирай онлайн». У рамках проекту закликають медиків виділяти дистанційному консультуванню пацієнтів через платформу Telemed24 кілька годин на день. Після верифікації пацієнта в eHealth, медичний працівник гарантовано отримує оплату на основі щомісячного звіту до НСЗУ Національна служба здоров'я України.

В основі телемедицини лежать цифрові технології, які трансформують традиційний візит пацієнта до лікарні у виклик лікаря на дім, тільки без його особистої присутності. Ідея віртуального відвідування існує вже кілька років, проте в Україні ринок таких послуг почав зароджуватися не так давно, а сплеск популярності розпочався під час карантину COVID-19, і зараз тільки набирає обертів.

Платформа для проведення та реєстрації результатів онлайн-приймів

Telemed24 не вимагає великих накладних витрат, до того ж легко інтегрується з медичною інформаційною системою та забезпечує захист каналів комунікації.

Як впровадження онлайн-консультації змінить правила гри для лікарів та медичних закладів? Ми з'ясували 7 основних переваг телемедицини для лікарів і пацієнтів.

Відсутність фізичної можливості відвідати клініку, брак часу, велика відстань, погані погодні умови та нічний

Таблиця

Переваги та негативні моменти онлайн-консультування

№ пп	Позитивні аспекти застосування онлайн-консультацій	Негатив
1.	Заощадження часу пацієнта на відвідування клініки. Вирішення питання браку часу, великої відстані, поганих погодних умов та нічний час доби, які можуть стати критичними факторами і передумовою для застосування конче необхідної повноцінної онлайн-консультації.	Немає
2.	Заощадження грошових коштів на оплату транспортних послуг для переміщення до клініки.	Немає
3.	За відсутності можливості у хворого (постраждалого) прибути до закладу охорони здоров'я. Не транспортабельність хворого (постраждалого), відсутність можливості його евакуації, вирішення проблеми відвідування клініки.	Немає
4.	Простота в організації консультації (не потрібно шукати няню на час візиту в клініку або відпрошуватися з роботи) без відвідування клініки по відеозв'язку в одному з популярних месенджерів (Viber, Skype).	Пацієнти старшого віку не всі володіють цими технологіями
5.	Розширює доступ до медичної допомоги і охоплює більшу кількість пацієнтів.	Немає
6.	Створюється можливість обмежити переміщення в період несприятливої епідеміологічної ситуації (коронавірусне захворювання (Covid-19), грип, ОРВІ, кір і інше).	Немає
7.	Своєчасне звернення за медичною допомогою та з профілактичною метою до лікарів – фахівців забезпечує збереження здоров'я та життя пацієнтів.	Немає
8.	Створюються передумови для своєчасного отримання всієї необхідної інформації про подальші дії в процесі лікування пацієнтів.	Немає
9.	За рахунок проведення онлайн-консультацій досвідченими лікарями створені передумови для можливості цілодобовому режимі отримати доступну, якісну та своєчасну консультацію лікаря – фахівця.	Немає
10.	Безпека медичного персоналу від можливого зараження інфекційними хворобами	Немає
11.	Новий рівень взаємодії з пацієнтами за допомогою дистанційного моніторингу	Немає
12.	Значно поліпшує координацію лікувально-профілактичної діяльності закладу охорони здоров'я, за рахунок консультацій провідними медичними фахівцями забезпечує покращення показників роботи первинної медико-санітарної допомоги та підвищує ефективність клінічної діяльності.	Немає
13.	Підвищує лояльність пацієнтів до медичного персоналу.	Немає
14.	Запис на онлайн-консультацію лікаря в цілодобовому режимі за контактним номером колл-центру.	Немає
15.	Консультацією в онлайн-режимі можуть отримати тільки ті пацієнти, хто стоїть на обліку в означеному закладі охорони здоров'я.	Можливо тільки при наявності матеріалів досліджень

час доби можуть стати критичними факторами і передумовою для застосування конче необхідної повноцінної онлайн-консультації.

Досвід впровадження цієї інноваційної медичної технології свідчить про те, що це перш за все можливість, заощаджуючи час на відвідування клініки, в цілодобовому режимі отримати доступну, якісну та своєчасну консультацію лікаря - фахівця без відвідування клініки по відеозв'язку в одному з популярних месенджерів (Viber, Skype).

Водночас впровадження інноваційної технології суттєво поліпшує показники стану здоров'я прикріпленого до закладу охорони здоров'я контингенту, надання медичної допомоги та прогнозу після адекватного лікування, значно скорочує терміни видужання та реабілітації пацієнтів.

В умовах сьогодення – економічної і політичної кризи виникає питання, а чи потрібне впровадження цієї інноваційної технології в практичну діяльність закладів охорони здоров'я?

Для дослідження загальної картини та наглядності у вивченні переваг та негативних моментів, на думку авторів доцільно проаналізувати їх у табличному варіанті, яка вочевидь покаже позитивні та негативні засади та перспективність розвитку онлайн-консультаційної діяльності лікарів та продиктує відповіді на поставлене питання (Таблиця).

В процесі дослідження позитивних та негативних моментів в організації онлан-консультування переваги мають суттєву значимість у цьому процесі, але поряд з цим є негативні моменти такі як володіння пацієнтами літнього віку прийомами застосування відеозв'язку в одному з популярних месенджерів (Viber, Skype), у цьому випадку на допомогу може прийти мобільний телефон чи телефон АТС.

Іншим негативним моментом є те,

що за консультацією в онлайн-режимі можуть звернутись тільки ті пацієнти, хто стоїть на обліку в означеному закладі охорони здоров'я. Однак, на думку авторів, за необхідності вирішення питання за невідкладними показами, за наявності матеріалів інструментальних та лабораторних досліджень, лікар з медицини невідкладних станів спроможний прийняти рішення про надання медичної допомоги в онлайн-режимі.

Таким чином, весь негатив нівелюється, а якщо розглянути найбільш важливі з переваг, то стає зрозумілим, що інших шляхів щодо вирішення проблем медичного консультування не може бути, або застосування їх не дасть кращих результатів, чим пропонують автори.

Так безпека медичного персоналу від можливого зараження інфекційними хворобами, спроможна мінімізувати контакт з потенційно зараженими пацієнтами можливо виключно шляхом проведення дистанційних консультацій в форматі «лікар-пацієнт».

У разі виникнення перших симптомів захворювання пацієнту не потрібно буде відразу йти до амбулаторії на прийом до сімейного лікаря, поширюючи віруси по дорозі та в лікувальному закладі. Це особливо актуально в період пандемії COVID-19, адже сьогодні надважливо обмежити відвідування лікарень всіма пацієнтами з ознаками ГРВІ, грипу, COVID-19, з хронічними захворюваннями та людьми у віці понад 60 років для запобігання ризику зараження.

Наукові дані доводять, що 80% інфікованих досить легко переносять хворобу і лише 5% потребують госпіталізації. Тому вони повинні перебувати вдома і використовувати дистанційну комунікацію з сімейними лікарями та вузькими спеціалістами.

Водночас, онлайн-консультування

покликане розширити доступ до медичної допомоги для пацієнтів, що не бажають або за станом здоров'я не можуть залишати власні помешкання. Крім того, такий спосіб комунікації можна використовувати з пацієнтами сільської місцевості, які мешкають у віддалених населених пунктах та мають достатньо обмежений доступ до медичної допомоги [3, 13].

І тут необхідно проаналізувати позитиви для пацієнта. Що ж пацієнту дозволяє онлайн-консультація лікаря?

За умови відсутності можливості огляду пацієнта - отримати своєчасну, доступну фахову консультацію лікаря;

Враховуючи недостатньо ефективні попередньо призначені тактику та методи лікування, дієту та режим - дозволяє їх відкорегувати;

Отримати допомогу в розшифровці аналізів;

Надати лікуючому лікарю інформацію про поточну вагу, пульс, артеріальний тиск та інші показники стану пацієнта;

Мати можливість за допомогою фахівців спостерігати за динамікою змін у стані свого здоров'я;

Навчитись простим маніпуляціям, які кожен пацієнт може виконати самостійно вдома [1, 16].

Звертаємо увагу на те, що первинний огляд і діагностика на відстані не проводяться!

А тепер, доцільно зупинитись на основних критеріях визначення необхідності онлайн-консультації:

- корекція лікування після здобуття результатів призначених аналізів;
- якщо курс процедур або прийому препарату завершений;
- спостерігається незначна зміна симптомів захворювання;
- з'явилася небажана реакція після прийому медикаментів;

- змінилися умови (наприклад, відрядження);
- отримані результати призначених аналізів;
- виникла потреба у проведенні додаткових аналізів.

Лікар може припинити онлайн-консультування, якщо розуміє, що для подальшого встановлення діагнозу необхідне консультування лише в умовах клініки Державної наукової установи «Центр інноваційних медичних технологій Національної академії наук України» або іншого закладу охорони здоров'я, залежно від діагнозу, прогнозу та тактики лікування означеного захворювання.

Лікар повинен проінформувати про це пацієнта[1].

Сам порядок онлайн-консультації в Україні – це досить нове явище, яке вже отримало велику популярність. Онлайн-консультація лікаря відбувається в такому порядку:

1. До онлайн-консультації допускають лише тих пацієнтів, які вже були на огляді у фахівця в клініці.
2. Клієнт звертається в кол-центр з побажаннями по послугі (у тому числі, описує, що хотів би обговорити з лікарем).
3. Оператор приймає рішення про доцільність такої консультації (при необхідності, уточнює у самого фахівця).
4. Оператор кол-центру інформує пацієнта, що послуга здійснюється на платній основі, і з'ясовує, за допомогою якого сервісу зручно буде здійснити онлайн-консультування, з яким лікарем і в який час.
5. Оператор інформує пацієнта про спосіб оплати послуги, з'ясовує адресу електронної пошти, на яку можна відправити документи, а саме: інформовану добровільну зго-

ду пацієнта на обробку персональних даних, заключні висновки інших діагностичних досліджень, результати лабораторних аналізів. При наявності епікризу за результатами стаціонарного лікування та заключні висновки консультувань фахівцями і амбулаторного обстеження та лікування.

6. Клієнт заздалегідь оплачує послугу на розрахунковий рахунок клініки і відправляє підтвердження про оплату на електронну пошту установи або в Viber.

Перед майбутньою консультацією клієнтом прикладаються результати діагностичних досліджень, лабораторних аналізів.

7. Оператор передає лікарю для попереднього ознайомлення результати дообстежень або аналізів пацієнта.
8. У час, що договорив, лікар проводить консультування, починаючи з інформування пацієнта про документи, які він отримав на пошту. В разі запису онлайн-консультування, лікар попереджає пацієнта, що ведеться запис. Якщо пацієнт погоджується, лікар консультує [1, 5, 16].

Досвід впровадження онлайн-консультування свідчить про те, що потужний потенціал досвідчених лікарів багатопрофільних лікарень інтенсивного лікування спроможний надати в режимі спілкування по відеозв'язку в одному із популярних месенджерів (Viber, Skype), термінові, на рівні світових та Євро-стандартів, цілодобово онлайн-консультації для всіх, хто потребує екстреної (невідкладної) медичної допомоги безкоштовно та за мінімальну оплату за наступними спеціальностями: медицина невідкладних станів, кардіологія, пульмонологія, гастроентерологія, алергологія, ендокринологія, гінекологія, хірургія, травматологія та ортопедія тощо.

У випадку самостійного звернення

пацієнта до лікаря за допомогою відеозв'язку, телефонного зв'язку (мобільний, стаціонарний) або мережі Інтернет (електронна пошта, web-сторінки тощо) чи здійснення заходів спостереження за станом здоров'я пацієнта у процесі надання цьому пацієнту медичної допомоги його лікуючим лікарем може бути використане домашнє онлайн-консультування. При цьому пацієнт у довільній формі може передати лікарю дані щодо стану здоров'я, отримані за допомогою телеметрії, за згоди надати доступ до інформації про стан свого здоров'я, збереженої на електронних носіях, а також іншу інформацію. Безперечно, що ці дані можуть бути застарілими і не відповідати істині. Головною вимогою в процесі онлайн-консультування пацієнта є забезпечення конфіденційності, цілісності медичної інформації та дотримання вимог етики та деонтології.

Зрозуміло, що створення необхідного для цієї роботи кол-центру потребує грошових коштів, які в найближчій перспективі окупляться. В якості альтернативи на виконання статей 5 і 10 Закону України «Про екстрену медичну допомогу» [8] пропонуємо створення в закладах охорони здоров'я замість приймальних відділень – відділень екстреної (невідкладної) медичної допомоги, (за неможливості – аналогічних кімнат), з організацією цілодобового чергування лікарів та середнього медичного персоналу - фахівців з невідкладної медичної допомоги. Подібний захід забезпечить онлайн-консультування пацієнтів у цілодобовому режимі з питань екстреної (невідкладної) медичної допомоги, а при необхідності забезпечить залучення необхідних досвідчених фахівців за напрямками діяльності.

Висновки.

1. Досвід використання онлайн-консультування свідчить про те, що безперечним є той факт, що онлайн консультування досвідченими лікарями

є інноваційною технологією, яка спроможна забезпечити поліпшення показників стану здоров'я, захворюваності, інвалідизації та смертності населення нашої країни.

2. Створення необхідного для цієї роботи кол-центру потребує грошових коштів, які в найближчій перспективі окупляться.
3. Як альтернативний варіант авторами пропонується на виконання ст. 5 і 10 Закону України «Про екстрену медичну допомогу» створення в закладах охорони здоров'я замість приймальних відділень – відділень екстреної (невідкладної) медичної допомоги, (за неможливості – аналогічних кімнат), з організацією цілодобового чергування лікарів та середнього медичного персоналу - фахівців з невідкладної медичної допомоги.
4. Означений захід забезпечить онлайн-консультування пацієнтів у цілодобовому режимі з питань екстреної (невідкладної) медичної допомоги, а при необхідності забезпечить залучення необхідних досвідчених фахівців за напрямками діяльності.

Література

1. Владзимирский А.В. Клиническое телеконсультирование / А.В. Владзимирский. – Донецк : ООО «Норд», 2005. – 107 с.
2. Владзимирський А.В. Перше застосування телемедицини в Україні: Мар'ян Франке та Вітольд Ліпінські / А.В. Владзимирський, О.М. Стадник, М. Карлінська // Український журнал телемедицини та медичної телематики. - 2012. - Т. 10, №1. - С. 18-26.
3. Вороненко Ю.В. Методичні рекомендації з діагностики та лікування деяких захворювань при наданні телемедичних послуг (для лікарів загальної практики – сімейної медицини) / Ю.В. Вороненко, Т.М. Орабіна, Р.І. Моїсеєнко, О.І. Літус, Ю.А. Бісюк, В.І. Літус, М.М. Долженко [та ін.]. – Київ : НМАПО імені П.Л. Шупика, 2019. - 104 с.
4. Дубчак Л.О. Телемедицина: сучасний стан та перспективи розвитку / Л. О. Дубчак / Системи обробки інформації. - 2017. - Вип. 1. - С. 144-146.
5. Момоток Л.О., Юшина Л.В., Рожнова О.В. Основи медичної інформатики / Л.О. Момоток, Л.В. Юшина, О.В. Рожнова. - К. : Медицина, 2008. - С. 191-192, 199-200.
6. Закон України «Основи законодавства України про охорону здоров'я» від 19.11.1992 р. № 2801-XII із змінами та доповненнями.
7. Закон України «Основні засади розвитку інформаційного суспільства в Україні на 2007-2015 роки» від 09.01 2007 р. № 537-V.
8. Закон України «Про екстрену медичну допомогу» від 05.07.2012 р. № 5081.
9. Закон України «Про підвищення доступності та якості медичного обслуговування у сільській місцевості» від 14.11. 2017 р. № 2206-VIII (Відомості Верховної Ради, 2018, № 5. – С. 32).
10. Наказ МОЗ України від 25.05.2007 № 269 «Про утворення Державного клінічного науково-практичного центру телемедицини МОЗ України».
11. Наказ МОЗ України від 19.10.2015 № 681 «Про затвердження нормативних документів щодо застосування телемедицини у сфері охорони здоров'я» затверджений Міністерством юстиції України від 09.11.2015 р. за № 1400/27845.
12. Наказ МОЗ України від 23.03. 2020 р.у № 698 «Про затвердження Тимчасових заходів у закладах охорони здоров'я з метою забезпечення їх готовності для надання медичної допомоги хворим на гостру респіраторну хворобу COVID-19, спричинену коронавірусом SARS-CoV-2»
13. Наказ МОЗ України № 722 від 28. 03. 2020 р. Організація надання медичної допомоги хворим на коронавірусну хворобу (COVID-19) // Збірник нормативно-директивних документів з охорони здоров'я. - 2020. - № 6. - С. 87-89.
14. Телемедична платформа «лікар-пацієнт» Telemed24 / <https://telemed24.ua/doctors>
15. Телемедицина в Україні: які телемедичні сервіси сьогодні доступні українцям / <https://telemed24.ua/articles/telemedecina-v-ukraini>
16. Franke M., Lipicki W. Zmiany elektrokardjograficzne w chorobach zakaźnych // Polska Gazeta Lekarska - 1936. - Vol. 15, №9. – P. 1-11.

References

1. Vladimirsky A.V. Klinicheskoye telekonsul'tirovaniye. Donetsk : OOO "Nord", 2005: 107 [In Russian].
2. Vladymirsky AV., Stadnyk O.M., Karlinska M. Pershe zastosuvannya telemedytsyny v Ukraini: Mar'yan Franke ta VitoIN^od Lipin^oski // Ukrayins^okyi zhurnal telemedytsyny ta medychnoyi telematyky. 2012; 10 (1): 18-26 [In Ukrainian].
3. Voronenko Y.V., Orabina T.M., Moiseyenko R.I., Litus O.I., Bisyuk Yu.A., Litus V.I., Dolzhenko M.M. [et al.] Metodychni rekomendatsiyi z diahnozyky ta likuvannya deyakyykh zakhvoryuvan^o pry nadanni telemedychnyykh posluh (dlya likariv zahal^onoyi praktyky – simeynoyi medytsyny). – Kyiv : NMAPO imeni P.L. Shupyka, 2019: 104 [In Ukrainian].
4. Dubchak L.O. Telemedytsyna: suchasnyy stan ta perspektyvy rozvytku. Systemy obrobky informatsiyi. 2017; 1: 144-146 [In Ukrainian].
5. Momotok L.O., Yushina L.V., Rozhnova O.V. Osnovy medychnoyi informatyky. K. : Medytsyna, 2008: 191-192,199-200 [In Ukrainian].
6. Zakon Ukrainy «Osnovy zakonodavstva Ukrainy pro okhoronu zdoroveya» vid 19.11.1992 N 2801-XII iz zminamy ta dopovnennyamy [In Ukrainian].
7. Zakon Ukrainy «Osnovni zasady rozvytku informatsiyoho suspil^ostva v Ukraini na 2007 - 2015 roky» vid 09.01 2007 N 537-V [In Ukrainian].
8. Zakon Ukrainy «Pro ekstrenu medychnu dopomohu» vid 05.07.2012 N5081 [In Ukrainian].
9. Zakon Ukrainy «Pro pidvyshchennya dostupnosti ta yakosti medychnoho obsluhovuvannya u sil^os^okiy mistsevosti» vid 14.11. 2017. N 2206-VIII (Vidomosti Verkhovnoyi Rady, 2018; 5: 32) [In Ukrainian].
10. Nakaz MOZ Ukrainy vid 25.05.2007 N 269 «Pro utvorennya Derzhavnoho klinichnoho naukovo-praktychnoho tsentru telemedytsyny MOZ Ukrainy». [In Ukrainian].
11. Nakaz MOZ Ukrainy vid 19.10.2015 N 681 «Pro zatverdzhennya normatyvnykh dokumentiv shchodo zastosuvannya telemedytsyny u sferi okhorony zdorov'ya» zatverdzenyy Ministerstvom yustytsiyi Ukrainy vid 09.11.2015 N 1400/27845 [In Ukrainian].
12. Nakaz MOZ Ukrainy vid 23.03. 2020 N698 «Pro zatverdzhennya Tymchasovykh zakhodiv u zakladakh okhorony zdoroveya z metoyu zabezpechennya yikh hotovnosti dlya nadannya medychnoyi dopomohy khvorym na hostru respiratornu khvorobu COVID-19, sprychynenu koronavirusom SARS-CoV-2» [In Ukrainian].
13. Nakaz MOZ Ukrainy № 722 vid 28. 03. 2020 r. Orhanizatsiya nadannya medychnoyi dopomohy khvorym na koronavirusnu khvorobu (COVID-19). Zbirnyk normatyvno-dyrektyvnykh dokumentiv z okhorony zdorov'ya 2020; 6: 87-89 [In Ukrainian].
14. Telemedychna platforma "likar—patsiyent" Telemed24. <https://telemed24.ua/doctors> [In Ukrainian].
15. Telemedytsyna v Ukraini: yaki telemedychni servisy s^oohodni dostupni ukrayintsyam. <https://telemed24.ua/articles/telemedecina-v-ukraini> [In Ukrainian].
16. Franke M, Lipiciski W. Zmiany elektrokardjograficzne w chorobach zaka^onych. Polska Gazeta Lekarska. 1936; 15(9): 1-11 [In Polish].

*Вперше надійшла до редакції 05.01.2023р.
Рекомендована до друку на засіданні
редакційної колегії після рецензування*

УДК 616.33-002.2-006-071

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.7617670>

СЛУЧАЙ ВЫЯВЛЕНИЯ РАКА ЖЕЛУДКА В РАННЕЙ СТАДИИ ПРИ КОМПЛЕКСНОМ ОБСЛЕДОВАНИИ ТОЛЬКО ЗА СЧЁТ ПРОВЕДЕНИЯ ПЛАНОВОГО ТЕСТИРОВАНИЯ СЛИЗИСТОЙ ЖЕЛУДКА

Авраменко А.А.

*Международный классический университет имени Пилипа Орлика, г. Николаев,
aaahelic@gmail.com*

ВИПАДОК ВІЯВЛЕННЯ РАКУ ШЛУНКА В РАННІЙ СТАДІЇ ПРИ КОМПЛЕКСНОМУ ОБСТЕЖЕННІ ТІЛЬКИ ЗА РАХУНОК ПРОВЕДЕННЯ ПЛАНОВОГО ТЕСТУВАННЯ СЛИЗОВОЇ ШЛУНКА

Авраменко А.О.

*Міжнародний класичний університет імені Пилипа Орлика, м. Миколаїв,
aaahelic@gmail.com*

A CASE OF DETECTION OF GASTRIC CANCER IN THE EARLY STAGE DURING A COMPREHENSIVE EXAMINATION ONLY THROUGH ROUTINE TESTING OF THE GASTRIC MUCOSA

Avramenko A.A.

*International Classical University named after Pylyp Orlik, Nikolaev,
aaahelic@gmail.com*

106

Summary/Резюме

It was analyzed and given a pathogenetic justification for the case of detection of gastric cancer at an early stage of development during a comprehensive examination of a patient with chronic non-atrophic gastritis. It was found that the patient had been subjected to 3 years of psycho-emotional stress associated with a tragedy in the family, and during a comprehensive examination, cancer was detected only during routine testing of the gastric mucosa, which was provided for by order of the Ministry of Health of Ukraine No. 271, but was removed as a mandatory procedure from later orders No. 600 and No. 613.

Key words: *chronic non-atrophic gastritis, early stage of gastric cancer, prolonged psycho-emotional stress.*

Было проанализировано и дано патогенетическое обоснование случаю выявления рака желудка в ранней стадии развития при комплексном обследовании пациента с хроническим неатрофическим гастритом. Было выяснено, что пациент подвергался 3 года психоэмоциональному стрессу, связанного с трагедией в семье, а при проведении комплексного обследования рак был выявлен только при плановом тестировании слизистой желудка, которое было предусмотрено приказом МЗ Украины № 271, однако было убрано как обязательная процедура из бо-

лее поздних приказов № 600 и № 613.

Ключевые слова: *хронический неатрофический гастрит, ранняя стадия рака желудка, длительный психоэмоциональный стресс.*

Було проаналізовано та дано патогенетичне обґрунтування випадку виявлення раку шлунка на ранній стадії розвитку при комплексному обстеженні пацієнта з хронічним неатрофічним гастритом. Було з'ясовано, що пацієнт піддавався 3 рокам психоемоційному стресу, пов'язаному з трагедією в сім'ї, а при проведенні комплексного обстеження рак був виявлений тільки при плановому тестуванні слизової шлунка, яке було передбачено наказом МОЗ України № 271, однак було прибрано як обов'язкову процедуру з пізніших наказів № 600 та № 613.

Ключові слова: *хронічний неатрофічний гастрит, рання стадія раку шлунка, тривалий психоемоційний стрес.*

Введение

Онконастороженность должна быть неотъемлемой частью работы врача. Однако рак может развиваться исподволь, что часто приводит к выявлению данной патологии уже в поздней запущенной стадии, поэтому диагностика рака желудка в ранней стадии является фактором, повышающим шанс для выживания пациента после операции [1, 2, 3, 4]. В своё время была предложена система OLGA, которая предлагала тестировать слизистую желудка по топографическим зонам с целью раннего выявления передракового состояния — хронического атрофического гастрита [5,6], однако данная система не получила широкого применения, что, с точки зрения автора статьи, является ошибкой, как и отказ от проведения пациентам рН-метрии желудочного сока. Примером этому служит случай выявления аденокарциномы тела желудка в ранней стадии её развития при плановом тестировании слизистой желудка во время комплексного обследования.

Цель исследования

Изучить случай выявления рака желудка в ранней стадии при комплексном обследовании только за счёт проведения планового тестирования слизистой желудка и дать ему патофизиоло-

гическое объяснение.

Материалы и методы исследования

Были проанализированы данные анамнеза и комплексного обследования пациента с хроническим неатрофическим гастритом в возрасте 53 года при его первичном обращении к врачу-гастроэнтерологу.

Обследование проводилось на базе Центра прогрессивной медицины и реабилитации «Реа+Мед» (г. Николаев). Комплексное обследование включало пошаговую рН-метрию, эзофагогастроуденоскопию, двойное тестирование на хеликобактерную инфекцию (уреазный тест и микроскопирование окрашенных мазков-отпечатков) с использованием биоптатов слизистой из 4-х топографических зон желудка (из средней трети антрального отдела желудка и средней трети тела желудка по большой и малой кривизне); гистологические исследования слизистой желудка, материал для которых брался из тех же зон по общепринятой методике с учётом последних классификаций [6,7].

Последовательность обследования: после сбора анамнеза пациенту проводилась рН-метрия, а после — ЭГДС с забором биопсийного материала для проведения тестирования на НР и гистологических исследований. Исследование проводилось утром, нато-

шак, через 12-14 часов после последнего приёма пищи.

УЗИ- диагностика была проведена через 3 дня после комплексного эндоскопического обследования. Также дополнительно была проведена рентгеноскопия желудка, а из анализов: общий анализ крови и определение уровня онкомаркеров.

Результаты исследований и их обсуждение

При сборе анамнеза было выяснено, что пациент подвергался длительному (в течение 3-х лет) психоэмоциональному стрессу, связанного с трагедией в семье (внук родился с болезнью Дауна). В течение последнего года он начал постепенно терять вес, а последние 3 месяца стал отмечать быструю утомляемость.

При проведении рН-метрии были получены следующие данные:

рН — метрия (по методике Чернобрового В.Н.)

Ф.И.О.: Савченко В.Н., 53 лет.

Рост: 175 см; введено: 20 см

1. 4.47 4.81 11. 4.53 4.60
2. 4.40 4.80 12. 4.60 4.80
3. 4.41 4.50 13. 4.61 4.53
4. 4.48 4.50 14. 4.62 4.53
5. 4.50 4.54 15. 4.60 4.53
6. 4.60 4.80 16. 4.61 4.54

7. 4.54 4.81 17. 4.60 4.54
 8. 4.50 4.80 18. 4.81 4.80
 9. 4.43 4.60 19. 4.84 4.80
 10. 4.53 4.61 20. 4.80 4.38
 5. — —
 4. — -
 3. — -
 2. — -
 1. 20 20
 0. — -
- Всего: 20 20

Диагноз: Базальная гипоацидность выраженная тотальная (органическая)

25.10.18 г.

При проведении эзофагогастродуоденоскопии № 160 от 25.10.18 г. был выставлен диагноз: «Эритематозная гастродуоденопатия. Косвенные признаки панкреатии».

При проведении гистологических исследований слизистой желудка по топографическим зонам были получены следующие результаты:

Биопсия № 1657 от 25.10.18 г.

1) антральный отдел желудка, средняя треть, большая и малая кривизна

№ 1037: хронический активный гастрит (++) с дисплазией эпителия желёз (+);

2) тело желудка, средняя треть, большая кривизна № 1038: хронический активный гастрит (++) с выраженной кишечной метаплазией эпителия по толстокишечному типу (+++) и дисплазией эпителия желёз (++);

3) тело желудка, средняя треть, малая

Таблица 1

Данные по выявлению и степени обсеменения слизистой желудка хеликобактерной инфекцией (НР) по топографическим зонам желудка

Антральный отдел желудка				Тело желудка			
Большая кривизна		Малая кривизна		Большая кривизна		Малая кривизна	
Мик-роск. тест	Уреазный тест	Мик-роск. тест	Уреазный тест	Мик-роск. тест	Уреазный тест	Мик-роск. тест	Уреазный тест
(—)	24 ч (—)	(—)	24 ч (—)	(+++)	24 ч	(++++)	24 ч
				Активные формы, митоз, внутриклеточное «депо»		активные формы, митоз, внутриклеточное «депо»	

кривизна № 1039: аденокарцинома.

Данные по выявлению и степени обсеменения слизистой желудка хеликобактерной инфекцией (НР) по топографическим зонам желудка представлены в таблице 1.

При проведении УЗИ органов брюшной полости были получены следующие данные:

УЗИ ОБП (с пищевой нагрузкой) от 28.10.2018г.: Гепатомегалия. ДЖВП по гипотонически-гипокинетическому типу. Полипоз жёлчного пузыря. Хронический холецистит, панкреатопатия. Солевой диатез. Паренхиматозные кисты почек: справа тип I, слева тип II по Босниак.

Данные дополнительных анализов крови представлены в таблицах 2,3

При проведении дополнительных рентгенологических исследований желудка были получены следующие данные:

Рентгеноскопия желудка № 1017 от 01.11.18г.: Хронический гастрит.

Пациент был направлен в отделение брюшной хирургии Николаевского областного онкологического диспансера, где ему 27.11.2018года была проведена операция: субтотальная резекция желудка по Б II.

Данные результаты объяснимы с

точки зрения влияния длительного психоэмоционального стресса на развитие этиологического фактора хронического неатрофического гастрита — НР-инфекции. При длительном психоэмоциональном стрессе ослабевают два сдерживающих развитие НР-инфекции фактора: снижается уровень кислотности желудочного сока и слабеет иммунитет, что позволяет хеликобактерной инфекции активно размножаться и заселять слизистую тела желудка, перемещаясь туда из очага первичной локализации — слизистой антрального отдела желудка [9]. При длительном снижении кислотности НР проникает внутрь париетальной клетки, где формирует внутриклеточное «депо» естественным путём [10, 16]. Данное «депо» бактерий при высокой концентрации — (+++) негативно влияет на генетический код париетальной клетки, что, с нашей точки зрения, послужило формированию предраковых изменений в слизистой оболочке тела желудка в виде выраженной метаплазии по кишечному типу и дисплазии эпителия желёз по большой кривизне, а по малой кривизне, где концентрация бактерий в «депо» еще выше — (++++) , стало причиной развития аденокарциномы, что было выявлено только при проведении гистологического исследования по системе OLGO, в то время как другие исследования (эзофагогастроду-

оденоскопия, рентгеноскопия, общий анализ крови, онкомаркеры) не выявили данную патологию [11].

Надо учесть тот факт, что сейчас во время проведения длительных военных действий в Украине все население страны подвержено длительному психоэмо-

Общий анализ крови (от 01.11.18г.)

Показатель	Результат	Единица измерения	Референтные пределы
WBC — лейкоциты	6,4	$\times 10^9 / \text{л}$	муж. 4,0 — 9,0
HGB — гемоглобин	140	г/л	муж. 140 — 170
СОЭ — скорость оседания эритроцитов	10	мм/ч	муж. 1 — 10

Таблица 2

Онкомаркёры (от 01.11.18г.)

Показатель	Результат	Единица измерения	Референтные пределы
Онкомаркёры поджелудочной железы, жёлчного пузыря (СА 19-9)	2,93	Од/мл	0 - 39
СА — 72-4 (онкомаркер желудка)	4,87	Е/мл	0 - 6,9

Таблица 3

циональному стрессу, что крайне негативно скажется на состоянии желудочно-кишечного тракта и, в первую очередь, на состоянии желудка. В этих условиях необходимо проводить более тщательное обследование, которое было предусмотрено приказом № 271 МОЗ Украины и включало обязательное проведение рН-метрии (измерение кислотности желудочного сока), эзофагогастродуоденоскопии, тестирование на НР-инфекцию и проведение гистологических исследований слизистой желудка. Однако поздние приказы № 600 и № 613 исключили обязательное исследование кислотности, а гистологические исследования проводятся только при наличии уже видимой патологии — язвы желудка, опухолях [12,13,14].

В условиях войны такая позиция ассоциации гастроэнтерологов Украины, которая инициировала создание и внедрение последних протоколов ведения пациентов с патологией желудочно-кишечного тракта, может сыграть «злую» шутку с врачами и их пациентами, так как при отсутствии контроля за уровнем кислотности желудочного сока и состояния слизистой желудка, врачам предлагают всех лечить по одному шаблону, который в схеме лечения включает обязательное применение ингибиторов протонной помпы, которые сами способствуют образованию внутриклеточных «депо» НР-инфекции, и, соответственно, повышают риск возникновения рака желудка [11, 15].

Выводы

В условиях массового длительного психоэмоционального стресса, которыми для жителей Украины являются военные действия, при обследовании пациентов с гастропатологией необходимо проводить комплексное обследование, которое включает рН-метрию желудочного сока, эзофагогастродуоденоскопию, тестирование слизистой же-

лудка на НР-инфекцию по топографическим зонам, а также гистологические исследования слизистой желудка по системе OLG0, что позволит выявлять рак желудка на ранней стадии.

Литература

1. Принципы онконастороженности и ранней диагностики злокачественных новообразований у населения Казахстана (методические рекомендации) / Байпеисов Д.М., Жылкайдарова А.Ж., Сейтказина Г.Д. и др. — Алматы, — 2012. — 35 с.
2. Шут С.А. Бессимптомное течение рака желудка /С.А. Шут, Э.Н. Платошкин, А. Ю. Дорогокупец // Проблемы здоровья и экологии. — 2019. — Т.59, №1. — С.100-103.
3. Руководство по ранней диагностике рака. — Женева: Всемирная организация здравоохранения, 2018. — 38 с.
4. Рак желудка: профилактика, диагностика и лечение на современном этапе / Бондарь Г.В., Думанский Ю.В., Попович А.Ю. и др. // Онкология. — 2006. — Т.8, № 2. — С.171 — 175.
5. Диагностика, распространённость и факторы риска атрофического гастрита. / Цуканов В., Васютин А., Тонких Ю. и др. // Врач. — 2018. — № 29 (10). — С. 8 — 11.
6. Ткач С.М. Функциональная диспепсия и хронический гастрит: сходство и различия / С.М. Ткач // Гастроэнтерология. — 2014. — № 3 (53). — С. 103 — 108.
7. Авраменко А. А. Достоверность стул-теста при тестировании больных хроническим хеликобактериозом при наличии активных и неактивных форм хеликобактерной инфекции на слизистой оболочке желудка / А. А. Авраменко // Сучасна гастроентерологія. — 2014. — № 3 (77). — С. 22 — 26.
8. Ендоскопія травного каналу. Норма, патологія, сучасні класифікації / Кімакович В.Й., Нікішаєв В.І., Тумак І.М. та інш. — Львів: Медицина Світу. — 2008. — 208 с.
9. Авраменко А. А. Язвенная болезнь (очерки клинической патофизиологии) / А.А. Авраменко, А.И. Гоженко, В.С. Гойдык. — Одесса: ООО «РА «АРТ-В». — 2008. — 304 с.
10. Шухтина И.Н. К вопросу о естественных причинах формирования внутриклеточного «депо» хеликобактерной инфекции у больных хроническим гастритом типа В / И.Н. Шухтина, А.И. Гоженко, А.А. Аврамен-

- ко // Актуальные проблемы транспортной медицины. — 2010. — № 2 (20). — С. 119 — 122.
11. Авраменко А.А. Частота выявления предраковых изменений слизистой желудка у больных хроническим хеликобактериозом с внутриклеточным «депо» хеликобактерной инфекции / А.А. Авраменко, И.Н. Шухтина // Загальна патологія та патологічна фізіологія. — 2012. — Т.7, № 2. — С.109 — 113.
 12. Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 271 від 13.06.2005р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Гастроентерологія» // https://zakononline.com.ua/documents/show/72209__535629
 13. Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 600 від 19.02.2012р. «Уніфікований клінічний протокол первинної медичної допомоги «Диспепсія» // <http://www.moz.gov.ua>
 14. Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 613 від 03.09.2014р. «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Пептична виразка шлунка та дванадцятипалої кишки у дорослих» // <http://www.moz.gov.ua>
 15. Avramenko AA, Peculiarities of pathogenesis of gastric cancer formed in the treatment of chronic non — atrophic gastritis by proton pump inhibitors / AA. Avramenko, SN. Smolyakov // Journal of Education, Health and Sport (formerly Journal of Health Sciences). — 2018. — Vol. 8, N 11. — P. 546-556.
 16. Shukhtina I.M., Avramenko AA, Gozhenko A.I., Shukhtin V.V., Kotiuzhynska S.G., Badiuk N.S. Features of the distribution of the concentration on the mucous stomach of active and inactive forms of helicobacterial infection in patients with chronic non-atrophic gastritis, suffering and not suffering from chronic constipation / PharmacologyOnLine; Archives — 2021 — vol.1 — 136-144.
- References**
1. Principi onkonastorozhennosti i rannei diagnostiki zlokachestvennih novoobrazovaniy u naseleniya Kazahstana (metodicheskie rekomendacii) / Baipeisov D.M., Zhilkaidarova AZH., Seitkazina G.D. i dr. — Almati, — 2012. — 35 s.
 2. SHut S.A Bessimptomnoe techenie raka zheludka /S.A SHut, E.N. Platoshkin, A YU. Dorogokupec // Problemi zdorovya i ekologii. — 2019. — T.59, №1. — S.100-103.
 3. Rukovodstvo po rannei diagnostike raka — ZHeneva: Vsemirnaya organizatsiya zdoroohraneniya, 2018. — 38 s.
 4. Rak zheludka: profilaktika, diagnostika i lechenie na sovremennom etape / Bondar G.V., Dumanskii YU.V., Popovich AYU. i dr. // Onkologiya — 2006. — T.8, № 2. — S.171 — 175.
 5. Diagnostika, rasprostranennost i faktori riska atroficheskogo gastrita / Cukanov V., Vasyutin A, Tonkih YU. i dr. // Vrach. — 2018. — № 29 (10). — S. 8 — 11.
 6. Tkach S.M. Funkcionalnaya dispepsiya i hronicheskii gastrit: shodstvo i razlichiya / S.M. Tkach // Gastroenterologiya — 2014. — № 3 (53). — S. 103 — 108.
 7. Avramenko A A Dostovernost stul-testa pri testirovanii bolnih hronicheskim helikobakteriozom pri nalichii aktivnih i neaktivnih form helikobakternoi infekcii na slizistoi obolochke zheludka / A A Avramenko // Suchasna gastroenterologiya — 2014. — № 3 (77). — S. 22 — 26.
 8. Endoskopiya travnogo kanalu. Norma, patologiya, suchasni klasifikaciyi / Kimakovich V.I., Nikishayev V.I., Tumak I.M. ta insh. — Lviv: Medicina Svit. — 2008. — 208 s.
 9. Avramenko A A Yazvennaya bolezn (oчерki klinicheskoi patofiziologii) / AA Avramenko, A.I. Gozhenko, V.S. Goidik. — Odessa: OOO «RA «ART-V». — 2008.- 304 s.
 10. SHuhtina I.N. K voprosu o estestvennih prichinah formirovaniya vnutrikletchnogo «depo» helikobakternoi infekcii u bolnih hronicheskim gastritom tipa V / I.N. SHuhtina, A.I. Gozhenko, AA Avramenko // Aktualnie problemi transportnoi medicini. — 2010. — № 2 (20). — S. 119 — 122.
 11. Avramenko AA CHastota viyavleniya predrakovykh izmeneniy slizistoi zheludka u bolnih hronicheskim helikobakteriozom s vnutrikletchnim «depo» helikobakternoi infekcii / AA Avramenko, I.N. SHuhtina // Zagalna patologiya ta patologichna fiziologiya — 2012. — T.7, № 2. — S.109 — 113.
 12. Nakaz Ministerstva ohoroni zdorov'ya Ukraini № 271 vid 13.06.2005r. «Pro zatverdzhennya protokoliv nadannya medichnoyi dopomogi za specialnistyu «Gastroenterologiya» // https://zakononline.com.ua/documents/show/72209__535629.

13. Nakaz Ministerstva ohoroni zdorov'ya Ukraini № 600 vid 19.02.2012r. «Unifikovanii klinichnii protokol pervinnoi medichnoi dopomogi «Dispepsiya» //http: //www.moz.gov.ua
 14. Nakaz Ministerstva ohoroni zdorov'ya Ukraini № 613 vid 03.09.2014r. «Unifikovanii klinichnii protokol pervinnoi, vtorinnoi (specializovanoyi) medichnoi dopomogi «Pep-tichna virazka shlunka ta dvanadcyatipaloyi kishki u doroslih» //http: //www.moz.gov.ua
 15. Avramenko AA, Peculiarities of pathogenesis of gastric cancer formed in the treatment of chronic non — atrophic gastritis by proton pump inhibitors / AA. Avramenko, SN. Smolyakov //Journal of Education, Health and Sport (formerly Journal of Health Sciences). — 2018. — Vol. 8, N 11. — P. 546-556.
 16. Shukhtina I.M., Avramenko AA, Gozhenko AI., Shukhtin V.V., Kotiuzhynska S.G., Badiuk N.S. Features of the distribution of the concentration on the mucous stomach of active and inactive forms of helicobacterial infection in patients with chronic non-atrophic gastritis, suffering and not suffering from chronic constipation / PharmacologyOnLine; Archives — 2021 — vol.1 — 136-144.
- Вперше надійшла до редакції 27.01.2022 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування*

УДК 616.921.5616.921.5 (5075.8)

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.7617684>

ЕКСПРЕСІЯ ІМУНОЛОГІЧНИХ ЛІМФОЦИТАРНИХ МАРКЕРІВ У ЛЕГЕНЕВІЙ ТКАНИНІ ПРИ COVID-19 (КЛІНІЧНЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ ЛЕТАЛЬНОГО ВИПАДКУ)

Зяблицев Д.С., Курченко А.І., Зяблицев С.В., Курченко К.А.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

ЭКСПРЕССИЯ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ЛИМФОЦИТАРНЫХ МАРКЕРОВ В ЛЕГОЧНОЙ ТКАНИ ПРИ COVID-19 (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ЛЕТАЛЬНОГО СЛУЧАЯ)

Зяблицев Д.С., Курченко А.И., Зяблицев С.В., Курченко К.А.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

EXPRESSION OF IMMUNOLOGICAL LYMPHOCYTE MARKERS IN LUNG TISSUE IN COVID-19 (CLINICAL OBSERVATION OF A FATAL CASE)

Ziablitsev D.S., Kurchenko A.I., Ziablitsev S.V., Kurchenko K.A.

Bogomolets National Medical University, Kiev, Ukraine

Summary/Резюме

This study presents a clinical observation with immunohistochemical examination of lung tissue in COVID-19 fatal case. 67-year-old female patient diagnosed with an acute respiratory viral infection of moderate severity, SARS-CoV-2 was detected in blood, who developed a pulmonary embolism in the hospital. Immunohistochemical study was performed using monoclonal antibodies against lymphocytes immune markers (CD3, CD4, CD8, CD7, CD30, CD1a, CD5, CD57 and CD56 Monoclonal Antibody Reagents Dako, Agilent group, Santa Clara, CA, United States). Pronounced expression was characteristic of CD3 and CD1a, moderate level of expression was typical for CD8, CD7,

CD5 and CD57, weak level for CD4, while such markers as CD30 and CD56 were generally not expressed. The CD4 T-helper marker had a weak expression and was detected in single cells located diffusely in the lung tissue. The T-killer marker CD8 was also detected in single diffusely located cells with signs of degeneration, but the number of such cells was higher than that of CD4-positive cells. Often, CD8-positive cells in the number of 3-4 were detected in the lumen of the alveoli together with other cells, including macrophage-like cells, cellular detritus, and mucus. Thus, the study showed active infiltration of the lungs by T-lymphocytes against the background of an imbalance of immune regulation with a deficiency of T-helpers, depletion of T-killers and cytotoxic granular lymphocytes.

Key words: *immunohistochemistry, exudative-hemorrhagic pneumonia, CD3, CD4, CD8, CD7, CD30, CD1a, CD5, CD57, CD56.*

В данном исследовании приведено клиническое наблюдение с иммуногистохимическим исследованием ткани легкого при летальном случае COVID-19. Пациентка 67 лет с диагнозом острая респираторно-вирусная инфекция средней степени тяжести в крови обнаружен SARS-CoV-2, у которой в стационаре возникла тромбоэмболия легочной артерии. Иммуногистохимическое исследование проводили с использованием моноклональных антител против иммунных маркеров лимфоцитов (CD3, CD4, CD8, CD7, CD30, CD1a, CD5, CD57 и CD56 Monoclonal Antibody Reagents Dako, Agilent group, Santa Clara, CA, United States). Выраженная экспрессия была свойственна CD3 и CD1a, средняя степень экспрессии была характерна для CD8, CD7, CD5 и CD57, слабая степень — для CD4, тогда как такие маркеры как CD30 и CD56 в целом не были выражены. Маркер Т-хелперов CD4 имел слабую экспрессию, проявлялся в единичных клетках, расположенных диффузно в легочной ткани. Маркер Т-киллеров CD8 также проявлялся в единичных диффузно расположенных клетках с признаками дегенерации, однако численность таких клеток была выше, чем CD4-положительных. Часто CD8-положительные клетки в количестве 3-4 обнаруживались в просвете альвеол вместе с другими клетками, в том числе макрофагообразными, клеточным детритом, слизью. Таким образом, исследование показало активную инфильтрацию легких Т-лимфоцитами на фоне дисбаланса иммунной регуляции с недостаточностью Т-хелперов, истощением Т-киллеров и гранулированных цитотоксических лимфоцитов.

Ключевые слова: *иммуногистохимия, эксудативно-геморрагическая пневмония, CD3, CD4, CD8, CD7, CD30, CD1a, CD5, CD57, CD56.*

У даному дослідженні наведено клінічне спостереження з імуногістохімічним дослідженням тканини легені при летальному випадку COVID-19. Пацієнтка 67 років з діагнозом гостра респіраторно-вірусна інфекція середнього ступеня важкості, у крові виявлений SARS-CoV-2, у якої у стаціонарі виникла тромбоемболія легеневої артерії. Імуногістохімічне дослідження проводили з використанням моноклональних антитіл проти імунних маркерів лімфоцитів (CD3, CD4, CD8, CD7, CD30, CD1a, CD5, CD57 і CD56 Monoclonal Antibody Reagents Dako, Agilent group, Santa Clara, CA, United States). Виражена експресія була притаманна CD3 і CD1a, середній ступень експресії був характерний для CD8, CD7, CD5 і CD57, слабкий ступінь — для CD4, тоді як такі маркери як CD30 і CD56 загалом не були виражені. Маркер Т-хелперів CD4 мав слабку експресію, виявлявся у одиничних клітинах, розташованих дифуз-

но у легеневій тканині. Маркер Т-кілерів CD8 також виявлявся у поодиноких дифузно розташованих клітинах з ознаками дегенерації, однак чисельність таких клітин була вищою, ніж CD4-позитивних. Часто CD8-позитивні клітини у кількості 3-4 виявлялися у просвіті альвеол разом із іншими клітинами, в тому числі макрофагоподібними, клітинним дедритом, слизом. Таким чином, дослідження показало активну інфільтрацію легень Т-лімфоцитами на тлі дисбалансу імунної регуляції з недостатністю Т-хелперів, виснаженням Т-кілерів та цитотоксичних гранульованих лімфоцитів.

Ключові слова: імуногістохімія, ексудативно-геморагічна пневмонія, CD3, CD4, CD8, CD7, CD30, CD1a, CD5, CD57, CD56.

Вступ

Пандемія COVID-19, що була спричинена респіраторним вірусом SARS-CoV-2, призвела до широкого глобального поширення захворюваності та смертності. Станом на 20 січня 2023 року у світі було зареєстровано понад 663,6 мільйонів випадків COVID-19 і понад 6,7 мільйонів смертей [1].

Основу пошкодження легеневої тканини при COVID-19 складає розвиток гострого респіраторно дистрес-синдрому (ГРДС) з порушенням легеневої перфузії та підвищенням проникності судин [2], гіперергічною відповіддю імунної системи з «цитокіновим штормом» [3]. Частота ГРДС при COVID-19 становить 15,6-31 %, а смертність від нього складає 61,5 % [4].

Імунна відповідь проти SARS-CoV-2 знаходиться на тонкій межі між захисними ефектами та патологічними реакціями, що спричинені масивним вивільненням цитокінів і поганим кліренсом вірусу. Останнє, ймовірно, викликано дисбалансом між вродженими та адапційними імунними реакціями на ранніх стадіях інфікування SARS-CoV-2 [3]. У легенях померлих від COVID-19 виявлена зниження імуноекспресії таких імунних маркерів, як CD8 і CD57, що підтверджувало слабку реакцію адаптаційної імунної відповіді [5].

У великому британському когортному дослідженні з імунофенотипуванням пацієнтів з COVID-19 (COVID-IP)

були виявлені загальні риси «імунного підпису» хвороби, до яких відносилися активація макрофагів, гуморальної ланки, а також Т-клітинний імунодефіцит [6]. Схожі результати продемонстрували й дослідження з використанням точної цитометрії крові у пацієнтів з COVID-19, яка показала посилену гуморальну відповідь та лімфопенію зі зниженням клітин CD3, CD4, CD8 та CD45 [7].

Глибоке імунне профільування у пацієнтів з тяжкою формою COVID-19 виявило надмірну кількість дисфункціональних нейтрофілів, знижений рівень лімфоцитів та низький рівень антигенпрезентуючих рецепторів на моноцитах та дендритних клітинах, що перешкоджає розвитку ефективної адаптивної імунної відповіді [8].

У рамках бельгійського трансдисциплінарного клінічного дослідження CONTAGious (COvid-19 Advanced Genetic and Immunologic Sampling) тяжкохворих пацієнтів з COVID-19 було виявлено 4 імунофенотипа, що мали послідовний розвиток та корелювали з різними клінічними параметрами, включаючи рівень респіраторної підтримки [9]. Класичні моноцити були першим типом імунних клітин, який відновився через розвиток HLA-DR-позитивності та зменшення імуносупресивних моноцитів CD163+, в подальшому відновлювалися популяції CD8+ і CD4+ Т-клітин і неklasичних моноцитів.

У даному дослідженні наведено

клінічне спостереження з імуногістохімічним дослідженням тканини легені при летальному випадку COVID-19.

Матеріал і методи

Пацієнтка К., 67 років. Діагноз при надходженні у стаціонар: гостра респіраторно-вірусна інфекція середнього ступеня важкості; ішемічна хвороба серця. Об'єктивно: загальний стан хворої середнього ступеню важкості, шкіра та слизові оболонки блідо-рожевого кольору, набряків немає; молочні залози — правобічна мастектомія з приводу раку правої молочної залози, перебуває на диспансерному обліку у онколога; пульс 80 ударів на хвилину, задовільних властивостей, артеріальний тиск 120/80 мм рт.ст, границі відносної серцевої тупості в межах норми, тони серця аритмічні послаблені; над легенями легеневий звук, частота дихання 18 на хвилину, дихання в легенях жорстке, хрипи поодинокі з обох сторін; язик вологий; живіт при пальпації м'який не болючий; печінка по краю реберної дуги, селезінка не збільшена, симптом Пастернацького негативний з обох сторін. Діагноз: гостре респіраторне вірусне захворювання середньої ступені важкості; гострий трахеобронхіт середньої ступені важкості. ДН 0. Ішемічна хвороба серця. Атеросклеротичний кардіосклероз, післяінфарктний. Гіпертонічна хвороба III ст., 4 група ризику. Серцева недостатність II, ФК III. Стан після мастектомії справа.

На 3-й день перебування у стаціонарі стан погіршився, пацієнтка ослаблена, дещо загальмована; скарги на слабкість, біль за грудиною, акроціаноз; дихання жорстке, вологі хрипи з обох сторін, артеріальний тиск 60/40 мм рт.ст., тони серця ослаблені. Хворій виконана інфузія розчином дофаміну, артеріальний тиск на фоні інфузії 80-90/50 мм рт.ст. Діагноз кардіолога: тромбоемолія легеневої артерії? На фоні різкого погіршення настала зупинка дихання

та серцевої діяльності. Констатовано клінічну смерть, реанімаційні заходи були неефективними. Методом полімеразної ланцюгової в крові виявлений коронавірус SARS-CoV-2.

На розтині права легеня 615 г, ліва — 375 г. Легені з поверхні сіро-рожеві з наявністю множинних ділянок темно-багряного кольору. Легені неоднорідної щільності: ділянки підвищеної повітряності чергуються зі значно щільними вогнищами. На розрізі паренхіма легень строкатої будови: сіро-червоні підвищеної повітряності сегменти чергуються з темно-багряними сегментами легеневої паренхіми, з поверхні яких стікає незначна кількість геморагічного ексудату. Над поверхнею розрізу виступають ущільнені стінки бронхів, при натисканні з просвіту яких виділяється значна кількість темно-червоного тягучого вмісту. Слизова бронхіального дерева на всьому протязі сіро-червона з ін'єкцією судин, з наявністю сіро-червоного тягучого вмісту в просвіті.

Шматочки тканини легені з різних ділянок фіксували в 10 %-му розчині нейтрального забуференого формаліну (pH 7,4) протягом 24-36 годин. Після фіксування у формаліні шматочки тканини заливали в парафін. З парафінових блоків на ротаційному мікротомі HM 325 (Thermo Shandon, Англія) виготовляли серійні гістологічні зрізи товщиною 2-3 мкм. Імуногістохімічне дослідження (ІГХД) проводили з використанням моноклональних антитіл проти імунних маркерів (CD3, CD4, CD8, CD7, CD30, CD1a, CD5, CD57 і CD56 Monoclonal Antibody Reagents Dako, Agilent group, Santa Clara, CA, United States).

Для проведення ІГХД зрізи поміщали на адгезивні скельця Super Frost Plus (Menzel, Німеччина). Для високотемпературної обробки епітопів антигенів використовували цитратний буфер (pH 6,0), EDTA буфер (pH 8,0); застосовували систему детекції

UltraVision Quanto HRP, хромоген диметиламінобензол Quanto, виробництва Thermo Fisher Scientific (США). Зрізи додатково забарвлювали гематоксиліном. Мікроскопічне дослідження та фотоархівування проводили із використанням світлооптичних мікроскопів «ZEISS» (Німеччина) з системою обробки даних «Axio Imager. A2» при збільшенні об'єктивів Ч20, Ч40, біноклярної насадки та окуляру Ч10 з камерою ERc 5s, «Carl Zeiss» Primo Star з камерою AxioCam 105 color та світлооптичного мікроскопу «Olimpus BX 40», додатково обладнаним цифровою камерою «Olimpus C3030-ADU» і програмним забезпеченням «Olimpus DP-Soft».

Оцінку вираженості експресії проводили згідно рекомендаціям D.J. Dabbs (2014) на підставі візуально-аналогової шкали: 0 балів — забарвлення відсутнє; 1 бал (+) — слабка інтенсивність забарвлення; 2 бали (++) — середня інтенсивність забарвлення; 3 бали (+++) — виска інтенсивність забарвлення [10].

Результати

При патоморфологічному дослідженні органів дихання встановлено, що мали місто нерівномірно виражені дегенеративні, в тому числі й вірус-індуковані зміни епітеліальних клітин у трахеї, бронхах та альвеолах. В клітинах бронхіального епітелію вогнищево спостерігались зміни по типу світлоклітинної трансформації. В тканині легені — розвиток ексудативно-геморагічної пневмонії з нерівномірно вираженим повнокрів'ям, ділянки різного ступеня вираженості альвеолярного ушкодження, дисциркуляторні розлади, вогнищево десквамації клітин епітелію, перибронхіальний фіброз.

На рис. 1А наведені репрезентативні результати імуногістохімічного дослідження на маркери лімфоцитів у мікропрепаратах легені при COVID-19-

асоційованій пневмонії. Мультіпротеїновий універсальний маркер Т-лімфоцитів CD3 у тканині легень мав виражену експресію, імунопозитивні крупні округлі клітини розташовані як дифузно, так і периваскулярно, у вигляді скупчень оточуючи судини. Інтенсивність забарвлення CD3 за шкалою D. Dabbs (2014) дорівнювала 3 балам (рис. 1В).

Маркер Т-хелперів CD4 мав слабку експресію, виявлявся у одиничних клітинах, розташованих дифузно у легеневій тканині. Звертав увагу нерівномірний зернистий розподіл забарвлення по поверхні клітини, що могло вказувати на їх дегенерацію. Інтенсивність забарвлення за шкалою D. Dabbs (2014) не перевищувала 1 бала.

Маркер Т-кілерів CD8 також виявлявся у поодиноких дифузно розташованих клітинах з ознаками дегенерації, однак чисельність таких клітин була вищою, ніж CD4-позитивних. Часто CD8-позитивні клітини у кількості 3-4 виявлялися у просвіті альвеол разом із іншими клітинами, в тому числі макрофагоподібними, клітинним дедритом, слизом. Інтенсивність забарвлення за шкалою D. Dabbs (2014) складала 2-3 бали.

Лімфоцитарний маркер CD7, який є показником початкової активації Т-лімфоцитів, що обумовлює їх взаємодію з В-лімфоцитами, виявлявся переважно у клітинах, що були розташовані периваскулярно. Маркер мав середній ступінь інтенсивності забарвлення, яке розподілялося переважно по периферії клітини у вигляді кільця. Такі клітини мали великий розмір та округлу форму. Інтенсивність забарвлення за шкалою D. Dabbs (2014) складала 1-2 бали.

Маркер запальної активації Т- і В-лімфоцитів CD30 (TNFRSF8) є рецептором для фактору некрозу пухлин, його експресія приводе до утворення NF-κB. У тканині легень CD30-позитивних клітин виявлено не було (на рис. 1А не

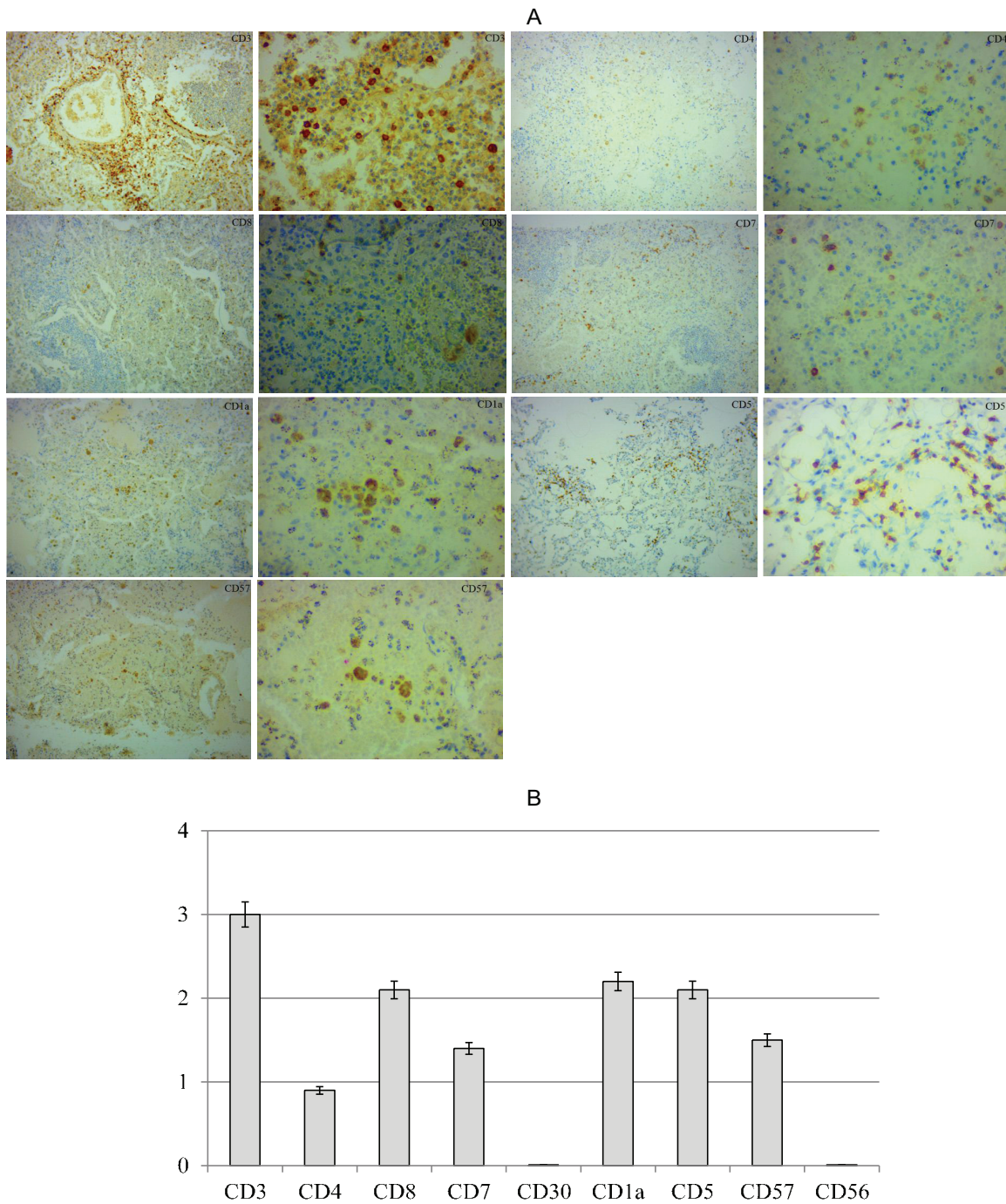


Рис. 1. А. Мікропрепарати легені при COVID-19-асоційованій пневмонії. Репрезентативні результати імуногістохімічного дослідження на імунологічні маркери; назва маркера позначена у правому верхньому куті; на лівих фото $\times 200$, на правих фото $\times 400$;
 В. Інтенсивність імунопозитивного забарвлення маркерів за шкалою D. Dabbs (2014) [10].

наведено).

Глікопротеїн CD1a входить до складу білків головного комплексу гістосумісності та приймає участь у презентації Т-лімфоцитам антигенів бактеріального

походження. CD1a-позитивні клітини розташовувалися в тканині легень як дифузно, так і у вигляді скупчень, мали різні розміри, інколи витягнуту полігональну форму, нагадуючи фібробласти.

Крупні імунопозитивні макрофагоподібні клітини мали округлу форму та нерівномірний розподіл забарвлення по поверхні клітини, яке формувало асиметричні глибки. Інтенсивність забарвлення за шкалою D. Dabbs (2014) складала 2-3 бали.

Маркер CD5, який блокує апоптоз Т-лімфоцитів та індукує їх відповідь на патоген-асоційовані молекулярні образи (PAMP) показав високий рівень експресії у тканині легень. Чисельні CD5-позитивні клітини розташовувалися переважно у периваскулярній зоні. Інтенсивність забарвлення за шкалою D. Dabbs (2014) складала 2-3 бали.

Маркер Т-лімфоцитів та NK-клітин, які старіють, CD57 (HNK-1, LEU-7 або L2) був експресований у одиничних клітинах переважно округлої форми та крупних розмірів з інтенсивністю забарвлення за шкалою D. Dabbs (2014) до 2 балів.

Експресія маркеру великих гранулярних лімфоцитів та NK-клітин CD56 в тканині легень була відсутньою.

Обговорення

Таким чином, проведене імуногістохімічне дослідження в цілому показало, що імунологічні маркери розподілилися не рівномірно і не можна було казати про наявність їх односпрямованої реакції. Так, виражена експресія була притаманна CD3 і CD1a, середній ступень експресії був характерний для CD8, CD7, CD5 і CD57, слабкий ступінь — для CD4, тоді як такі маркери як CD30 і CD56 загалом не були виражені.

У світлі виконання певними субтипами лімфоцитів відповідних функцій, можна було вважати, що за умов COVID-19 асоційованої пневмонії у тканину легень активно рекрутувалися Т-лімфоцити (CD3+ клітини), які мали і периваскулярну, і дифузну локалізацію. Фактором, що залучав у тканину легень Т-лімфоцити, могли бути дендритні клітини та мак-

рофаги, що мали виражене CD1a-позитивне забарвлення. Також високий рівень експресії показав антиапоптозний лімфоцитарний маркер CD5, що могло свідчити на користь активації лімфоцитів і через PAMP-рецептори.

Достатньо високий рівень експресії був притаманний Т-кілерам (CD8+ клітини), які мали ознаки дегенерації та часто виявлялися у вигляді скупчень у просвіті альвеол, що могло свідчити на користь їх гіперстимуляції. Натомість, за даними [11] інфільтрація CD3+ Т-клітин у легеневій тканині Т-клітин у пацієнтів з важким перебігом COVID-19 була незначною з рівним відсотком субпопуляцій CD4+ та CD8+ Т-клітин.

Разом з цим, серед лімфоцитів із кілерними функціями поодинокі крупні CD57+ лімфоцити могли являти собою цитотоксичні гранулярні лімфоцити (ЦГЛ), які старіють, тим більше, що маркер ЦГЛ CD56 у тканині легень був відсутнім. Таки зміни, ймовірно, були викликані виснаженням та старінням Т-лімфоцитів CD8+ із зниженням активності природних клітин-кілерів (NK). Дисбаланс між вродженими та адаптаційними реакціями при інфекції, викликаній SARS-CoV-2, сприяє неефективному контролю за поширенням вірусу [5]. Зниження імунопозитивного забарвлення CD57 при COVID-19 було визначено й у роботі [12].

Дяки з лімфоцитів, які мали фенотип CD7+ та розташовувалися периваскулярно, могли забезпечувати контакт Т- і В-лімфоцитів, переключаючи реакцію імунної системи з вродженого клітинного на адаптивний гуморальний тип.

Слабка експресія Т-лімфоцитів хелперів — поодиноких дифузно розташованих CD4+ клітин вказувала на недостатність цієї ланки адаптивного імунітету. На користь цього свідчило й відсутність експресії рецептору для

TNF α (CD30), що могло свідчити на користь пригнічення прозапального шляху NF- κ B. Недостатність клітинної ланки адаптивного імунітету (CD8+ і CD4+ клітин) корелювала з негативним прогнозом, збільшенням рівнів цитокінів і маркерів гострої фази запалення [9].

Цитокіновий шторм, пов'язаний з тяжкою формою COVID-19, активація макрофагів, цитотоксичних Т-клітин і природних кілерів (NK) лежать в основі патогенезу гемофагоцитарного лімфогістіоцитоза (ГЛГ), який також супроводжується пошкодженням органів [13]. ГЛГ може бути первинним генетично обумовленим та вторинним, який розвивається при гемобластозах, вірусних інфекціях та ревматичних захворюваннях [14]. Результати дослідження у нашому випадку також вказували на формування певних ознак ГЛГ.

У нашому дослідженні висока експресія CD8 у клітинах, що виявлялися у просвіті альвеол поряд з макрофагами і клітинним дедритом, підтверджувало патогенетичну важливість активації NK-клітин для пошкодження легеневої тканини. Прозапальний патерн легеневої гістіоцитарної гіперплазії у летальних випадках при COVID-19 включав імуноекспресію CD4, CD8 і CD68, що було характерно для чутливої до дексаметазону форми дифузного альвеолярного пошкодження [15].

Висновок

Таким чином, оцінка тканинної імуноекспресії ряду імунологічних маркерів у летальному випадку COVID-19, показало активну інфільтрацію легень CD3+ клітинами на тлі дисбалансу імунної регуляції з недостатністю Т-хелперів, виснаженням Т-кілерів та ЦГЛ.

References/Література

1. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Available at: <https://covid19.who.int>. Accessed 20 January 2023.
2. Cai A, McClafferty B, Benson J, Ramgobin D, Kalayanamitra R, Shahid Z, Groff A, Aggarwal CS, et al. COVID-19: Catastrophic Cause of Acute Lung Injury. *S D Med*. 2020 Jun; 73 (6): 252-260. PMID: 32580257.
3. Pelaia C, Tinello C, Vatrella A, De Sarro G, Pelaia G. Lung under attack by COVID-19-induced cytokine storm: pathogenic mechanisms and therapeutic implications. *Ther Adv Respir Dis*. 2020 Jan-Dec; 14: 1753466620933508. <https://doi.org/10.1177/1753466620933508>.
4. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020 Feb 15; 395 (10223): 497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
5. Barbosa LV, Pr6 DMM, Nagashima S, Pereira MRC, Stocco RB, da Silva FLF, Cruz MR, Dallagassa D, et al. Immune Response Gaps Linked to SARS-CoV-2 Infection: Cellular Exhaustion, Senescence, or Both? *Int J Mol Sci*. 2022 Nov 8; 23 (22): 13734. <https://doi.org/10.3390/ijms232213734>.
6. Laing AG, Lorenc A, Del Molino Del Barrio I, Das A, Fish M, Monin L, Mucoz-Ruiz M, McKenzie DR, et al. A dynamic COVID-19 immune signature includes associations with poor prognosis. *Nat Med*. 2020 Dec; 26 (12): 1951. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-01186-5>. Erratum for: *Nat Med*. 2020 Oct; 26 (10): 1623-1635.
7. Aljabr W, Al-Amari A, Abbas B, Karkashan A, Alamri S, Alnamakani M, Al-Qahtani A. Evaluation of the Levels of Peripheral CD3+, CD4+, and CD8+ T Cells and IgG and IgM Antibodies in COVID-19 Patients at Different Stages of Infection. *Microbiol Spectr*. 2022 Feb 23; 10 (1): e0084521. <https://doi.org/10.1128/spectrum.00845-21>.
8. Wauters E, Thevissen K, Wouters C, Bosisio FM, De Smet F, Gunst J, Humblet-Baron S, Lambrechts D, et al. Establishing a Unified COVID-19 "Immunome": Integrating Coronavirus Pathogenesis and Host Immunopathology. *Front Immunol*. 2020 Jul 3; 11: 1642. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01642>.
9. Penttila PA, Van Gassen S, Panovska D, Vanderbeke L, Van Herck Y, Quintelier K, Emmaneel A, Filtjens J, et al. High dimensional profiling identifies specific immune types along the recovery trajectories of critically ill COVID19 patients. *Cell Mol Life Sci*. 2021 Apr; 78 (8): 3987-4002. <https://doi.org/>

- 10.1007/s00018-021-03808-8.
10. Dabbs D. Diagnostic Immunohistochemistry, 4th Edition Theranostic and genomic applications. 2014. 960 p.
 11. Mirsharif ES, Chenary MR, Bozorgmehr M, Mohammadi S, Hashemi SM, Ardestani SK, Beigmohammadi MT, Abdollahi A, et al. Immunophenotyping characteristics of COVID-19 patients: Peripheral blood CD8+ HLA-DR+ T cells as a biomarker for mortality outcome. J Med Virol. 2023 Jan; 95 (1): e28192. <https://doi.org/10.1002/jmv.28192>.
 12. Zanchettin AC, Barbosa LV, Dutra AA, Pr6 DMM, Pereira MRC, Stocco RB, Martins APC, Vaz de Paula CB, et al. Role of Genetic Polymorphism Present in Macrophage Activation Syndrome Pathway in Post Mortem Biopsies of Patients with COVID-19. Viruses. 2022 Jul 31; 14 (8): 1699. <https://doi.org/10.3390/v14081699>.
 13. Ioannou M, Zacharouli K, Doukas SG, Diamantidis MD, Tsangari V, Karakousis K, Koukoulis GK, Vageli DP. Hemophagocytic lymphohistiocytosis diagnosed by bone marrow trephine biopsy in living post-COVID-19 patients: case report and mini-review. J Mol Histol. 2022 Aug; 53 (4): 753-762. <https://doi.org/10.1007/s10735-022-10088-4>.
 14. Chu R, van Eeden C, Suresh S, Sligl WI, Osman M, Cohen Tervaert JW. Do COVID-19 Infections Result in a Different Form of Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. Int J Mol Sci. 2021 Mar 15; 22 (6): 2967. <https://doi.org/10.3390/ijms22062967>.
 15. Kritselis M, Yambayev I, Prilutskiy A, Shevtsov A, Vadlamudi C, Zheng H, Elsadwai M, Ma L, Aniskovich E, et al. Distinctive pseudopalisaded histiocytic hyperplasia characterizes the transition of exudative to proliferative phase of diffuse alveolar damage in patients dying of COVID-19. Hum Pathol. 2021 Oct; 116: 49-62. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2021.06.008>.

*Вперше надійшла до редакції 27.01.2022 р.
Рекомендована до друку на засіданні
редакційної колегії після рецензування*

УДК 612.461.25+616-008.9]:615.838

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.7617705>

**BIOACTIVE «NAFTUSSYA» WATER AND PHYTOCOMPOSITION
“BALM TRUSKAVETS” CAUSES SIMILAR ADAPTOGENIC
EFFECTS ON SOME PARAMETERS OF THE HUMAN BODY**

Popovych I.L.

*Ukrainian SR Institute of Medicine of Transport of Ministry of Health, Odesa
Bohomolets' Institute of Physiology of NAS, Kyiv
i.popovych@biph.kiev.ua*

**БІОАКТИВНА ВОДА «НАФТУСЯ» ТА ФІТОКОМПОЗИЦІЯ
«БАЛЬЗАМ ТРУСКАВЕЦЬКИЙ» СПРИЧИНЯЮТЬ ПОДІБНІ
АДАПТОГЕННІ ЕФЕКТИ НА ДЕЯКІ ПАРАМЕТРИ ОРГАНІЗМУ
ЛЮДИНИ**

Попович І.Л.

*УкрНДІ медицини транспорту МОЗ, Одеса
Інститут фізіології ім. О. О. Богомольця НАН, Київ*

**BIOAKTIVNAYA VODA «NAFTUSSYA» I PHYTOCOMPOSITION
«BALZAM TRUSKAVECKIY» VYZYVAIUT SХОDNYE
ADAPTYVNYE ЭФФЕКТЫ НА НЕКОТОРЫЕ ПАРАМЕТРЫ
ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА**

Попович И.Л.

*УкрНИИ медицины транспорта МОЗ, Одесса
Институт физиологии им. А. А. Богомольца НАН, Киев*

121

Summary/Резюме

Background. From previous studies, it is known about the adaptogenic properties of Naftussya bioactive water and the Ukrainian phytocomposition “Balm Truskavets”. Both adaptogens have a common component of the composition - polyphenols, which suggests the existence of similar effects on the parameters of the body responsible for adaptation. The *purpose* of this study is to test the hypothesis. *Material and methods.* The *object* of clinical-physiological observation were 30 practically healthy individuals of both sexes with dysfunction of the neuro-endocrine-immune complex as a manifestation of maladaptation. Before and after a one-week course of using Balm (10 people) or Naftussya water (20 people), plasma levels of the main adaptation hormones, parameters of electroencephalogram (EEG), heart rate variability (HRV), phagocytosis, leukocytogram, as well as acupuncture and bioelectrophotonics were recorded. *Results.* 39 parameters (18 EEGs, 8 HRVs, 5 biophysical, 4 phagocytosis, as well as the leukocytary adaptation index, triiodothyronine, testosterone and cortisol) were identified, the physiologically favorable changes of which are common to both adaptogenic agents. *Conclusion.* The influence of adaptogens of various nature on the state of adaptation of the body is non-specific and is implemented through the neuro-endocrine-immune complex.

Key words: *Naftussya bioactive water, phytocomposition “Balm Truskavets”, neuro-endocrine-immune complex.*

Передумови. З попередніх досліджень відомо про адаптогенні властивості біоактивної води Нафтуса і української фітокомпозиції “Бальзам Трускавець”. Обидва адаптогени мають спільний компонент складу – поліфеноли, що навіює думку про існування подібних ефектів на параметри організму, відповідальні за адаптацію. Перевірка гіпотези є метою даного дослідження. *Матеріал і методи.* Об’єктом клініко-фізіологічного спостереження були 30 практично здорових осіб обох статей з дисфункцією нейро-ендокринно-імунного комплексу як проявом дизадаптації. До і після тижневого курсу вживання бальзаму (10 осіб) або води Нафтуса (20 осіб) реєстрували рівні в плазмі головних гормонів адаптації, параметри електроенцефалограми (ЕЕГ), варіабельності ритму серця (ВРС), фагоцитозу, лейкоцитограми, а також акупунктури і біоелектрорифтоніки. *Результати.* Виявлено 39 параметрів (18 ЕЕГ, 8 ВРС, 5 біофізичних, 4 фагоцитозу, а також лейкоцитарний індекс адаптації, трийодтиронін, тестостерон і кортизол), фізіологічно сприятливі зміни яких спільні для обох адаптогенних засобів. *Висновок.* Вплив адаптогенів різної природи на стан адаптації організму має неспецифічний характер і реалізується через нейро-ендокринно-імунний комплекс.

Ключові слова: *біоактивна вода Нафтуса, фітокомпозиція “Бальзам Трускавець”, нейро-ендокринно-імунний комплекс.*

Предпосылки. Из предыдущих исследований известно об адаптогенных свойствах биоактивной воды Нафтуса и украинской фитокомпозиции “Бальзам Трускавец”. Оба адаптогена имеют общий компонент – полифенолы, что приводит к мысли о существовании подобных эффектов на параметры организма, ответственные за адаптацию. Проверка гипотезы – *цель* данного исследования. *Материал и способы.* Объектом клинико-физиологического наблюдения были 30 практически здоровых лиц обоих полов с дисфункцией нейроэндокринно-иммунного комплекса как проявлением дизадаптации. До и после недельного курса употребления бальзама (10 человек) или воды Нафтуса (20 человек) регистрировали уровни в плазме главных гормонов адаптации, параметры электроэнцефалограммы (ЭЭГ), вариабельности ритма сердца (ВРС), фагоцитоза, лейкоцитограммы, а также акупунк. *Результаты.* Выявлено 39 параметров (18 ЭЭГ, 8 ВРС, 5 биофизических, 4 фагоцитоза, а также лейкоцитарный индекс адаптации, трийодтиронин, тестостерон и кортизол), физиологически благоприятные изменения которых общие для обоих адаптогенных средств. *Вывод.* Воздействие адаптогенов различной природы на состояние адаптации организма имеет неспецифический характер и реализуется через нейроэндокринно-иммунный комплекс.

Ключевые слова: *биоактивная вода Нафтуса, фитокомпозиция “Бальзам Трускавец”, нейро-эндокринно-иммунный комплекс.*

Introduction

Previous experimental and clinical-physiological studies have shown that the Ukrainian phytocomposition “Balm Truskavets” (ТУ У 15.8-24055046-

005:2009, produced by private research and production enterprise “Ukrainian Balms”, Mykolaïv), increases the resistance of the patients with maladaptation to **bacterial** infection [], i.e.

corresponds to one of the attributes of adaptogens: the ability to cause a state of non-specifically increased resistance of the body to the influence of adverse environmental factors of a physical, chemical and **biological** nature [1,33,46]. An even stronger proof of the adaptogenic ability of the phytocomposition is an increase in the leukocytary Popovych's **adaptation** index, which reflects the quantitative assessment of qualitative changes in the body's general adaptive reactions, namely, a decrease in the share of pathological and premorbid (disharmonious) reactions and an increase in the share of normal (harmonious) reactions [19,20,33]. The adaptogenic effect of "Balm Truskavets" is accompanied by favorable changes in the parameters of neuro-endocrine regulation, as well as acupuncture and bioelectrophotonics [].

The most investigated medicinal herbs for their adaptogenic activity are *Eleutherococcus senticosus*, *Panax ginseng*, *Withania somnifera*, *Schisandra chinensis*, *Rhaponticum carthamoides*, *Lepidium meyenii*, and *Rhodiola* spp. Phytochemicals that have been demonstrated adaptogenic properties mainly belong to polyphenolic compounds [].

Currently, we do not have data on the chemical composition of the "Balm Truskavets". In the composition of its predecessor and analogue "Balm Kryms'kyi", polyphenols were detected in the amount of 4 mg/L compared to 7 mg/L in ginseng tincture (produced by "Lubnykhimfarm") [1]. It is interesting that polyphenols in amounts of 0,039±0,28 mg/L were also found in the composition of bioactive Naftussya water [18,27,28,61], the adaptogenic properties of which have long been known [19,25,33,54].

This suggests the existence of joint

effects of both adaptogens, the purpose of this study is to verify this.

Material and research methods

The object of observation were employees of the clinical sanatorium "Moldova" and PrJSC "Truskavets' Spa": 16 women 25-76 years and 14 men 31-69 years. The volunteers were considered practically healthy (without a clinical diagnosis), but the initial testing revealed deviations from the norm in a number of parameters of the neuro-endocrine-immune complex (details follow) as a manifestation of maladaptation.

In the morning in basal condition registered kirlianogram by the method of GDV by the device of "GDV Chamber" ("Biotechprogress", SPb, RF). Method of GDV, essence of which consists in registration of photoelectronic emission of skin, induced by high-frequency electromagnetic impulses, allows to estimate integrated psycho-somatic state of organism. Program estimates also Energy and Asymmetry of virtual Chakras [Korotkov KG, 2001; 2007; 2014].

Then recorded simultaneously electrocardiogram (ECG) and electroencephalogram (EEG). ECG recorded during 7 min in II lead to assess the parameters of heart rate variability (HRV) (hardware-software complex "CardioLab+HRV" produced by "KhAI-Medica", Kharkiv). For further analysis the temporal and spectral parameters were selected [Baevskiy RM & Ivanov GG, 2001;HRV, 1996; Berntson GG et al., 1997]. EEG recorded a hardware-software complex "NeuroCom Standard" (KhAI Medica, Kharkiv) monopolar in 16 loci (Fp1, Fp2, F3, F4, F7, F8, C3, C4, T3, T4, P3, P4, T5, T6, O1, O2) by 10-20 international system, with the reference electrodes A and Ref on the earlobes. Two minutes after the eyes had been closed, 25 sec of artifact free EEG data were collected by computer. In addition to

the received parameters, we calculated coefficient of Asymmetry (As) and Laterality Index (LI) for power spectral density (PSD) each rhythm using equations:

$$As, \% = 100 \cdot (Max - Min) / Min; LI, \% = Y [200 \cdot (Right - Left) / (Right + Left)] / 8.$$

We calculated for HRV and each locus EEG the Entropy (h) of normalized PSD using Popovych's IL [Gozhenko AI et al., 2021] formulas based on classic Shannon's CE [1948] formulas:

$$hHRV = - [PSHF \cdot \log_2 PSHF + PSLF \cdot \log_2 PSLF + PSVLF \cdot \log_2 PSVLF + PSULF \cdot \log_2 PSULF] / \log_2 4;$$

$$hEEG = - [PSD\delta \cdot \log_2 PSD\delta + PSD\theta \cdot \log_2 PSD\theta + PSD\alpha \cdot \log_2 PSD\alpha + PSD\beta \cdot \log_2 PSD\beta + PSD\gamma \cdot \log_2 PSD\gamma] / \log_2 4.$$

Electroconductivity (EC) recorded in follow points of acupuncture: Pg(ND), TR(X) and MC(AVL) at Right and Left side. Used complex "Medissa". For each pair, the Laterality Index was calculated according to the already mentioned formula

In portion of capillary blood counted up Leukocytogram (LCG) (Eosinophils, Stub and Segmentonuclear Neutrophils, Lymphocytes and Monocytes) and calculated its Adaptation Index as well as Strain Index by Popovych IL [22,33].

$$Strain\ Index - 1 = [(Eo/3,5 - 1)^2 + (SN/3,5 - 1)^2 + (Mon/5,5 - 1)^2 + (Leu/6 - 1)^2] / 4.$$

Parameters of phagocytic function of neutrophils estimated as described by Kovbasnyuk MM [Kul'chyns'kyi AB et al.,

2016]. The objects of phagocytosis served daily cultures of Staphylococcus aureus (ATCC N 25423 F49) as typical specimen for Gram-positive Bacteria and Escherichia coli (O55 K59) as typical representative of Gram-negative Bacteria. Take into account the following parameters of Phagocytosis: activity (percentage of neutrophils, in which found microbes - Hamburger's Phagocytic Index PhI), intensity (number of microbes absorbed one phagocytes - Microbial Count MC or Right's Index) and completeness (percentage of dead microbes - Killing Index KI). On the basis of the registered partial parameters of phagocytosis, taking into account the content of neutrophils (N) in 1 L of blood, the integral parameter - the bactericidal capacity of neutrophils - was calculated by the formula:

$$BCCN (10^9\ Bact/L) = N (10^9/L) \cdot PhI (\%) \cdot MC (Bact/Phag) \cdot KI (\%) \cdot 10^{-4}.$$

At last in portion of venous blood determined plasma levels of major hormones of adaptation: Cortisol, Testosterone, Aldosterone, Triiodothyronine and Calcitonin (by the ELISA with the use of analyzer "RT-2100C" (ChPR) and corresponding sets of reagents from "Алкор Био", XEMA Co, Ltd and DRG International Inc).

After the initial testing, during the week 20 volunteers (10 women 33-47 y and 10 men 37-69 y) used Naftussya water (250 ml 1 hour before meals three times a day), and the other 10 (6 women

Table 1

Quantification of General Adaptation Reaction of Organism, first version [22]

Leukocytogram Lymphocytes level, %	General Adaptation Reaction of Organism	Eosinophils and Stub Neutrophils: 1÷6 %; Monocytes: 4÷7 %; Leukocytes: 4÷8 G/l	Eosinophils and Stub Neutrophils: <1; >6; Monocytes: <4; >7; Leukocytes: <4; >8 G/l
<21	Stress	1,22	0,02
21÷27	Training	1,46	0,74
28÷33	Quiet Activation	1,95	0,98
34÷43,5	Heightened Activation	1,70	0,90
≥44	Overactivation	0,26	

25ч63 y and 4 men 31ч60 y) “Balm Truskavets” (5 mL pre-diluted in 250 ml of boiled tap water according to a similar scheme. The next morning after completing the treatment, retesting was performed.

Reference values are taken from the database of our laboratory (EEG, GDV, Immunity) or instructions (HRV & ELISA). Results processed using the software

package “Statistica 6.4”.

Results and discussion

According to the algorithm of Truskavetsian Scientific School, at the preparatory stage of data analysis the registered parameters (variables) were normalized, which allowed their correct comparison [22,48]. Further, profiles of normalized parameters were created, the levels of which differ significantly before and after treatment (regardless of the nature of the adaptogen), as well as several parameters which according to the following discriminant analysis were still **recognizable**, despite the **insignificant** value of Student’s t criterion (Fig. 1).

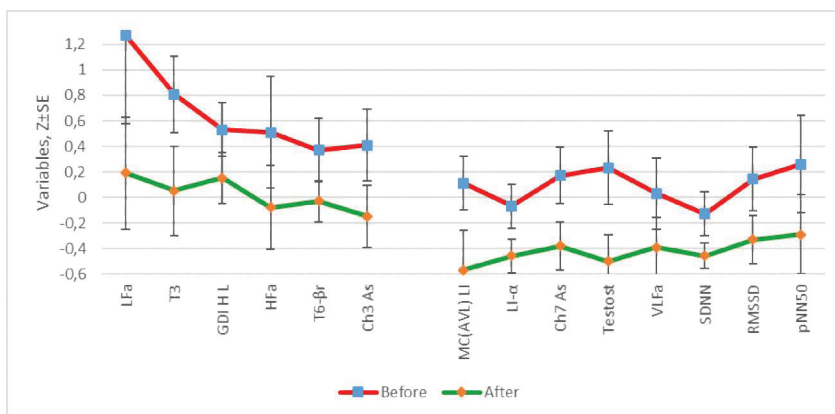


Fig. 1. Profiles of variables whose normalized levels ($Z \pm SE$) are decreasing under the influence of the treatment. Clusters B+/A0 and B0/A-

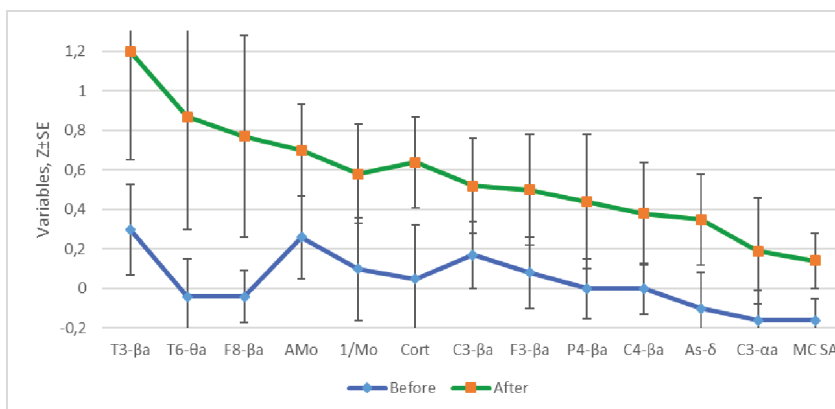


Fig. 2. Profiles of variables whose normalized levels ($Z \pm SE$) are increasing under the influence of the treatment. Cluster B0/A+

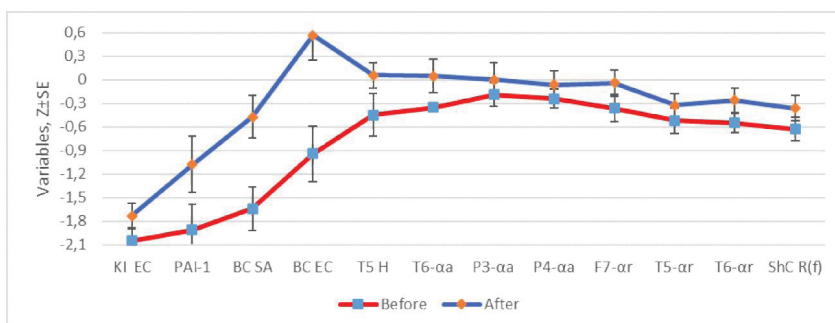


Fig. 3. Profiles of variables whose normalized levels ($Z \pm SE$) are increasing under the influence of the treatment. Cluster B-/A0

Another approach to quantifying effects is to calculate the direct differences between the final and initial parameters levels of each patient (Fig. 4).

Next, 39 parameters were grouped into 4 clusters, of which 2 are enhancing and 2 are reducing (Fig. 3 and Table 2).

In particular, the moderately **increased** levels of plasma triiodothyronine,

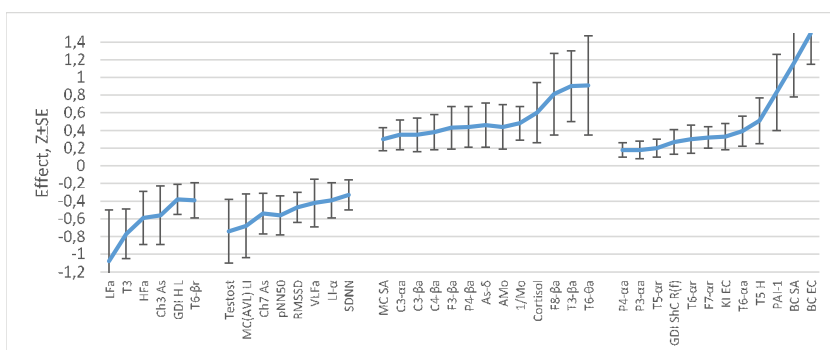


Fig. 4. The clusters of effects of the treatment as direct differences of normalized variables ($Z \pm SE$)

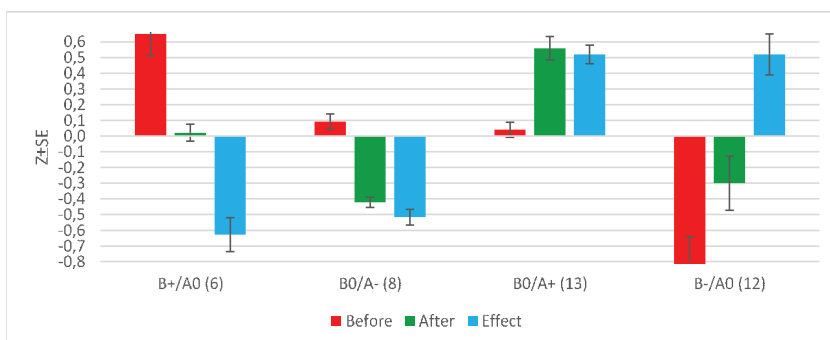


Fig. 5. Clusters of adaptogenic effects. The number of variables is indicated in parentheses

At the same time, **normal** levels of plasma testosterone, four HRV-markers of vagal tone **also decrease**, albeit slightly. This is accompanied by left lateralization (negative sign of symmetry / lateralization indices) of initially symmetrical (quasi-zero symmetry / lateralization indices) EEG β -rhythm, electrical conductivity of acupuncture points MC(AVL) and virtual seventh Chakra (cluster B0/A-).

PSD of β -rhythm in T6 locus as well as LF and HF bands of HRV, Entropy of Gas Discharge Image in Left projection (HGDI L) and right-sided (positive sign of symmetry index) asymmetry of the virtual third Chakra are completely **normalized** (cluster B+/A0).

Instead, the significantly **reduced** levels of the Popovych's adaptation index and epy bactericidal capacity of neutrophils (BCCN) vs both *E. coli* and *Staph. aureus* **increase** significantly, still remaining low. At the same time, the moderately **reduced** levels of the PSD of β -rhythm in F7, P4, P3, T6 and T5 loci and Entropy in T5 locus as well as Shape Coefficient of GDI in Right projection (SC GDI R) are completely **normalized** (cluster B-/A0).

That is, there is a **normalizing** (ambivalence-equilibratory) effect as one of the attributes of adaptogens [1,11,18,25,33] according to the good old "law of initial level".

On the other hand, **normal** levels of cortisol and circulating catecholamines (1/Mo as HRV-marker), sympathetic tone (AMo as HRV-marker) as well as activity of ν -, μ - and β -rhythm generating neurons in 7 loci **also increase**, albeit slightly. This is accompanied by a rightward shift in the symmetry of δ -rhythm (cluster B0/A+).

The described changes in parameters of EEG, HRV, hormones and bioelectrophotonics are negatively/positively correlated with the changes in parameters of phagocytosis [5,22,36,52] (as well as of immunity [4,6,8,22,35,37,38,51]), so effects of the treatment are physiologically favorable and therefore adaptogenic.

The previously selected variables were further subjected to discriminant analysis with the aim not so much to discover which of them are formally characteristic, but to visualize the integral state of each volunteer. The forward stepwise program included only 14

Table 2

Clusters of adaptogenic effects as differences between levels ($Z \pm SE$) after and before treatment

Clusters and Variables	R	Before (30)	After (30)	Effect (30)
B+/A0		0,65±0,14	0,02±0,05	-0,63±0,11
Triiodothyronine	0,181	0,81±0,30	0,05±0,35	-0,77±0,28
T6-β PSD r	0,145	0,37±0,25	-0,03±0,16	-0,39±0,20
PSD LF band		1,27±0,69	0,19±0,44	-1,08±0,58
PSD HF band		0,51±0,44	-0,08±0,33	-0,59±0,30
Chakra 3 Asymmetry		0,41±0,28	-0,15±0,24	-0,56±0,33
Entropy GDI Left		0,53±0,21	0,15±0,20	-0,38±0,17
B0/A-		0,09±0,05	-0,42±0,03	-0,52±0,05
Testosterone	0,208	0,23±0,29	-0,50±0,21	-0,74±0,36
SDNN HRV	0,179	-0,13±0,17	-0,46±0,10	-0,33±0,17
RMSSD HRV		0,14±0,25	-0,33±0,19	-0,47±0,17
pNN ₅₀ HRV		0,26±0,38	-0,29±0,31	-0,56±0,22
PSD VLF band		0,03±0,28	-0,39±0,23	-0,42±0,27
Laterality-α		-0,07±0,17	-0,46±0,13	-0,39±0,20
Chakra 7 Asymmetry	0,204	0,17±0,22	-0,38±0,19	-0,54±0,23
AP MC(AVL) Laterality		0,11±0,21	-0,57±0,31	-0,68±0,36
B0/A+		0,04±0,05	0,56±0,07	+0,52±0,06
Cortisol	-0,182	0,05±0,27	0,64±0,23	+0,60±0,34
Asymmetry-δ	-0,162	-0,10±0,18	0,35±0,23	+0,46±0,25
T3-β PSD a	-0,166	0,30±0,23	1,20±0,55	+0,90±0,40
F3-β PSD a	-0,141	0,08±0,18	0,50±0,28	+0,43±0,24
T6-θ PSD a	-0,091	-0,04±0,19	0,87±0,57	+0,91±0,56
F8-β PSD a		-0,04±0,13	0,77±0,51	+0,81±0,46
P4-β PSD a		0,00±0,15	0,44±0,34	+0,44±0,23
C4-β PSD a		0,00±0,13	0,38±0,26	+0,38±0,20
C3-β PSD a		0,17±0,17	0,52±0,24	+0,35±0,19
C3-α PSD a		-0,16±0,15	0,19±0,27	+0,35±0,17
Amplitude of Mode HRV		0,26±0,21	0,70±0,23	+0,44±0,25
1/Mode HRV		0,10±0,26	0,58±0,25	+0,48±0,19
Microbial count for Staph. aur.		-0,16±0,11	0,14±0,14	+0,30±0,13
B-/A0		-0,82±0,18	-0,30±0,17	+0,52±0,13
Bactericidity vs E. coli	-0,349	-0,94±0,35	0,57±0,32	+1,50±0,35
Bactericidity vs Staph. aureus	-0,332	-1,64±0,28	-0,47±0,27	+1,16±0,38
Killing Index vs E. coli	-0,164	-2,05±0,15	-1,73±0,16	+0,33±0,15
Popovych's Adaptation Index-1		-1,91±0,32	-1,08±0,36	+0,83±0,43
T5-α PSD r	-0,097	-0,52±0,16	-0,32±0,15	+0,20±0,10
T6-α PSD a		-0,35±0,06	0,05±0,21	+0,39±0,17
T6-α PSD r		-0,55±0,12	-0,26±0,16	+0,30±0,16
P4-α PSD a		-0,24±0,12	-0,06±0,17	+0,18±0,08
P3-α PSD a		-0,19±0,15	0,00±0,22	+0,18±0,10
F7-α PSD r		-0,36±0,17	-0,04±0,17	+0,32±0,12
T5 PSD Entropy		-0,45±0,27	0,06±0,16	+0,51±0,26
Shape Coefficient Right (f)		-0,63±0,15	-0,36±0,16	+0,27±0,14

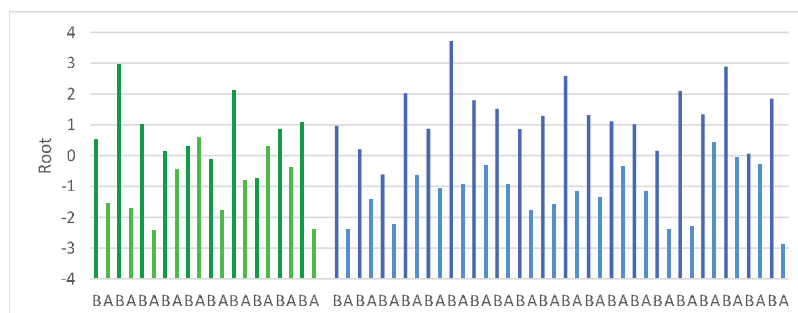


Fig. 6. Individual values of discriminant Root before (B) and after (A) course of intake of the Phytocomposition or the Naftussya water. A smaller column height reflects a decrease in variables positively correlated with the root, but an increase in variables inversely related to the root (please see Table 2)

Student's criterion (Tables 3-4), while other variables were outside the model, despite significant (*) changes (Tables 5-6). On the face of it, the Wilks' and Student's statistics do not match completely.

variables in the discriminant model, including those subject to non-significant ($t < 2,02$) effects according to the

On the basis of the raw coefficients and constant (Table 7), the individual values of the canonical discriminant roots were calculated with the following

Table 3

Discriminant Function Analysis Summary
 Step 14, N of vars in model: 14; Grouping: 2 grps;
 Wilks' Lambda: 0,4117; approx. $F_{(14)}=4,6$; $p<10^{-4}$

Variables currently in the model	State (n) and Mean±SE			Parameters of Wilks' Statistics					Refer Cv SD
	Before (30)	After (30)	Effect (30)	Wilks' Λ	Partial Λ	F-remove (1,45)	p-level	Tolerance	
T6- β PSD, %	35,9 4,1	29,4 2,7	-6,5 3,2*	0,439	0,939	2,94	0,093	0,582	29,8 0,554
T3- β PSD, $\mu V^2/Hz$	94 13	145 31	+50 23*	0,473	0,870	6,73	0,013	0,151	77 0,726
F3- β PSD, $\mu V^2/Hz$	83 10	106 15	+23 13	0,445	0,926	3,60	0,064	0,117	79 0,682
T5- α PSD, $\mu V^2/Hz$	25,7 2,9	29,2 2,7	+3,5 1,9	0,504	0,816	10,1	0,003	0,393	35,1 0,516
T6- θ PSD, $\mu V^2/Hz$	22 4	41 11	+18 11	0,428	0,962	1,77	0,190	0,732	23 0,869
Asymmetry- δ , %	39,3 4,3	50,3 5,5	+11,0 6,0	0,452	0,911	4,39	0,042	0,792	41,8 0,580
SDNN HRV, msec	52,0 5,1	42,2 3,2	-9,8 4,9*	0,414	0,995	0,21	0,651	0,453	55,9 0,531
Testosterone standardized, Z	+0,23 0,29	-0,50 0,21	-0,74 0,36*	0,466	0,883	5,96	0,019	0,726	0 0,500
Cortisol, nM/L	375 31	442 26	+67 38	0,436	0,945	2,63	0,112	0,641	370 0,303
Triiodothyronine, nM/L	2,61 0,15	2,22 0,18	-0,38 0,14*	0,431	0,955	2,12	0,152	0,756	2,20 0,227
Bactericidity vs E. coli, 10^9 B/L	89,5 3,5	104,4 3,1	+14,9 3,5*	0,421	0,979	0,98	0,329	0,351	99 0,100
Killing Index vs E. coli, %	42,2 1,5	45,3 1,5	+3,2 1,4*	0,446	0,923	3,78	0,058	0,293	62,0 0,156
Bactericidity vs St. aur., 10^9 B/L	88,4 2,9	100,7 2,8	+12,3 4,0*	0,431	0,956	2,07	0,157	0,491	106 0,100
Chakra 7 Asymmetry	0,08 0,05	-0,05 0,05	-0,13 0,05*	0,476	0,865	7,03	0,011	0,649	0,04 0,24

Notes. In each column, the first line is the average, the second – SE. In norm column - the average and Cv or SD. The "Effect" and "Norm" columns are not the result of discriminant analysis

Table 4

Summary of stepwise analysis of discriminant variables ranked by criterion Λ

Variables currently in the model	F to enter	p-level	Λ	F-value	p-value
Bactericidity vs E. coli, 10^9 B/L	10,1	0,002	0,852	10,1	0,002
SDNN HRV, msec	5,95	0,018	0,771	8,46	0,001
Chakra 7 Asymmetry	4,85	0,032	0,710	7,64	10^{-3}
Testosterone standardized, Z	5,62	0,021	0,644	7,60	10^{-4}
T6- β PSD, %	3,60	0,063	0,604	7,09	10^{-4}
Cortisol, nM/L	2,20	0,144	0,580	6,41	10^{-4}
T3- β PSD, $\mu V^2/Hz$	1,94	0,169	0,559	5,87	10^{-4}
Asymmetry- δ , %	1,95	0,168	0,538	5,47	10^{-4}
T5- α PSD, $\mu V^2/Hz$	3,04	0,087	0,507	5,40	10^{-4}
F3- β PSD, $\mu V^2/Hz$	3,11	0,084	0,477	5,37	10^{-4}
Killing Index vs E. coli, %	1,86	0,179	0,459	5,14	10^{-4}
Triiodothyronine, nM/L	1,59	0,213	0,444	4,90	10^{-4}
Bactericidity vs St. aur., 10^9 B/L	1,74	0,193	0,428	4,73	10^{-4}
T6- θ PSD, $\mu V^2/Hz$	1,77	0,190	0,412	4,59	10^{-4}

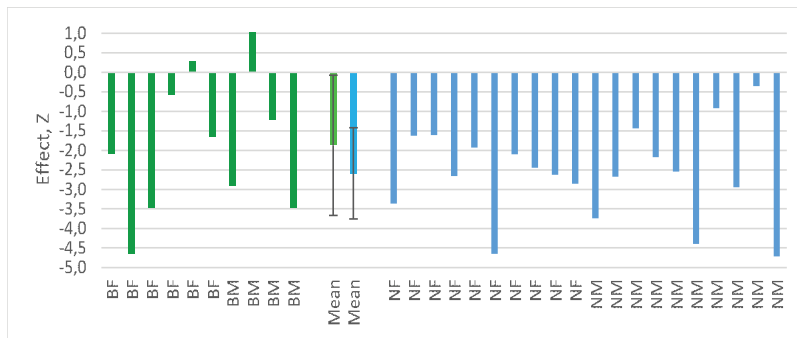


Fig. 7. Individual and average (M \pm SE) changes in discriminant Root at Female (F) and Male (M) caused by intake of the Balm (B) or the Naftussya water (N)

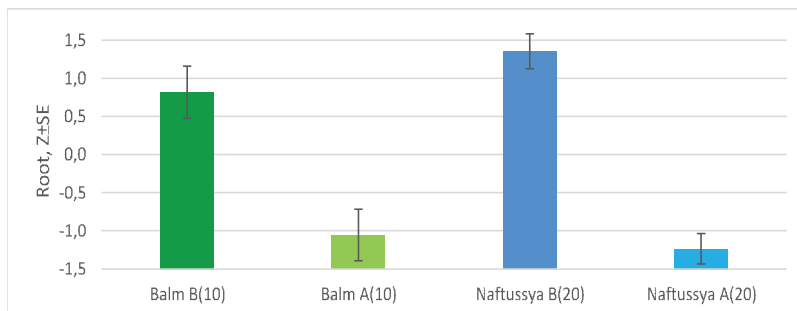


Fig. 8. Average (M \pm SE) values of discriminant Root before (B) and after (A) course of use of the Balm and the Naftussya water

visualization in Fig. 6.

As we can see, the reaction to both Phytocomposition and Naftussya water drinking takes place in almost all participants with some exception (Fig. 6), although the severity of the reaction has significant individual differences (Fig. 7), which is quite natural.

The accuracy of the retrospective classification of phytocomposition effects by calculating individual classification functions based on

Table 5

EEG variables currently not in the discriminant model

Variables currently not in the model	State (n) and Mean \pm SE			Parameters of Wilks' Statistics					Refer Cv SD
	Before (30)	After (30)	Effect (30)	Wilks' Λ	Partial Λ	F to enter	p-level	Tolerance	
Laterality- α , %	-3 6	-17 4	-13 7	0,408	0,990	0,45	0,504	0,639	-1 34
F7- α PSD, %	22,4 2,4	27,0 2,4	+4,6 1,7*	0,412	1,000	0,01	0,940	0,446	27,6 0,522
C3- α PSD, μ V ² /Hz	135 25	193 44	+58 29*	0,412	1,000	0,01	0,936	0,294	162 1,039
T6- α PSD, %	25,6 2,1	30,9 2,8	+5,3 2,8	0,411	0,999	0,03	0,873	0,256	35,5 0,502
T6- α PSD, μ V ² /Hz	63 9	121 32	+58 25*	0,412	1,000	10 ⁻⁴	0,994	0,506	114 1,302
P3- α PSD, μ V ² /Hz	216 55	286 84	+70 39	0,410	0,997	0,14	0,711	0,365	287 1,319
P4- α PSD, μ V ² /Hz	195 46	265 66	+70 29*	0,412	1,000	0,02	0,894	0,365	288 1,318
P4- β PSD, μ V ² /Hz	89 8	113 18	+24 13	0,412	1,000	0,01	0,918	0,291	89 0,611
P3- β PSD, μ V ² /Hz	104 10	120 16	+16 8*	0,411	0,999	0,05	0,827	0,276	93 0,665
C4- β PSD, μ V ² /Hz	96 8	121 17	+25 13	0,411	0,998	0,07	0,786	0,118	96 0,691
F8- β PSD, μ V ² /Hz	43 5	71 17	+28 16	0,409	0,993	0,30	0,583	0,446	44 0,771
C3- β PSD, μ V ² /Hz	96 8	121 17	+25 13	0,411	0,998	0,09	0,763	0,063	96 0,691
Entropy T5 PSD	0,767 0,035	0,833 0,021	+0,066 0,033*	0,411	0,999	0,05	0,832	0,652	0,825 0,156

Table 6

HRV, Immune and Biophysics variables currently not in the discriminant model

Variables currently not in the model	State (n) and Mean±SE			Parameters of Wilks' Statistics					
	Before (30)	After (30)	Effect (30)	Wilks' Λ	Partial Λ	F to enter	p-level	Tolerance	Refer Cv SD
Mode HRV, msec	864 26	822 26	-48 19*	0,412	1,000	10 ⁻⁵	0,999	0,627	874 0,115
Amplitude Mode HRV, %	43,6 2,9	48,4 2,9	4,8 2,8	0,407	0,989	0,48	0,490	0,796	39,2 0,329
RMSSD HRV, msec	30,9 3,8	24,0 2,9	-6,8 2,4*	0,410	0,996	0,17	0,683	0,221	29,4 0,482
pNN ₅₀ , %	11,6 3,0	6,7 2,3	-4,9 2,0*	0,412	1,000	0,01	0,910	0,284	9,0 0,846
PSD HF band, msec ²	545 153	360 110	-185 97	0,412	1,000	10 ⁻³	0,963	0,377	360 0,750
PSD LF band, msec ²	981 197	670 125	-310 153*	0,404	0,982	0,82	0,370	0,218	635 0,468
PSD VLF band, msec ²	1261 197	963 147	-298 185	0,408	0,991	0,39	0,535	0,750	1262 0,561
Microbial count for St. aur., B/Ph	60,0 1,1	63,0 1,3	+3,0 1,3*	0,411	0,999	0,03	0,866	0,445	61,6 0,160
Popovych's Adaptation Index-1	1,24 0,08	1,44 0,09	+0,20 0,10*	0,410	0,996	0,18	0,968	0,725	1,71 0,245
AP MC(AVL) Laterality, %	+0,2 0,4	-1,1 0,6	-1,3 0,7	0,412	1,000	0,01	0,904	0,730	0 1,9
Shape Coefficient GDI Right (f), un	13,28 0,25	13,71 0,25	+0,43 0,23	0,411	0,999	0,05	0,832	0,726	14,30 0,114
Entropy GDI Left	3,83 0,03	3,77 0,03	-0,05 0,02*	0,412	1,000	10 ⁻³	0,968	0,725	3,75 0,038
Chakra 3 Asymmetry	0,15 0,06	0,02 0,06	-0,13 0,07	0,410	0,996	0,18	0,670	0,717	0,06 0,23

130

Table 7

Standardized and raw coefficients and constant for discriminant variables

Variables	Coefficients	
	Standardized	Raw
Bactericidity vs E. coli, 10 ⁹ B/L	-0,321	-0,018
SDNN HRV, msec	0,131	0,006
Chakra 7 Asymmetry	0,595	2,180
Testosterone standardized, Z	0,523	0,513
T6- β PSD, %	0,423	0,022
Cortisol, nM/L	-0,382	-0,002
T3- β PSD, $\mu V^2/Hz$	-1,210	-0,009
Asymmetry- δ , %	-0,437	-0,015
T5- α PSD, $\mu V^2/Hz$	-0,891	-0,057
F3- β PSD, $\mu V^2/Hz$	1,037	0,015
Killing Index vs E. coli, %	-0,670	-0,082
Triiodothyronine, nM/L	0,318	0,354
Bactericidity vs St. aur., 10 ⁹ B/L	-0,390	-0,025
T6- θ PSD, $\mu V^2/Hz$	-0,296	-0,281
	Constant	8,671
	Eigenvalue	1,429
Squared Mahalanobis Distance=5,52; F ₍₁₄₎ =4,5; p<10 ⁻⁴		
Canonical R=0,767; Wilks' Λ =0,4117; $\chi^2_{(14)}$ =45; p<10 ⁻⁴		

its coefficients and constants (Table 8) is 90% (Table 9).

The adrenomimetic effect of both "Balm Kryms'kyi" and ginseng tincture on the isolated heart of a frog [1], due to

inhibition of catechol-o-methyltransferase activity [39], is associated with polyphenols.

However, we are inclined to the neurogenic mechanism of the adreno-

Table 8

Coefficients and constants of classification functions

Variables	Clusters	Before 0,500	After 0,500
Bactericidity vs <i>E. coli</i> , 10 ⁹ B/L		-0,408	-0,366
SDNN HRV, msec		0,391	0,378
Chakra 7 Asymmetry		-8,295	-13,42
Testosterone standardized, Z		-2,603	-3,808
T6-β PSD, %		0,074	0,022
Cortisol, nM/L		0,057	0,063
T3-β PSD, μV ² /Hz		0,031	0,053
Asymmetry-δ, %		0,177	0,214
T5-α PSD, μV ² /Hz		0,604	0,739
F3-β PSD, μV ² /Hz		-0,011	-0,046
Killing Index vs <i>E. coli</i> , %		1,608	1,800
Triiodothyronine, nM/L		-1,373	-2,204
Bactericidity vs <i>St. aur.</i> , 10 ⁹ B/L		0,893	0,951
T6-θ PSD, μV ² /Hz		2,081	2,741
	Constants	-87,54	-107,9

sympathomimetic effect of the phytocomposition revealed in this study. This is consistent with literature data on the direct neurotropic effect of phytoadaptogens in vitro and in vivo [2,43-45], as well as our data on changes in EEG parameters.

The figures presented by Winkelmann T et al [60] give us reason to assume that the loci C3/C4 projected precentral gyrus, T3/T4 – inferior temporal gyrus, F3/F4 - caudal anterior cingulate cortex or rostral middle frontal gyrus, P3/P4 – supramarginal gyrus, T5/T6 – transverse temporal cortex. The **thickness** of these cortical structures is positively correlated with the HF HRV as marker of vagal tone. However, according to our data, an increase in **electrical activity**, or more precisely PSD, of neurons that project to the listed loci is

accompanied by a moderate, within the normal range, decrease in vagal tone, as well as plasma levels of testosterone and triiodothyronine in combination with a moderate increase in the levels of cortisol and circulating catecholamines. This is consistent with the concept that adaptogens are **eustress** inducers that prevent the development of **distress** under the influence of pathogenic factors [19,20,33,34,46].

In previous studies of our laboratory, in line with the concept of the neuro-endocrine-immune complex [49], relationships between EEG and HRV [50,53], EEG&HRV and adaptogene hormones [31,48], EEG&HRV and immunity [22,35-38,48,51,52] parameters were tracked in detail.

With regard to the mechanism of the neurotropic action of phytochemicals, in particular polyphenols, we suggest the mediating role of aryl hydrocarbon receptors of neurons [29,30,41]. The possibility of irritation by phytochemicals of the chemoreceptor terminals of the afferent vagal fibers in the intestine with subsequent influence on the activity of CNS neurons should not be rejected [14].

In conclusion, we will discuss the place and role of biophotonics and

Table 9

Classification Matrix

Group	Rows: Observed classifications Columns: Predicted classifications		
	Percent Correct	B p=,50000	A p=,50000
Before	90,0	27	3
After	90,0	3	27
Total	90,0	30	30

acupuncture parameters in the adaptogenic effects of the phytocomposition. Previously, it was shown in our laboratory that GDV parameters significantly correlate with parameters of the neuro-endocrine-immune complex [3-6,8,9] and acupuncture points [7] and respond to the influence of another adaptogen - Naftussya bioactive water [23]. Unidirectional changes in the symmetry of the third and seventh Chakras, electrical conductivity of acupuncture points MC(AVL) (represent the immune system) and EEG alpha-rhythm as well as opposite changes in the delta-rhythm were found in this study. According to Ayurveda **third Chakra** associated with **celiac plexus ganglion** and **spleen** as well as [endocrine] pancreas, liver, gall bladder, stomach, duodenum, pancreas; **seventh Chakra** - with **right** (paired EEG loci) and upper brain as well as pineal gland [13]. Therefore, these parameters of biophotonics and acupuncture logically fit into the structure of the anti-inflammatory cholinergic reflex [14].

Acknowledgment

I express sincere gratitude to administration of clinical sanatorium "Moldova", "Truskavets' Spa" and "Truskavets'kurort" as well as my coworkers Korolyshyn TA, Dubkova GI, Kovbasnyuk MM, Hubyts'kyi VY and Kikhtan VV for help in recording tests. Special thanks to the volunteers.

Accordance To Ethics Standards

Tests in patients are carried out in accordance with positions of Helsinki Declaration 1975, revised and complemented in 2002, and directive of National Committee on ethics of scientific researches. During realization of tests from all participants the informed consent is got and used all measures for providing of anonymity of participants.

Reference

1. Alyeksyeyev OI, Popovych IL, Panasyuk YeM, Barylyak LG, Saranca SN, Shumakov MF. Adaptogens and Radiation [in Ukrainian]. Kyiv. Naukova dumka; 1996: 126.
2. Asea A, Kaur P, Panossian A, Wikman KG. Evaluation of molecular chaperons Hsp72 and neuropeptide Y as characteristic markers of adaptogenic activity of plant extracts. *Phytomedicine*. 2013; 20(14): 1323-1329.
3. Babelyuk VE, Gozhenko AI, Dubkova GI, Babelyuk NV, Zukow W, Kovbasnyuk MM, Popovych IL. Causal relationships between the parameters of gas discharge visualization and principal neuroendocrine factors of adaptation. *Journal of Physical Education and Sport*. 2017; 17(2): 624-637.
4. Babelyuk VYe, Gozhenko AI, Dubkova GI, Zukow W, Hubyts'kyi VY, Ruzhylo SV, Fedayeva SI, Kovalchuk HY, Popovych IL. Causal relationships between the parameters of gas discharge visualization and immunity. *Pedagogy and Psychology of Sport*. 2021; 7(1): 115-134.
5. Babelyuk VY, Gozhenko AI, Dubkova GI, Babelyuk NV, Zukow W, Kindzer BM, Kovbasnyuk MM, Popovych IL. Causal relationships between the parameters of gas discharge visualization and phagocytosis. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021; 11(6): 268-276.
6. Babelyuk VYe, Popadynets' OO, Dubkova GI, Zukow W, Muszkieta R, Gozhenko OA, Popovych IL. Entropy of gas-discharge image correlates with the entropies of EEG, immunocytogram and leukocytogram but not HRV. *Pedagogy and Psychology of Sport*. 2020; 6(2): 30-39.
7. Babelyuk VY, Tserkovniuk RG, Babelyuk NV, Uukow X, Ruzhylo SV, Dubkova GI, Korolyshyn TA, Hubyts'kyi VY, Kikhtan VV, Gozhenko AI, Popovych IL. The parameters of gas discharge visualization (biophotonics) correlated with parameters of acupuncture points, EEG, HRV and hormones. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021; 11(12): 359-373.
8. Babelyuk VY, Tserkovnyuk RG, Ruzhylo SV, Dubkova GI, Babelyuk NV, Zukow W, Popovych IL. Causal relationships between the parameters of gas discharge visualization and leukocytogram. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021; 11(7): 258-269.
9. Babelyuk VY, Tserkovniuk RG, Dubkova GI, Kruhliy YS, Korolyshyn TA, Babelyuk NV,

- Zukow W, Ruzhylo SV, Fihura OA, Gozhenko AI, Popovych IL. Relationships between the neuro-endocrine parameters and virtual chakras energy and asymmetry. *Journal of Education, Health and Sport*. 2022; 12(1): 235-249.
10. Baevskiy RM, Ivanov GG. Heart Rate Variability: theoretical aspects and possibilities of clinical application [in Russian]. *Ultrazvukovaya i funktsionalnaya diagnostika* 2001; 3: 106-127.
 11. Balanovs'kyi VP, Popovych IL, Karpynets' SV. About ambivalence-equilibratory character of influence of curative water Naftussya on organism of human [in Ukrainian]. *Dopovidi ANU. Mat pryv tekhn nauky*. 1993; 3: 154-158.
 12. Berntson GG, Bigger JT jr, Eckberg DL, Grossman P, Kaufman PG, Malik M, Nagaraja HN, Porges SW, Saul JP, Stone PH, Van der Molen MW. Heart Rate Variability: Origines, methods, and interpretive caveats. *Psychophysiology*. 1997; 34: 623-648.
 13. Chase CR. The geometry of emotions: Using Chakra acupuncture and 5-Phase Theory to describe personality archetypes for clinical use. *Med Acupunct*. 2018; 30(4): 167-178.
 14. Chavan SS, Pavlov VA, Tracey KJ. Mechanism and therapeutic relevance of neuro-immune communication. *Immunity*. 2017; 46(6): 927-942.
 15. Esmaealzadeh N, Iranpanah A, Sarris J, Rahimi R. A literature review of the studies concerning selected plant-derived adaptogens and their general function in body with a focus on animal studies. *Phytomedicine*. 2022; 105: 154354.
 16. Fihura OA, Ruzhylo SV, ĩukow X, Popovych IL. Immediate effects of Ukrainian phytocomposition on biophotonics (GDV), EEG and HRV parameters. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021; 11(7): 349-365.
 17. Fihura OA, Ruzhylo SV, Popovych IL. Ukrainian adaptogenic phytocomposition "Balm Truskavets'" modulate EEG, HRV and biophotonics (GDV) parameters. *Journal of marine medicine*. 2022; 2(95): 99-108.
 18. Fihura OA, Ruzhylo SV, Zakalyak NR. Phytoadaptogen reverses the adverse effects of Naftussya bioactive water on dynamic muscle performance in healthy rats. *Quality in Sport*. 2022; 8(2): 45-55.
 19. Flyunt IS, Chebanenko OI, Hrinchenko BV, Barylyak LG, Popovych IL. Balneophytoradiodefensology. Influence of therapeutic factors of Truskavets' spa on the state of adaptation and protection systems of the victims of the Chornobyl disaster [in Ukrainian]. Kyiv. Computerpress; 2002: 112.
 20. Garkavi LKh, Kvakina YeB, Ukolova MA. Adaptive Reactions and Resistance of the Organism [in Russian]. Rostov n/D. Rostov University Publishing House, 3rd ed add; 1990: 224.
 21. Gerontakos SE, Casteleijn D, Shikov AN, Wardle J. A critical review to identify the domains used to measure the effect and outcome of adaptogenic herbal medicines. *Yale J Biol Med*. 2020; 93(2): 327-346.
 22. Gozhenko AI, Korda MM, Popadynets' OO, Popovych IL. Entropy, Harmony, Synchronization and their Neuro-endocrine-immune Correlates. Odesa Feniks; 2021: 232. [in Ukrainian].
 23. Gozhenko AI, Sydoruk NO, Babelyuk VYe, Dubkova GI, Flyunt VR, Hubyts'kyi VYo, Zukow W, Barylyak LG, Popovych IL. Modulating effects of bioactive water Naftussya from layers Truskavets' and Pomyarky on some metabolic and biophysic parameters at humans with dysfunction of neuro-endocrine-immune complex. *Journal of Education, Health and Sport*. 2016; 6(12): 826-842.
 24. Heart Rate Variability. Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use. Task Force of ESC and NASPE. *Circulation*. 1996; 93(5): 1043-1065.
 25. Hrinchenko BV. Adaptive balneophytotherapy as a sanogenetic basis for rehabilitation of neuro-endocrine-immune system dysfunction [in Ukrainian]. *Medical Hydrology and Rehabilitation*. 2008; 6(1): 85-97.
 26. Hrinchenko BV, Ivanyts'ka OM, Safyanyk TV. Influence of balm "Kryms'kyi" on gastric secretion, cholekinetics and mineralocorticoid activity [in Ukrainian]. *Medical Hydrology and Rehabilitation*. 2006; 4(4): 30-36.
 27. Ivassivka SV, Bubnyak AB, Kovbasnyuk MM, Popovych IL. Genesis and role of phenols in waters from Naftussya layer [in Ukrainian]. In: *Problems of pathology in experiment and clinic*. Scientific works of Drohobych Medical Institute. Vol. XV. Drohobych; 1994: 6-11.
 28. Ivassivka SV, Popovych IL, Aksentiychuk BI, Bilas VR. Nature of Balneofactors of Water Naftussya and the Essence of its Therapeutic and Preventive Action [in Ukrainian].

- Truskavets'. Truskavets'kurort; 1999: 125.
29. Keshavarzi M, Khoshnoud MJ, Ghaffarian Bahraman A, Mohammadi-Bardbori A. An Endogenous Ligand of Aryl Hydrocarbon Receptor 6-Formylindolo[3,2-b] Carbazole (FICZ) Is a Signaling Molecule in Neurogenesis of Adult Hippocampal Neurons. *J Mol Neurosci*. 2020; 70: 806–817.
30. Kimura E, Tohyama C. Embryonic and Postnatal Expression of Aryl Hydrocarbon Receptor mRNA in Mouse Brain. *Front Neuroanat*. 2017; 11: 4.
31. Korda MM, Gozhenko AI, Fihura OA, Popovych DV, Ĺukow X, Popovych IL. Relationships between plasma levels of main adaptogene hormones and EEG&HRV parameters at human with dysadaptation. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021; 11(12): 492-512.
32. Korotkov KG. Energy Fields Electrophotonic Analysis in Humans and Nature. Second updated edition. Translated from Russian by the author. Edited by Berney Williams and Lutz Rabe. 2014: 233.
33. Kostyuk PG, Popovych IL, Ivassivka SV (Editors). Chornobyl, Adaptive and Protection Systems, Rehabilitation. Adaptive, metabolic, hemostasis and immunological aspects of diagnostics and balneo- and phyto-rehabilitation in Truskavets' spa of persons exposed to Chornobyl accident factors [in Ukrainian]. Kyiv. Computerpress; 2006: 348.
34. Kozyavkina OV, Kozyavkina NV, Gozhenko OA, Gozhenko AI, Barylyak LG., Popovych IL. Bioactive Water Naftussya and Neuro-Endocrine-Immune Complex [in Ukrainian]. Kyiv. UNESCO-SOCIO; 2015: 349.
35. Kul'chyns'kyi AB, Gozhenko AI, Zukow W, Popovych IL. Neuro-immune relationships at patients with chronic pyelonephritis and cholecystitis. Communication 3. Correlations between parameters EEG, HRV and Immunogram. *Journal of Education, Health and Sport*. 2017; 7(3): 53-71.
36. Kul'chyns'kyi AB, Kovbasnyuk MM, Korolyshyn TA, Kyjenko VM, Zukow W, Popovych IL. Neuro-immune relationships at patients with chronic pyelonephrite and cholecystite. Communication 2. Correlations between parameters EEG, HRV and Phagocytosis. *Journal of Education, Health and Sport*. 2016; 6(10): 377-401.
37. Kul'chyns'kyi AB, Kyjenko VM, Zukow W, Popovych IL. Causal neuro-immune relationships at patients with chronic pyelonephritis and cholecystitis. Correlations between parameters EEG, HRV and white blood cell count. *Open Medicine*. 2017; 12(1): 201-213.
38. Kul'chyns'kyi AB, Zukow W, Korolyshyn TA, Popovych IL. Interrelations between changes in parameters of HRV, EEG and humoral immunity at patients with chronic pyelonephritis and cholecystitis. *Journal of Education, Health and Sport*. 2017; 7(9): 439-459.
39. Lupandin AV. On the role of catecholaminergic synapses in the mechanism of adaptation formation with the participation of polyphenolic adaptogens [in Russian]. *Fiziol Zh SSSR*. 1989; 75(8): 1082-1088.
40. Newberg AB, Alavi A, Baime M, Pourdehnad M, Santanna J, d'Aquili E. The measurement of regional cerebral blood flow during the complex cognitive task of meditation: a preliminary SPECT study. *Psychiatry Research: Neuroimaging Section*. 2001; 106: 113-122.
41. Ojo ES, Tischkau SA. The Role of AhR in the Hallmarks of Brain Aging: Friend and Foe. *Cells*. 2021; 10(10): 2729.
42. Panasyuk YM, Levkut LH, Popovych IL, Alekseyev OI, Kovbasnyuk MM, Balanovskiy VP. Experimental study of adaptogenic properties of "Crimean" balm [in Ukrainian]. *Fiziol Zh*. 1994; 40(3-4): 25-30.
43. Panossian A, Wikman G. Effects of adaptogens on the central nervous system and the molecular mechanisms associated with their stress-protective activity. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2010; 3(1): 188-224.
44. Panossian A, Seo EJ, Efferth T. Novel molecular mechanisms for the adaptogenic effects of herbal extracts on isolated brain cells using systems biology. *Phytomedicine*. 2018; 50: 257-284.
45. Panossian A, Seo EJ, Efferth T. Effects of anti-inflammatory and adaptogenic herbal extracts on gene expression of eicosanoids signaling pathways in isolated brain cells. *Phytomedicine*. 2019; 60: 152881.
46. Panossian AG, Efferth T, Shikov AN, Pozharitskaya ON, Kuchta K, Mukherjee PK, Banerjee S, Heinrich M, Wu W, Guo DA, Wagner H. Evolution of the adaptogenic concept from traditional use to medical systems: Pharmacology of stress- and aging-related diseases. *Med Res Rev*. 2021; 41(1): 630-703.

47. Pat. 10271 Ukraine MKI A 61 K 31/00. Adaptogenic agent [in Ukrainian]. Panasyuk YM, Levkut LG, Popovych IL, Shumakov MF, Sychova AO, Alekseyev OI, Bakova MM. 1996. Bull № 4.
48. Polovynko IS, Zukow W. Variety of immune responses to chronic stress in rat male. *Journal of Education, Health and Sport*. 2016; 6(12): 843-856.
49. Popovych IL. The concept of neuro-endocrine-immune complex (review) [in Russian]. *Medical Hydrology and Rehabilitation*. 2009; 7(3): 9-18.
50. Popovych IL, Kozyavkina OV, Kozyavkina NV, Korolyshyn TA, Lukovych YuS, Barylyak LG. Correlation between Indices of the Heart Rate Variability and Parameters of Ongoing EEG in Patients Suffering from Chronic Renal Pathology. *Neurophysiology*. 2014; 46(2): 139-148.
51. Popovych IL, Kul'chyns'kyi AB, Korolyshyn TA, Zukow W. Interrelations between changes in parameters of HRV, EEG and cellular immunity at patients with chronic pyelonephritis and cholecystitis. *Journal of Education, Health and Sport*. 2017; 7(10): 11-23.
52. Popovych IL, Kul'chyns'kyi AB, Gozhenko AI, Zukow W, Kovbasnyuk MM, Korolyshyn TA. Interrelations between changes in parameters of HRV, EEG and phagocytosis at patients with chronic pyelonephritis and cholecystitis. *Journal of Education, Health and Sport*. 2018; 8(2): 135-156.
53. Popovych IL, Lukovych YuS, Korolyshyn TA, Barylyak LG, Kovalska LB, Zukow W. Relationship between the parameters heart rate variability and background EEG activity in healthy men. *Journal of Health Sciences*. 2013; 3(4): 217-240.
54. Popovych IL, Vis'tak HI, Gumega MD, Ruzhylo SV. Vegetotropic Effects of Bioactive Water Naftussya and their Endocrine-Immune, Metabolic and Hemodynamic Accompaniments [in Ukrainian]. Kyiv. UNESCO-SOCIO; 2014: 163.
55. Ruzhylo SV, Fihura OA, Zukow W, Popovych IL. Immediate neurotropic effects of Ukrainian phytocomposition. *Journal of Education, Health and Sport*. 2015; 5(4): 415-427.
56. Sergeeva I, Kiseleva T, Pomozova V, Shkrabak N, Frolova N, Vereshchagin A. Experimental studies of the effect of schisandrachinensis extract on the state of adaptive capabilities of rats under chronic and general exposure to cold. *Int J Environ Res Public Health*. 2021; 18(22): 11780.
57. Shaffer F, Ginsberg JP. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. *Front Public Health*. 2017; 5: 258.
58. Shannon CE. A mathematical theory of information. *Bell Syst Tech J*. 1948; 27: 379-423.
59. Todorova V, Ivanov K, Ivanova S. Comparison between the biological active compounds in plants with adaptogenic properties (*Rhaponticum carthamoides*, *Lepidium meyenii*, *Eleutherococcus senticosus* and *Panax ginseng*). *Plants (Basel)*. 2021; 11(1): 64.
60. Winkelmann T, Thayer JF, Pohlak ST, Nees F, Grimm O, Flor H. Structural brain correlates of heart rate variability in healthy young adult population. *Brain Structure and Function*. 2017; 222(2): 1061-1068.
61. Zukow, W, Muszkieta, R, Hagner-Derengowska M, Smoleccka O, Iukow X, Fil VM, Kovalchuk, HY, Voloshyn, OR, Kopko, IY, Lupak, OM, Ivasivka, AS, Musiyenko, OV, Ruzhylo SV, Kindrat V, Popovych, IL. Role of organic substances of Naftussya bioactive water in its effects on dynamic and static fitness in rats. *Journal of Physical Education and Sport*. 2022; 22(11): 2733-2742.
62. Alyeksyeyev OI, Popovych IL, Panasyuk YeM, Barylyak LG, Saranca SN, Shumakov MF. *Adaptogens and Radiation* [in Ukrainian]. Kyiv. Naukova dumka; 1996: 126.
63. Baevskiy RM, Ivanov GG. Heart Rate Variability: theoretical aspects and possibilities of clinical application [in Russian]. *Ultrazvukovaya i funktsionalnaya diagnostika*. 2001; 3: 106-127.
64. Balanovs'kyi VP, Popovych IL, Karpynets' SV. About ambivalence-equilibratory character of influence of curative water Naftussya on organism of human [in Ukrainian]. *Dopovidi ANU. Mat pryr tekhn nauky*. 1993; 3: 154-158.
65. Berntson GG, Bigger JT jr, Eckberg DL, Grossman P, Kaufman PG, Malik M, Nagaraja HN, Porges SW, Saul JP, Stone PH, Van der Molen MW. Heart Rate Variability: Origines, methods, and interpretive caveats. *Psychophysiology*. 1997; 34: 623-648.
66. Flyunt IS, Chebanenko OI, Hrinchenko BV, Barylyak LG, Popovych IL. Balneophytoradiodefensology. Influence of therapeutic factors of Truskavets' spa on the state of adaptation and protection systems

- of the victims of the Chernobyl disaster [in Ukrainian]. Kyiv. Computerpress; 2002: 112.
67. Flyunt IS, Chebanenko LO, Chebanenko OI, Kyjenko VM, Fil' VM. Experimental Balneophytotherapy [in Ukrainian]. Kyiv. UNESCO-SOCIO; 2008: 196.
68. Heart Rate Variability. Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use. Task Force of ESC and NASPE. *Circulation*. 1996; 93(5): 1043-1065.
69. Hrinchenko BV. Adaptive balneophytotherapy as a sanogenetic basis for rehabilitation of neuro-endocrine-immune system dysfunction [in Ukrainian]. *Medical Hydrology and Rehabilitation*. 2008; 6(1): 85-97.
70. Hrinchenko BV, Ivanyts'ka OM, Safyanyk TV. Influence of balm "Kryms'kyi" on gastric secretion, cholekinetics and mineralocorticoid activity [in Ukrainian]. *Medical Hydrology and Rehabilitation*. 2006; 4(4): 30-36.
71. Ivassivka SV, Bubnyak AB, Kovbasnyuk MM, Popovych IL. Genesis and role of phenols in waters from Naftussya layer [in Ukrainian]. In: Problems of pathology in experiment and clinic. Scientific works of Drohobych Medical Institute. Vol. XV. Drohobych. 1994. 6-11.
72. Khaspekova NB. Diagnostic informativeness of monitoring HRV [in Russian]. *Vestnik aritmologii*. 2003; 32: 15-23.
73. Khayutin VM, Lukoshkova EV. Spectral analysis of the heart rate oscillations: physiological foundation and complicating it phenomena [in Russian]. *Russian Journal of Physiology*. 1999; 85(7): 893-909.
74. Klecka WR. Discriminant Analysis [trans. from English in Russian] (Seventh Printing, 1986). In: Factor, Discriminant and Cluster Analysis. Moskva. Finansy i Statistika; 1989: 78-138.
75. Korkushko OV, Pysaruk AV, Shatylo VB. The value of heart rate variability analysis in cardiology: age aspects [in Russian]. *Circulation and Hemostase*. 2009; 1-2: 127-139.
76. Kotelnikov SA, Nozdrachov AD, Odinak MM, Shustov EB, Kovalenko IYu, Davidenko VYu. Heart rate variability: understanding of the mechanisms [in Russian]. *Fiziologiya cheloveka* 2002; 28(1): 130-143.
77. Kostyuk PG, Popovych IL, Ivassivka SV (Editors). Chernobyl, Adaptive and Protection Systems, Rehabilitation. Adaptive, metabolic, hemostasis and immunological aspects of diagnostics and balneo- and phytorehabilitation in Truskavets' spa of persons exposed to Chornobyl accident factors [in Ukrainian]. Kyiv. Computerpress; 2006: 348.
78. Kozyavkina NV, Gozhenko AI, Barylyak LG., Korolyshyn TA, Popovych IL. Variety immediate thyrotropic effects of bioactive water Naftussya, their neuroendocrine-immune accompaniment and possibility of forecast [in Ukrainian]. *Medical Hydrology and Rehabilitation*. 2013; 11(4): 27-54.
79. Kozyavkina OV, Kozyavkina NV, Gozhenko OA, Gozhenko AI, Barylyak LG., Popovych IL. Bioactive Water Naftussya and Neuro-Endocrine-Immune Complex [in Ukrainian]. Kyiv. UNESCO-SOCIO; 2015: 349.
80. Kozyavkina OV, Popovych IL, Zukow W. Immediate vegetotropic effects of bioactive water Naftussya and their neuro-endocrine-immune accompaniment in healthy men. *Journal of Health Sciences*. 2013; 3(5): 391-408.
81. Markova OO, Popovych IL, Tserkovnyuk AV, Barylyak LG. Adrenaline myocardiodystrophy and reactivity of the organism [in Ukrainian]. Kyiv. Computerpress; 1997: 126.
82. Newberg AB, Alavi A, Baime M, Pourdehnad M, Santanna J, d'Aquili E. The measurement of regional cerebral blood flow during the complex cognitive task of meditation: a preliminary SPECT study. *Psychiatry Research: Neuroimaging Section*. 2001; 106: 113-122.
83. Panasyuk YM, Levkut LH, Popovych IL, Alekseyev OI, Kovbasnyuk MM, Balanovskiy VP. Experimental study of adaptogenic properties of "Crimean" balm [in Ukrainian]. *Fiziol Zh*. 1994; 40(3-4): 25-30.
84. Pat. 10271 Ukraine MKI A 61 K 31/00. Adaptogenic agent [in Ukrainian]. Panasyuk YM, Levkut LG, Popovych IL, Shumakov MF, Sychova AO, Alekseyev OI, Bakova MM. 1996. Bull № 4.
85. Popovych IL. The concept of neuro-endocrine-immune complex (review) [in Russian]. *Medical Hydrology and Rehabilitation*. 2009; 7(3): 9-18.
86. Popovych IL, Kozyavkina OV. Immediate vegetotropic effects of bioactive water Naftussya and their neuro-endocrine-immune accompaniment in apparently healthy men [in Ukrainian]. *Medical Hydrology and Rehabilitation*. 2012; 10(3): 32-65.
87. Popovych IL, Kozyavkina OV, Kozyavkina NV, Korolyshyn TA, Lukovych YuS, Barylyak LG.

- Correlation between Indices of the Heart Rate Variability and Parameters of Ongoing EEG in Patients Suffering from Chronic Renal Pathology. *Neurophysiology*. 2014; 46(2): 139-148.
88. Popovych IL, Lukovych YuS, Korolyshyn TA, Barylyak LG, Kovalska LB, Zukow W. Relationship between the parameters heart rate variability and background EEG activity in healthy men. *Journal of Health Sciences*. 2013; 3(4): 217-240.
89. Popovych IL, Ruzhylo SV, Ivassivka SV, Aksentiychuk BI (editors). *Balneocardioangiology* [in Ukrainian]. Kyiv. Computerpress; 2005: 229.
90. Popovych IL, Vis'tak HI, Gumega MD, Ruzhylo SV. Vegetotropic Effects of Bioactive Water Naftussya and their Endocrine-Immune, Metabolic and Hemodynamic Accompaniments [in Ukrainian]. Kyiv. UNESCO-SOCIO; 2014: 163.
91. Romodanov AP (editor). *Postradiation Encephalopathy. Experimental Researches and Clinical Observations* [in Ukrainian and Russian]. Kyiv. USRI of Neurosurgery; 1993: 224.
92. Shannon CE. *Works on the theory of informatics and cybernetics* [transl. from English to Russian]. Moskva. Inostrannaya literatura; 1963: 329.
93. Vis'tak HI, Popovych IL. Vegetotropic effects of Naftussya bioactive water and their endocrine and immune support in female rats [in Ukrainian]. *Medical Hydrology and Rehabilitation*. 2011; 9(2): 39-57.
- Вперше надійшла до редакції 30.12.2022 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування*

УДК 616.61

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.7617719>

МОРФОЛОГІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ НИРОК У ХВОРИХ, ПОМЕРЛИХ У ГОСТРОМУ ПЕРІОДІ КРОВОЗЛИВУ У ГОЛОВНОМУ МОЗКУ

Бадюк¹ Н. С., Насибуллін² Б. А., Бібікова³ В. М., Гоженко¹ А. І.

¹ДП «Український НДІ медицини транспорту МОЗ України»

²Державна установа «Український НДІ медичної реабілітації та курортології
МОЗ України»

³Дніпровський державний медичний університет

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ, УМЕРШИХ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ КРОВОИЗЛИЯНИЯ В ГОЛОВНОЙ МОЗГ

Бадюк¹ Н. С., Насибуллин² Б. А., Бибикова³ В. М., Гоженко¹ А. И.

¹ДП «Украинский НИИ медицины транспорта МЗ Украины»

²Государственное учреждение «Украинский НИИ медицинской реабилитации
и курортологии Минздрава Украины»

³Днепропетровский государственный медицинский университет

MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF KIDNEYS IN PATIENTS WHO DIED DURING THE ACUTE PERIOD OF CEREBRAL HEMORRHAGE

Badiuk¹ N.S., Nasibullin² B.A., Bibikova³ V.M., Gozhenko¹ A.I.

¹SE "Ukrainian Research Institute of Transport Medicine of the Ministry of Health of
Ukraine"

²State institution "Ukrainian Research Institute of Medical Rehabilitation and Spa
Treatment of the Ministry of Health of Ukraine"

³Dnipro State Medical University

Summary/Резюме

The paper presents the results of morphological studies of the kidneys in 15 patients who died from cerebral hemorrhage. The obtained data indicate damage to the kidneys, both glomeruli and tubules. It was concluded that the obtained data may indicate the possibility of the development of cerebrorenal syndrome.

Key words: *cerebrorenal syndrome, kidney pathology, bleeding in the brain*

В роботі приведені результати морфологічних досліджень почек у 15 хворих, умерших от кровоизлияния в мозг. Полученные данные свидетельствуют о повреждении почек, как клубочков, так и канальцев. Сделан вывод, что полученные данные свидетельствуют о возможности развития цереброренального синдрома.

Ключевые слова: *цереброренальный синдром, патология почек, кровоизлияния в мозг*

У роботі приведені результати морфологічних досліджень нирок у 15 хворих померлих від кровозливу у головний мозок. Отримані дані свідчать про пошкодження нирок, як клубочків, так і канальців. Зроблено висновок, що можливо отримані дані свідчать про можливість розвитку цереброренального синдрому.

Ключові слова: *цереброоенальний синдром, патологія нирок, кров озлив у мозку*

Загально відомо, що нирки є одним з найважливіших органів, які забезпечують гомеостаз [1]. Причому, одночасно нирки у виконанні своїх функцій тісно пов'язані з рядом інших органів. Ці зв'язки мають запрограмовано функціональний характер. Саме тому наразі загальновизнаним є поняття про кардіоренальні [2], гепаторенальні [3, 4] зв'язки в нормі з формуванням відповідних синдромів при патології. Менш вивчені міжорганні зв'язки нирок та головного мозку, не дивлячись на ряд загальних функціональних ознак. Так у нирках і головному мозку найвищий кровообіг – по 20% від серцевого викиду, вони також характеризуються найвищим використанням кисню [5, 11]. Треба звернути увагу, що головний мозок і нирки мають системи ауторегуляції кровообігу за участю органних ренін-ангіотензинових систем [6, 7]. Вищенаведене вказує на необхідність вивчення цих зв'язків у нормі та в умовах патології. Раніше в експерименті зареєстрували порушення в нирках у щурів при гострому крововиливу у головний мозок [8, 9]. Це обумовило вивчення морфологічного стану нирок при гострому порушенні мозкового кровообігу.

Матеріали та методи

Матеріалом цього дослідження послужили дані, отримані для дослідження нирок 15 хворих, померлих від гострого крововиливу у мозок., що померли на протязі 3дб. Серед випадків, використаних у роботі, жінки становили 40%, чоловіки – 60%. За віком досліджені хворі ділилися на 2 групи: I група – хворі

до 60 років – 68%, старше 61 року – 32%. У кожній із вікових груп чоловіки та жінки представлені у близьких кількостях.

- На аутопсії з нирок полюсів та середньої частини витягували шматочки об'ємом 1-2 см³. Після фіксації 24 години у 4% параформальдегіду шматочки проводили через спирти зростаючої концентрації та заливали в целоїдин (для мінімізації пошкодження тканини) за загальноприйнятою методикою. З отриманих блоків виготовляли гістологічні середовища завтовшки 7-9 мкм, які фарбували гематоксилін-еозинном. Отримані препарати досліджували за допомогою світлового мікроскопа для визначення структурних змін ниркової тканини.

- Основне захворювання у патанатомічному діагнозі – гострий крововилив у головний мозок, пацієнти були нефрологічно здоровими.

Результати та їх обговорення

При мікроскопічному дослідженні нирки мали злегка зернисту поверхню, колір тканини коричнево-сірий, вона повнокровна, поділ на шари візуально чистий, капсула нирок знімається з утрудненням.

Перше, на що звертало увагу в нирках була велика кількість внутрішньониркових судин, розширених до стану лакули і здебільшого заповнених кров'ю.

Ниркові тільця розподілені нерівномірно. Місцями вони поступово розпорошені, місцями виявляються у групах. Характерно для всіх ниркових тілець різке розширення боуменового простору; витончені капсули ниркового

тілця і наявність прогалин в епітеліальній вистилці капсули. Капілярні клубочки зустрічаються трьох видів: округлі великі; округлі зменшені у розмірах; лапчасті середніх розмірів. У капілярах клубочків ендотеліоцити містять пікнотичні округлі ядра. Цитоплазма їхня гомогенна помірного забарвлення.

Звивисті каналці кори характеризуються в основному широко відкритим просвітом. Це зумовлено тим, що епітелій каналців різко витончений, ядра епітеліоцитів пікнотичні темні, цитоплазма блідо забарвлена. У частині каналців є відсутність епітеліальної вистилки. У просвіті деяких каналців виявляються білкові включення. Однак змінено не всі каналці. Визначаються ділянки різних розмірів, у яких каналці звичайного виду, тобто. просвіток помірний, епітеліоцити кубічної форми ядра їх середніх розмірів. У всіх каналців, що спостерігаються в кірковій речовині, звертала на себе увагу стоншення базильної мембрани.

Інтерстиціальні прошарки тонкі, подекуди не читаються. Волокна їх формують тонкі, блідозабарвлені, фібробласти поодинокі з невеликими округлими темними ядрами. Місцями інтерстиціальні прошарки гомогенної пухкої структури, блідо забарвлені та не містять фібробластів.

Внутрішньониркові дрібні та середні судини з фіброзом стінок, частиною повнокровні, частиною загуслі.

Наведені дані свідчать про те, що в гострий період інсульту у хворих, у яких не виявлялись клініко-лабораторні ознаки патології нирок реєструються суттєві пошкодження. Вони виявляються як в ниркових клубочках, так і каналцевого епітелію, що вказує як на можливе порушення мікроциркуляції, так і каналцевого відділу нефрону. Ці зміни скоріше всього були пов'язані із порушеннями мозкового кровообігу, так як

змін сполучної тканини в нирках не відбувається, що свідчить про те, що термін виникнення пошкоджень паренхіми нирок не тривалий і скоріше всього ці зміни відбулись внаслідок саме геморагічного інсульту. Враховуючи, що ниркова гемодинаміка відносно незалежна від центральної можна висловити припущення, що порушення, які ми виявили в нирках, не пов'язані із змінами мікроциркуляції внаслідок реакції серцево-судинної системи. Можна припустити, що це прояв інших механізмів, які пов'язують головний мозок і нирки: нейрогенних або гормональних [10]. Підтверджують це і припущення і раніше нами отримані дані про порушення, які виникають у щурів у нирках після моделювання експериментального інсульту. Важливо підкреслити, що в цих дослідженнях були показані порушення в контрлатеральній по відношенню до крововилах у мозок нирці. А це дозволяє нам звернути увагу на можливі нейрогенні механізми порушень нирок при геморагічних інсультах.

Вищенаведене дозволяє припустити можливість розвитку цереброренального синдрому.

Література

1. М.В. Кришталь, А.І. Гоженко, В.М. Сірман. Патологія нирки //Одеса, Фенікс, 2020, 143 с.
2. A.I. Gozhenko, S.V. Biletskiy, A.V. Bobilev. Cardio-renal mechanisms of adaptation in normal and with heat failure //J. Education, Health and Sport, 2018, 8(6), 446-451.
3. Квасницька О.Б., Гоженко А.І. Роль реальної дисфункції в розвитку порушень водно-електролітного балансу у хворих на хронічний гепатит //Актуальные проблемы транспортной медицины. – №3 (9), 2007. – С. 94-98.
4. Kvasnytska O.B. Functional state of the kidneys under condition of salt loading in parents with decompensated liver cirrhosis: clinical and pathogenetic aspects / International scientific professional periodical journal «The Unity of Science». – Vienns,

- Austria – August, 2018. – P. 57-59.
5. А.И. Гоженко. Патопфизиология почек. От эксперимента к клинике. 20143, Одесса, 32 с.
 6. Холопова Е.А. Ауторегуляция мозгового кровотока и и активность свободнорадикальных процессов при хронической ишемии головного мозга. Автореферат кандидатской диссертации. 2003.
 7. Baroba M., Peters S., Baltatu et al. Tissue renin-angiotensin systems: new insights from experimental animal models in hypertension research // J. Model. Med. – 2001. vol. 79. – P. 76-102.
 8. Гоженко А.И., Колдунов В.В., Бибикова В.М. Вплив експериментального гемарогічного інсульту на морфологічні структури нирок. //Актуальные проблемы транспортной медицины. – № 2 (56), 2019. – С.107-112.
 9. А.И. Гоженко, Р.С. Вастьянов, О.Г. Роднянский, В.М. Бибикова, П.П. Еремуракви, В.Ю. Илына-Стогниенко. Вплив блокади кальцієвих каналів на вираженість неврологічних порушень та показники летальності тварин при експериментальному геморагічному інсульті. / Світ медицини та біології, 2022, № 3 (81), 2022, С.ю 201-206.
 10. Renin-Rose B.D., Renke H.G. Penal pathophysiology /The Essentials. – USA, 1994. 246 p.
 11. Gozhenko A I., Korshnyak V. A, Nasibullin B. A, Savytskyi I. V., Gushcha S. G., Badiuk N. S. The involvement of brain specific proteins in the pathogenesis of the consequences of closed pulmonary cranial injury / PharmacologyOnLine; Archives - 2021 - vol.1 – 6-11.
 2007. – P. 94-98.
 4. Kvasnytska O.B. Functional state of the kidneys under condition of salt loading in parents with decompensated liver cirrhosis: clinical and pathogenetic aspects / International scientific professional periodical journal «The Unity of Science». – Vienns, Austria – August, 2018. – P. 57-59.
 5. A.I. Gozhenko. Pathophysiology of the kidneys. From experiment to clinic. 20143, Odessa, 32 p.
 6. Kholopova E.A. Autoregulation of cerebral blood flow and the activity of free radical processes in chronic cerebral ischemia PhD dissertation abstract. 2003.
 7. Baroba M., Peters S., Baltatu et al. Tissue renin-angiotensin systems: new insights from experimental animal models in hypertension research // J. Model. Med. – 2001. vol. 79. – P. 76-102.
 8. Gozhenko A.I., Koldunov V.V., Bibikova V.M. Effect of experimental hemorrhagic stroke on morphological structures of kidneys. //Actual problems of transport medicine. – № 2 (56), 2019. – P.107-112.
 9. A.I.Gozhenko, R.S. Vastyanov, O.G. Rodnyanskyi, V.M. Bibikova, P.P. Eremurakvi, V.Yu. Ilyina-Stognienko. The effect of calcium channel blockade on the severity of neurological disorders and mortality rates in animals with experimental hemorrhagic stroke. / The world of medicine and biology, 2022, № 3 (81), 2022, P. 201-206.
 10. Renin-Rose B.D., Renke H.G. Penal pathophysiology /The Essentials. – USA, 1994. 246 p.
 11. Gozhenko A I., Korshnyak V. A, Nasibullin B. A, Savytskyi I. V., Gushcha S. G., Badiuk N. S. The involvement of brain specific proteins in the pathogenesis of the consequences of closed pulmonary cranial injury / PharmacologyOnLine; Archives - 2021 - vol.1 – 6-11.
- References**
1. M.V. Krystal, A.I. Gozhenko, V.M. Sirman. Pathophysiology of the kidney // Odesa, Phoenix, 2020, 143 с.
 2. A.I. Gozhenko, S.V. Biletskiy, A.V. Bobilev. Cardio-renal mechanisms of adaptation in normal and with heart failure //J. Education, Health and Sport, 2018, 8(6), 446-451.
 3. Kvasnytska O.B., Gozhenko A.I. The role of renal dysfunction in the development of violations of the water-electrolyte balance in patients with chronic hepatitis //Aktualny problems of transport medicine. – №3 (9),
- Вперше надійшла до редакції 05.01.2023 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування*

Експериментальні дослідження

The Experimental Researches

УДК 616-092: 612.013.1: 612.015.11: 577.17.049]-076

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.7617735>

**РОЛЬ ПРОЦЕСІВ ЛІПОПЕРОКСИДАЦІЇ ТА
АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ В ТКАНИНАХ НАДНИРНИКІВ
В ПАТОГЕНЕЗІ РОЗВИТКУ ІММОБІЛІЗАЦІЙНОГО СТРЕСУ**

Регада М.С., Олекшій П.В.

*Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького
Львівський медичний інститут*

**РОЛЬ ПРОЦЕССОВ ЛИПОПЕРОКСИДАЦИИ И
АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ В ТКАНЯХ НАДПОЧЕЧНИКОВ
В ПАТОГЕНЕЗЕ РАЗВИТИЯ ИММОБИЛИЗАЦИОННОГО
СТРЕССА**

Регада М.С., Олекший П.В.

*Львовский национальный медицинский университет им. Даниила Галицкого
Львовский медицинский институт*

**THE ROLE OF LIPOPEROXIDATION PROCESSES AND
ANTIOXIDANT PROTECTION IN ADRENAL TISSUES IN THE
PATHOGENESIS OF THE IMMOBILIZATION STRESS
DEVELOPMENT**

Regeda M.S., Olekshij P.V.

*Danylo Halytsky Lviv National Medical University
Lviv Medical institute*

Summary/Резюме

The aim of this research is to study the functional state of lipid peroxidation and the antioxidant system in the adrenal tissues of guinea pigs under the conditions of the immobilization stress (IS) formation.

Material and methods of research. Experimental studies were performed on 40 guinea pigs (males), guinea pigs were divided into four groups (10 in each): the first — intact animals — control; the second (experimental) group — animals with immobilization stress (3rd day), the third group included guinea pigs with IS on the 5th day of the model process, to IV — animals with IS 15th day.

Immobilization stress was reproduced by the method of PD Horizontov (1996). We selected fixed days (3rd, 5th and 15th) for studies that corresponded to the classic stages of acute inflammation.

Condition of free radical lipid oxidization in the adrenal tissues was determined on maintenance content of malonic dialdehyde (MDA) by method of Corobeynikov EG. (1989) and diene conjugates (DC) by method of Gavrylov VG, Myshkorudna MI (1989). The degree of activity of antioxidant defence was estimated on maintenance enzymes

— superoxidedismutase (SOD) by method of R. Fried (1975), catalase (CT) by the method of B. Holmes, C. Masters (1970), glutathionperoxidase (GPx) method of Arkhipova O. G. (1988).

Results and discussion. Summarizing the results of the study, it can be stated that all periods of the development of immobilization stress are characterized by the development of an imbalance of the proximate and antioxidant systems, which is manifested by excessive activation of free radical oxidation products (increased levels of DC and MDA) and multidirectional changes in the antioxidant protection system: first, there was a compensatory increase in the activity of SOD enzymes, CT, GPx, which affected the level of lipoperoxidation, and then decreased the activity of enzymes, which indicated a violation of cellular homeostasis and the development of oxidative stress, especially on the 15th day of the experiment.

Key words: *stress, malonic dialdehyde, diene conjugate, superoxidedismutase, catalase, glutathionperoxidase.*

Цель данного исследования - изучить функциональное состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты в тканях надпочечников морских свинок при формировании иммобилизационного стресса (ИС).

Материалы и методы исследований. Экспериментальные исследования проводились на 40 морских свинках (самцах), которые содержались на стандартном рационе вивария Львовского национального медицинского университета им. Даниила Галицкого. Морские свинки распределяли на четыре группы (по 10 в каждой): первая – интактные животные – контроль; вторая (родопытная) группа – животные с иммобилизационным стрессом (3-е сутки), к III группе относили морские свинки с ИС на 5-е сутки модельного процесса, к IV – животные с ИС (15-е сутки). Нами были выбраны фиксированные сутки (3, 5 и 15-е) для исследований, которые соответствовали классическим стадиям острого воспалительного процесса.

Иммобилизационный стресс воспроизводили по методу П.Д. Горизонтова (1996). Состояние свободнорадикального окисления липидов в тканях надпочечников определяли по содержанию диеновых конъюгатов (ДК) методом В.Г. Гаврилова, М.И. Мишкорудной (1989) и малонового диальдегида (МДА) по методу Е.Н. Коробейникова (1989). Степень активности антиоксидантной системы оценивали по содержанию ферментов – супероксиддисмутазы (СОД) по методу R. Fried (1975), каталазы (КТ) по методу R. Holmes, C. Masters (1970), глутатионпероксидазы (ГПО) – по методу Архиповой О.Г. . (1988).

Результаты исследования и их обсуждение. Суммируя полученные результаты исследования, можно утверждать, что все периоды развития иммобилизационного стресса характеризуются развитием дисбаланса проксидантной и антиоксидантной систем, которое проявляется чрезмерной активацией продуктов свободнорадикального окисления (растет уровень ДК и МДА) и разнонаправленными изменениями системы антиоксидантной защиты: первоначально компенсаторный рост , КТ, ГПО, которое повлияло на уровень липопероксидации, а затем привело к снижению активности энзимов, что свидетельствовало о нарушении клеточного гомеостаза и развитии оксидативного стресса, особенно на 15-е сутки эксперимента.

Ключевые слова: *стресс, малоновый диальдегид, диеновые конъюгаты, супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза.*

Метою даного дослідження вивчити функціональний стан перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту в тканинах наднирників морських свинок за умов формування іммобілізаційного стресу (ІС).

Матеріал та методи досліджень. Експериментальні дослідження проводились на 40 морських свинках (самцях), що утримувалися на стандартному раціоні віварію Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького. Морські свинки розподіляли на чотири групи (по 10 у кожній): перша — інтактні тварини — контроль; друга (дослідна) група — тварини з іммобілізаційним стресом (3-я доба), до III групи відносили морські свинки з ІС на 5-у добу модельного процесу, до IV — тварини з ІС (15-а доба). Нами були вибрані фіксовані доби (3-я, 5-а та 15-а) для досліджень, які відповідали класичним стадіям гострого запального процесу.

Іммобілізаційний стрес відтворювали за методом П.Д. Горизонтова (1996). Стан вільнорадикального окиснення ліпідів у тканинах наднирників визначали за вмістом дієнових кон'югатів (ДК) за методом В.Г. Гаврилова, М.І. Мишкорудної (1989), і малонового діальдегіду (МДА) за методом Е.Н. Коробейникова (1989). Ступінь активності антиоксидантної системи оцінювали за вмістом ферментів — супероксиддисмутази (СОД) за методом R. Fried (1975), каталази (КТ) за методом R. Holmes, C. Masters (1970), глутатіонпероксидази (ГПО) І за методом Архиповой О.Г. (1988).

Результати дослідження та їх обговорення. Підсумовуючи отримані результати дослідження, можна стверджувати, що усі періоди розвитку іммобілізаційного стресу характеризуються розвитком дисбалансу проксидантної і антиоксидантної систем, яке проявляється надмірною активацією продуктів вільнорадикального окиснення (зростає рівень ДК і МДА) та різноспрямованими змінами системи антиоксидантного захисту: спочатку відбулося компенсаторне зростання активності ферментів СОД, КТ, ГПО, яке вплинуло на рівень ліпопероксидації, а потім зниження активності ензимів, що свідчило про порушення клітинного гомеостазу та розвиток оксидативного стресу, особливо на 15-у добу експерименту.

Ключові слова: стрес, малоновий діальдегід, дієнові кон'югати, супероксиддисмутаза, каталаза, глутатіонпероксидаза.

Вступ

Стрес — це складна стереотипна відповідь на дію патогенних чинників, яка, поряд зі специфічними, характеризується неспецифічними реакціями організму [4]. Основою стресу є активація стресореалізуючих систем організму: адренергічної і гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової [7]. Ступінь стресорного ушкодження тканин залежить від особливостей нейрогуморальних механізмів регуляції метаболізму тканин [9,10].

Перекисне окиснення ліпідів (ПОЛ) є однією з форм тканинного дихання і повсякчас відбувається у клітинних мембранах усіх тканин організму. Надмірна активація ПОЛ змінює структуру і функцію біомембран, зумовлює порушення метаболізму і перетворюється на чинник патогенезу різноманітних захворювань [1,10]. Вираженість стресорної реакції та її наслідки визначають такі фактори як характер стресора і тривалість його дії, психологічні, особистісні, генетичні особливості людини

та мікросоціальне середовище. Патогенним наслідком стресу протидіє багатоконпонентна антиоксидантна система (АОС), обмежуючи ушкодження тканин, що складає основу адаптивних реакцій організму [10,11]. Таким чином, широка планова проблема емоційного стресу потребує подальших досліджень ролі імунологічних, генетичних і соціальних факторів для глибокого розуміння природи емоційного стресу, його ролі в етіології та патогенезі інших захворювань і обґрунтування ефективних лікувально-профілактичних заходів їх корекції [4,5].

Наднирникова залоза відіграє важливу роль в регуляції обміну речовин і адаптації організму до несприятливих, а саме стресових умов. Важливу роль в адаптаційних реакціях організму до стресових впливів різного роду обумовлена тим, що вона є органом -мішенню для "адаптаційних" гормонів [4]. На цей орган припадає велика частина клірингових процесів, отже наднирники також впливають на імунну систему [11]. Тому наднирники є оптимальним органом для вивчення різних ефектів, що реалізуються в зв'язку зі станом стресу і запальними процесами за типом гіперчутливості [14].

Мета дослідження — вивчити функціональний стан перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантної системи в тканинах наднирників морських свинок за умов формування іммобілізаційного стресу (ІС).

Матеріал та методи досліджень

Експериментальні дослідження проводились на 40 морських свинках (самцях), що утримувалися на стандартному раціоні віварію Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького. Морські свинки розподілялися на чотири групи (по 10 у кожній): перша — інтактні тварини — контроль; друга (дослідна) група — тва-

рини з іммобілізаційним стресом (3-я доба), до III групи відносили морські свинки з ІС на 5-у добу модельного процесу, до IV — тварини з ІС (15-а доба експерименту).

Іммобілізаційний стрес відтворювали за методом П.Д. Горизонтова (1996) [3]. Нами були вибрані фіксовані доби (3-я, 5-а та 15-а) для досліджень, які відповідали класичним стадіям гострого запального процесу. Усіх експериментальних тварин утримували в стандартних умовах віварію Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького. Евтаназію тварин проводили шляхом декапітації з дотриманням Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей (Страсбург, 1985).

Стан вільнорадикального окиснення ліпідів у тканинах наднирників визначали за вмістом дієнових кон'югатів (ДК) за методом В.Г. Гаврилова, М.І. Мишкорудної (1989) [2], і малонового діальдегіду (МДА) за методом Е.Н. Коробейникова (1989) [6]. Ступінь активності антиоксидантної системи в тканинах наднирників оцінювали за вмістом ферментів — супероксиддисмутази (СОД) за методом R. Fried (1975) [12], каталази (КТ) за методом R. Holmes, C. Masters (1970) [13], глутатіонпероксидази (ГПО) за методом Архиповой О.Г. (1988) [8]. Статистичне опрацювання одержаних даних здійснювали за методом Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення

Проведений комплекс біохімічних досліджень показників вільнорадикального окиснення і антиоксидантного захисту показав виражені зміни впродовж формування іммобілізаційного стресу, яке проявлялось послідовним нагромадженням продуктів ліпопероксидації в тканинах наднирників в усі періоди (3-я, 5-а та 15-а доби) експерименту. Виз-

начення вмісту ДК дало можливість встановити їх суттєве зростання на 63,5 % ($p < 0,05$) на 3-ю добу в порівнянні з контрольними величинами. У подальшому досліджуваний показник також збільшувався, але не так значуще: на 36,4 % ($p < 0,05$) на 5-у добу експерименту і на 52,7 % ($p < 0,05$) на 15-у добу в порівнянні з інтактними тваринами, що свідчить про надмірне утворення продуктів вільнорадикального окиснення (рис. 1).

Аналогічну тенденцію змін спостерігаємо і при визначенні наступного показника прооксидантної системи. Так, істотне збільшення МДА зафіксовано на 3-ю добу експерименту, а саме виявлено підвищення його вмісту на 65,2 % ($p < 0,05$) проти групи контролю. Пізніше, на 5-у та 15-у доби ІС спостерігалось також зростання рівня МДА в тканинах наднирників на 44,9 % ($p < 0,05$) і 38,9 % ($p < 0,05$) проти І групи мурчаків, що свідчить про стимуляцію перекисного окиснення ліпідів (рис. 1).

Щодо активності ферментів антиоксидантної системи в тканинах наднирників тварин за умов формування іммобілізаційного стресу виявлено їх неоднаправлені зміни протягом усіх періодів розвитку експерименту. При визначенні активності СОД в тканинах наднирників відмічаємо поступове підвищення її на 30,9 % ($p < 0,05$) на 3-ю і на 32,5 % ($p < 0,05$) на 5-у доби ІС в порівнянні з першою групою морських свинок (рис. 2). Пізніше, на 15-у добу експерименту, виявлено достовірне її зниження відповідно на 25,2 % ($p < 0,05$) проти показників інтактної групи, що вказує спочатку на стимуляцію, а згодом на супресію досліджуваного ензиму.

Аналогічний напрям змін встановлено під час дослідження активності каталази в тканинах наднирників. Так, на 3-ю і 5-у доби ІС виявлено підвищення її активності відповідно на 33,9 % ($p < 0,05$) та на 27,8 % ($p < 0,05$), а вже в пізній період цієї експериментальної моделі хвороби спостерігається зниження активності КТ на

35,9 % ($p < 0,05$) на 15-у добу при порівнянні з контролем, що дає підставу стверджувати про пригнічення антиоксидантного захисту (рис. 2).

Важливим маркером, який доповнює характеристику попередніх, є глутатіонпероксидаза. З початку формування ІС супроводжувався зростанням активності ГПО в тканинах наднирників на 31,3 % ($p < 0,05$) та 35,8 % ($p < 0,05$) проти інтактної групи відповідно на 3-ю і на 5-у доби експерименту.

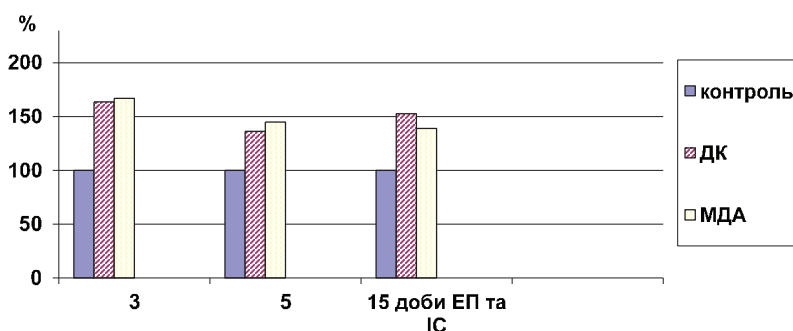


Рис. 1. Вміст продуктів ПОЛ у тканинах наднирників морських свинок в динаміці формування іммобілізаційного стресу (% від контролю).

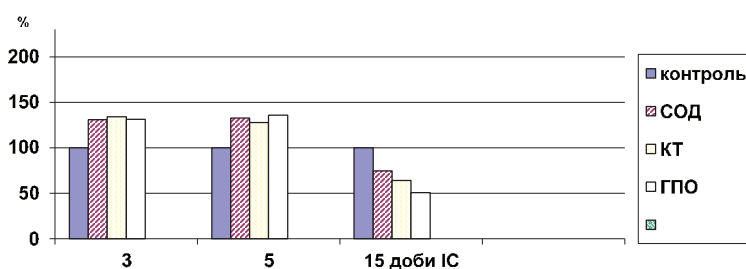


Рис. 2. Активність ферментів АОС у тканинах наднирників морських свинок в динаміці формування ІС (% від контролю).

Протилежні зміни досліджуваного показника в тканинах наднирників морських свинок фіксуємо на 15-у добу іммобілізаційного стресу. Активність ГПО знижується на 49,2 % (р^{0,05}) на 15-у добу порівняно з I групою тварин (рис. 2).

Висновки

Підсумовуючи отримані результати дослідження, можна стверджувати, що усі періоди розвитку іммобілізаційного стресу характеризуються розвитком дисбалансу прооксидантної і антиоксидантної систем, яке проявляється надмірною активацією продуктів вільнорадикального окиснення (зростає рівень ДК і МДА) та різноспрямованими змінами системи антиоксидантного захисту: спочатку відбулося компенсаторне зростання активності ферментів СОД, КТ, ГПО, яке вплинуло на рівень ліпопероксидації, а потім зниження активності ензимів, що свідчило про порушення клітинного гомеостазу та розвиток оксидативного стресу, особливо на 15-у добу експерименту.

Література

1. Беденюк О.С. Роль оксидативного і нітро-оксидативного стресу в патогенезі генералізованого пародонти ту на фоні хронічного гастриту/ О. С. Беденюк, М. М. Корда// Медична та клінічна хімія. 2016. Т. 18. № 4 ст 11- 15 DOI 10.11603/mcch.2410-681X.2016.v0.i4.7248
2. Гаврилов В. Б. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови / В. Б. Гаврилов, М. И. Мишкорудная // Лабораторная диагностика ишемической болезни сердца. — К.: Здоровье, 1989. — С. 170–171.
3. Горизонтов П.Д. Стресс и система крови/ П.Д.Горизонтов, О.И.Белоусов, М.И.Федотов/, М.: Медицина, 1983.-с.338
4. Кононова О. В. Ефективність лікування загостреного перебігу генералізованого пародонтиту у хворих з проявами психоемоційного стресу / О. В. Кононова // Сучасна стоматологія. — 2020. — № 2. — С. 24-28.
5. Кононова О.В. Патогістологічне дослід-

- ження впливу комплексу адреноблока-торів на регенерацію кістки щелепи. Современная стоматология. 2018; 3: 36-38.
6. Коробейникова Э. Н. Модификация определения продуктов ПОЛ в реакции с тиобарбитуровой кислотой / Э. Н. Коробейникова // Лабораторное дело. — 1989. — № 7. — С. 8–10.
 7. Лис О.Б. Вплив препарату L-аргініну на зміни процесів пер оксидного окиснення ліпідів та антиоксидантної системи в крові за умов комор бідної патології — іммобілізаційного стресу та адреналінового ушкодження міокарда / О. Б. Лис, М. С. Регеда// Медична та клінічна хімія. 2018. Т. 20. No 3. С. 119-124.
 8. Определение активности пероксидазы в крови // Методы исследования в профпатологии / под ред. О. Г. Архиповой. — М.: Медицина, 1988. — С. 153.
 9. Регеда М.С., Значення окремих показників прооксидантної системи в надниркових залозах тварин на етапах розвитку експериментального алергічного альвеоліту в умовах стресу та їх корекція. / М.С.Регеда, М.Є.Ковальська// Здобутки клінічної і експериментальної медицини.-2018. -№ 2.- С. 86-89
 10. Тарасенко Л.М. Механізми стресорних ушкоджень тканин порожнини рота / Л.М. Тарасенко, М.В. Білець// Український стоматологічний альманах. 2016. № 1 (Том 2) 23 ст.23-26
 11. Balci N, Kurgan Є, Zekici A, Zakєr T, Serdar MA Free amino acid composition of saliva in patients with healthy periodontium and periodontitis. Clin Oral Investig. 2021 Jun; 25 (6): 4175-4183. doi: 10.1007/s00784-021-03977-7
 12. Fried R. Enzymatic and non-enzymatic assay of superoxide ifilii / R. Fried // Biochemie. — 1975. — Vol. 57, № 5. — P. 657–660.
 13. Holmes R. Epigenetic interconversions of the multiple forms of mouse liver catalase / R. Holmes // FEBS Lett. — 1970. — Vol. 11, № 1. — P. 45–48.
 14. Newman M., Takei H., Klokkevold P., Carranza F. Newman and Carranza's Clinical Periodontology, 13th Edition. — St. Louis: Saunders, 2018. — 944 p.

References

1. Bedeniuk OS, Korda MM (2016) The role of oxidative and nitro-oxidative stress in the pathogenesis of generalized periodontitis on the background of chronic gastritis.

- Medychna ta klinichna khimiya. Vol. 18. No. 4 art. 11-15 DOI 10.11603/mcch.2410-681X.2016.v0.i4.7248
2. Gavrilov V.B., Mishkorudnaya M.I. (1989) Spectrophotometric determination of lipid hydroperoxides in blood plasma. Laboratornaya diagnostika ishemicheskoy bolezni serdtsa Kiev, Zdorovye, p. 170-171.
 3. Gorizontov PD, Belousov OI, Fedotov MI (1983). Stress i systema krovi. M.: Medicine, p.338.
 4. Kononova OV (2020) Efektyvnist likuvannja zagostrenogo perebigu generalizovanogo parodontytu v chvorych z projavamy psychoemocijnogo stresu. Suchasna stomatologia № 2. P. 24-28. (in Ukrainian).
 5. Kononova, O. V. (2018). Eksperymentalne obhruntuvannia zastosuvannia adrenoblokatoriv. Sovremennaia stomatohyia, 2: 86-89 (in Ukrainian).
 6. Korobeynikova E.N. (1989) Modifikation of determination of LP products in reaction with thiobarbituric acid. Laboratornoe delo; 7: 8-10.
 7. Arkhipova O.H. (1988) Opredelenie aktivnosti peroksidazy v krovi. Metody issledovaniya v profpatologii. Moscow, Meditsina. p. 153.
 8. Lys O.B., Regeda MS (2018) Vplyv preparatu L-arhininu na zminy protsesiv per oksydnoho okysnennya lipidiv ta antyoksydantnoyi systemy v krovi za umov komor bidnoyi patohiyi — immobilizatsiynoho stresu ta adrenalinovoho ushkodzhennya miokarda. Medychna ta klinichna khimiya T. 20. No3 P.119-124
 9. Reheda MS, Kovalska ME (2018) Znachennya okremykh pokaznykiv prooksydantnoyi systemy v nadnyrkovykh zalozakh tvaryn na etapakh rozvytku eksperymentalnoho alerhichnoho alveolitu v umovakh stresu ta yikh korektsiya. Zdobutky klinichnoyi i eksperymentalnoyi medytsyny. № 2. P. 86-89 (in Ukrainian).
 10. Tarasenko LM, Belets MV (2016) Mechanisms of stressor damage to tissues of the oral cavity. Ukrayins'kyi stomatolohichnyy almanakh. № 1 (Vol. 2) 23, p. 23-26
 11. Balci N, Kurgan Ю, Zekici A, Zakar T, Serdar MA (2021) Free amino acid composition of saliva in patients with healthy periodontium and periodontitis. Clin Oral Investig. Jun; 25 (6): 4175-4183. doi: 10.1007/s00784-021-03977-7
 12. Fried R. (1975) Enzymatic and nonenzymatic assay of superoxide ifilli. Biochemie; 57 (5): 657-660 (in English).
 13. Holmes R., Masters With. (1970) Epigenetic interconversions of the multiple forms of mouse liver catalase. FEBS Lett 1970; 11 (1): 45-48. (in English).
 14. Newman, M., Takei, H., Klokkevold, P., & Carranza, F. (2018). Newman and Carranza's Clinical Periodontology, 13th Edition. St. Louis: Saunders, 944 (in English).

*Вперше надійшла до редакції 24.12.2022 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування*

УДК 616.61:612.015.1: [616.711/.714-001.3+616.381-001.3]-092.9

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.7617816>

ПРОЯВИ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ В НИРЦІ ЗА УМОВ КРАНІОСКЕЛЕТНОЇ ТРАВМИ, ПОЄДНАНОЇ З ТУПОЮ ТРАВМОЮ ЖИВОТА

¹Гоженко А. І., ²Угляр Т. Ю., ²Гудима А. А., ²Угляр Ю. В.

¹Український науково-дослідний інститут медицини транспорту МОЗ України,
м. Одеса

²Тернопільський національний медичний університет імені І. Я.
Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль

ПРОЯВЛЕНИЯ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА В ПОЧКЕ ПРИ УСЛОВИИ КРАНИОСКЕЛЕТНОЙ ТРАВМЫ, СОЧЕТАННОЙ С ТУПОЙ ТРАВМОЙ ЖИВОТА

¹Гоженко А. И., ²Угляр Т. Ю., ²Гудыма А. А., ²Угляр Ю. В.

¹Украинский научно-исследовательский институт медицины транспорта МЗ
Украины, г. Одесса

²Тернопольский национальный медицинский университет имени И. Я.
Горбачевского МЗ Украины, г. Тернополь

MANIFESTATIONS OF OXIDATIVE STRESS IN THE KIDNEY UNDER CONDITIONS OF CRANIO-SKELETAL INJURY COMBINED WITH BLUNT ABDOMINAL INJURY

¹Gozhenko A. I., ²Uglyar T. Yu., ²Hudyma A. A., ²Uglyar Yu. V.

¹Ukrainian Research Institute of Transport Medicine of the Ministry of Health of
Ukraine, Odesa

²I Gorbachevsky Ternopil National Medical University

149

Summary/Резюме

The purpose of the work: to find out the dynamics of oxidative stress (OS) in the kidney under conditions of cranioskeletal trauma (CST) combined with blunt abdominal trauma (TBI).

Research materials and methods. Experiments were performed on 200 white male Wistar rats weighing 180-200 g, which were divided into 3 experimental groups and 1 control group. In the conditions of thiopental sodium anesthesia (40 mg/kg) in the first experimental group, TTS was simulated. In the second research group, KST was modeled. In the third experimental group, a combined injury was simulated by successive application of TTS and CST. The control group included intact rats. After 1, 3, 7, 14, 21 and 28 days, the experimental animals were anesthetized and removed from the experiment by the method of total bleeding from the heart. The estimation of OS in the kidney was carried out by the content of reagents to thiobarbituric acid (TBK-active products).

Research results and their discussion. Under the conditions of modeling TTJ, CST and their combination, the content of TBC-active products in the kidney of experimental rats significantly increased, which indicates an increase in lipid peroxidation processes

and indirectly characterizes the intensity of OS. This process takes a long time: the content of TBC-active products in the kidney after inflicting injuries of various origins did not reach the control level until the 28th day of the experiment. Under conditions of combined trauma, there was a greater increase in the content of TBC-active products in the kidney compared to other experimental groups. The result became statistically significant, starting from the 3rd day of the experiment, which indicates the formation of a syndrome of mutual burden.

Conclusion. Modeling of TTJ, CST and their combination is accompanied by a significant and long-term increase in OS in the kidney, which is evidenced by a statistically significant increase in the content of TBC-active products in the kidney compared to the control. As a result of the combined injury, the intensity of OS in the kidney is significantly higher compared to other groups, starting from the 3rd day of the experiment.

Key words: *abdominal and brain injury, hip fracture, polytrauma, oxidative stress, reagents to thiobarbituric acid.*

Цель работы: выяснить динамику оксидативного стресса (ОС) в почке в условиях краниоскелетной травмы (КСТ), сочетанной с тупой травмой живота (ТТЖ).

Материалы и методы исследования. Эксперименты выполнены на 200 белых крысах-самцах линии Wistar массой 180-200 г, которые были разделены на 3 опытные группы и 1 контрольную. В условиях тиопенталонатриевого наркоза (40 мг/кг) в первой опытной группе моделировали тупую травму живота (ТТЖ). Во второй опытной группе моделировали краниоскелетную травму (КСТ). В третьей опытной группе моделировали сочетанную травму путем последовательного нанесения ТТЖ и КСТ. В контрольную группу вошли интактные крысы. Через 1, 3, 7, 14, 21 и 28 суток подопытных животных наркотизировали и выводили из эксперимента методом тотального кровопускания из сердца. Оценку оксидативного стресса (ОС) в почке проводили по содержанию ТБК-активных продуктов.

Результаты исследований и их обсуждение. При моделировании ТТЖ, КСТ и их сочетании в почке испытуемых крыс существенно возросло содержание ТБК-активных продуктов, что указывает на усиление процессов липидной перекисидации и косвенно характеризует интенсивность ОС. Данный процесс длительный во времени: содержание ТБК-активных продуктов в почке после нанесения травм различного происхождения до 28 суток эксперимента не достигало уровня контроля. При сочетанной травме имело место большее увеличение содержания ТБК-активных продуктов в почке по сравнению с другими опытными группами. Результат становился статистически значимым, начиная с 3-х суток эксперимента, что свидетельствует о формировании синдрома взаимного отягощения.

Вывод. Моделирование ТТЖ, КСТ и их сочетание сопровождается существенным и длительным во времени ростом ОС в почке, свидетельством чего является статистически значимое по сравнению с контролем увеличение содержания в почке ТБК-активных продуктов. В результате нанесения сочетанной травмы интенсивность ОС в почке была существенно больше по сравнению с другими группами, начиная с 3-х суток эксперимента.

Ключевые слова: *абдоминальная и черепно-мозговая травма, перелом бедра, политравма, оксидативный стресс, реагенты на тиобарбитуровую кислоту.*

Мета роботи: з'ясувати динаміку оксидативного стресу (ОС) в нирці за умов краніоскелетної травми (КСТ), поєднаної з тупою травмою живота (ТТЖ).

Матеріал і методи дослідження. Експерименти виконано на 200 білих щурах-самцях лінії Wistar масою 180-200 г, які були розділені на 3 дослідних групи та 1 контрольну. В умовах тіопенталонатрієвого наркозу (40 мгЧкг^{-1}) в першій дослідній групі моделювали ТТЖ. У другій дослідній групі моделювали КСТ. У третій дослідній групі моделювали поєднану травму шляхом послідовного нанесення ТТЖ та КСТ. У контрольну групу увійшли інтактні щурі. Через 1, 3, 7, 14, 21 та 28 добу піддослідних тварин наркотизували й виводили з експерименту методом тотального кровопускання з серця. Оцінку ОС у нирці проводили за вмістом реагентів до тіобарбітурової кислоти (ТБК-активних продуктів).

Результати досліджень та їх обговорення. За умов моделювання ТТЖ, КСТ та їх поєднання у нирці піддослідних щурів істотно зростає вміст ТБК-активних продуктів, що вказує на посилення процесів ліпідної пероксидації й опосередковано характеризує інтенсивність ОС. Даний процес є тривалим у часі: вміст ТБК-активних продуктів у нирці після нанесення травм різного походження до 28 доби експерименту не досягав рівня контролю. За умов поєднаної травми мало місце більше зростання вмісту ТБК-активних продуктів у нирці порівняно з іншими дослідними групами. Результат ставав статистично значущим, починаючи з 3 доби експерименту, що свідчить про формування синдрому взаємного обтяження.

Висновок. Моделювання ТТЖ, КСТ та їх поєднання супроводжується істотним і тривалим в часі зростанням ОС у нирці, свідченням чого є статистично значуще порівняно з контролем збільшення вмісту в нирці ТБК-активних продуктів. Внаслідок нанесення поєднаної травми інтенсивність ОС у нирці суттєво більша порівняно з іншими групами, починаючи з 3 доби експерименту.

Ключові слова: абдомінальна і черепно-мозкова травма, перелом стегна, політравма, оксидативний стрес, реагенти до тіобарбітурової кислоти.

Вступ

Оксидативний стрес (ОС) є невід'ємною складовою патогенезу політравми [1]. В його основі лежить утворення вільних радикалів, які здатні поглибити як первинне пошкодження, так і викликати вторинні ураження тканин та органів, віддалених від місця нанесення травми [2].

Однією з найбільш небезпечних компонентів політравми є черепно-мозкова травма (ЧМТ), яка є основною причиною смерті та серйозної інвалідності у людей віком до 45 років у західних промислово розвинутих країнах, особливо серед молоді [3]. Дослідження останніх років показали, що тяжка ізольована ЧМТ сама по собі здатна викликати синдром поліорганної дисфункції [4].

Більшість авторів одностайні в тому, що пусковим моментом каскаду патологічних реакцій, який призводить до дисфункції внутрішніх органів за умов тяжкої ЧМТ є ОС [5]. Однак, ЧМТ частіше зустрічається у поєднанні з іншими травматичними ушкодженнями. Серед них, помітно виділяються поєднані поранення кінцівок і голови, які характерні як для травми мирного часу, так і бойової травми [6].

Численними експериментальними дослідженнями було доведено появу ОС в динаміці поєднаної краніоскелетної травми (КСТ), що виявляли посиленням процесів ліпідної пероксидації в печінці [7, 8], нирках [9], тонкій кишці [10]. Виявлені порушення супроводжувалися істотним порушенням функціо-

нального стану досліджуваних органів: сповільненням жовчоутворювальної і жовчовидільної функцій печінки [11], іонорегулювальної функції нирок [12], всмоктувальної функції тонкої кишки [13].

Якщо за умов КСТ порушення у внутрішніх органах, викликані ОС, носять вторинний характер, то значний інтерес представляють особливості формування ОС в органах черевної порожнини, зумовленого тупою травмою живота (ТТЖ), за якої має місце безпосереднє ураження органів черевної порожнини, заочеревинного простору і тазу. Останнє тим більш важливо за умов політравми ТТЖ за частотою посідає четверту позицію [14] і зустрічається у 20 % таких постраждалих [15]. Отже, питання поглибленого дослідження патогенезу поєднаної КСТ та ТТЖ є актуальним завданням сучасної медицини. Практично не вивченим за цих умов залишається формування ОС у нирці – одному з основних органів мішеней при політравмі, що вимагало спеціального дослідження.

Мета роботи: з'ясувати динаміку оксидативного стресу в нирці за умов краніоскелетної травми, поєднаної з тупою травмою живота.

Матеріали і методи дослідження

Експерименти виконано на 200 білих щурах-самцях лінії Wistar масою 180-200 г, які були розділені на 3 дослідних групи та 1 контрольну. В умовах тіопенталонатрієвого наркозу (40 мгЧкг⁻¹) в першій дослідній групі (60 щурів) моделювали тупу травму живота шляхом нанесення дозованого удару по животу ударним пристроєм циліндричної форми з енергією 0,14 Дж/см², відповідно до методики, описаної в роботі [16]. У другій дослідній групі (60 щурів) моделювали краніоскелетну травму: послідовно наносили закритий перелом стегнової кістки шляхом дозованого

удару пристроєм з клиновидною насадкою з енергією 0,637 Дж по лівому стегну та закриту черепно-мозкову травму, яку викликали дозованим ударом по черепу в точці на 5 см до переду від міжвушної лінії з енергією 0,375 Дж [17]. У третій дослідній групі (72 щурі) моделювали поєднану травму шляхом послідовного нанесення тупої травми живота, скелетної та черепно-мозкової травми. У контрольну групу увійшли інтактні щурі (8 щурів), яких тільки вводили в наркоз.

Через 1, 3, 7, 14, 21 та 28 добу піддослідних тварин наркотизували й виводили з експерименту методом тотального кровопускання з серця. У 10 % гомогенаті нирки визначали інтенсивність процесів пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) за вмістом реагентів до тіобарбітурової кислоти (ТБК-активних продуктів ПОЛ). Останні, як свідчать дані [18], використовують як непрямі біохімічні маркери ОС.

Усі проведені експерименти виконували відповідно до загальних правил і положень Європейської Конвенції із захисту хребетних тварин, які використовуються для дослідницьких та інших наукових цілей (Страсбург, 1986), Загальних етичних принципів експериментів на тваринах (Київ, 2001), Закону України «Про захист тварин від жорстокої поведінки» (2006 додаток 4), «Науково-практичних рекомендацій з утримання лабораторних тварин та роботи з ними», а також висновку комісії з питань біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України № 42 від 04.09.2017.

Оцінку вірогідності відмінностей між експериментальними групами проводили з використанням непараметричного критерію Манна-Уїтні.

Результати досліджень та їх обговорення

Дослідження показали, (табл. 1), що внаслідок моделювання ТТЖ у нирці суттєво зростає вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ. Показник у всі терміни посттравматичного періоду був суттєво більшим, ніж у контрольній групі ($p < 0,05$). В динаміці (рис. 1) показник поступово зростає до 14 доби. В цей термін показник у 2,90 рази перевищував контрольну групу ($p < 0,05$) та був суттєво більшим, ніж через 1, 3 та 7 діб (відповідно на 88,3, 34,6 та 22,4 %, $p < 0,05$). У подальшому показник знижувався й через 28 діб посттравматичного періоду ставав статистично вірогідно меншим, ніж через 3, 7, 14 та 21 доби ($p < 0,05$) й досягав рівня 1 доби ($p > 0,05$). В цей термін показник продовжував залишатися на 68,3 % меншим порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$).

За умов КСТ у всі терміни посттравматичного періоду вміст у нирці ТБК-активних продуктів ПОЛ теж статистично вірогідно перевищував рівень контрольної групи ($p < 0,05$). Проте його динаміка була двофазною з першим підвищенням через 7 діб (у 2,59 рази порівняно з контролем, $p < 0,05$ та на 89,9 % порівняно з результатом 1 доби, $p < 0,05$). Через 14 діб показник знижувався, що виявилось статистично значущим порівняно з результатом 7 доби (на 14,4 %, $p < 0,05$), проте у 2,22 рази продовжував перевищувати рівень контролю ($p < 0,05$). Другу фазу підвищенням вмісту ТБК-активних продуктів ПОЛ під впливом КСТ відмічали через 21 добу. В цей термін показник був у 2,66 рази більшим порівняно з контролем ($p < 0,05$) та на 94,9 % перевищував результат 1 доби та на 19,9 % – результат 14 доби експерименту ($p < 0,05$). Порівняно з результатом 3 і 7 діб посттравматичного періоду відмінності виявилися статистично не вірогідними

($p > 0,05$). До 28 доби показник знижувався, ставав статистично вірогідно меншим, порівняно з результатом 3, 7, 24 і 21 діб експерименту ($p < 0,05$), проте на 37,9 % був більшим порівняно з результатом 1 доби ($p < 0,05$) та на 88,3 % – порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$).

Моделювання поєднаної травми супроводжувалося більшими порушеннями вмісту ТБК-активних продуктів ПОЛ у нирці. Показник у всі терміни експерименту статистично вірогідно перевищував рівень контрольної групи ($p < 0,05$). В динаміці показник досягав максимуму через 14 діб. В цей термін вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ у нирці у 4,30 рази був більшим, ніж у контрольній групі ($p < 0,05$) та відповідно у 2,62 рази, на 37,1 і 26,8 % перевищував результати 1, 3 та 7 діб експерименту ($p < 0,05$). До 28 доби посттравматичного періоду вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ у нирці знижувався. В цей термін показник ставав статистично вірогідно меншим, порівняно з результатом 3, 7, 14 та 21 діб (відповідно на 22,2, 28,0, 43,3 та 36,4 %, $p < 0,05$), проте залишався на 48,7 % більшим, ніж через 1 добу експерименту ($p < 0,05$) та у 2,44 рази – порівняно з контролем ($p < 0,05$).

Порівняння дослідних груп показало, що через 1 добу експерименту найменшим вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ у нирці виявився за умов КСТ (на 11,2 % порівняно з ТТЖ, $p_{1,2} < 0,05$ та на 16,8 % порівняно з поєднаною травмою ($p_{2,3} < 0,05$). Через 3 доби експерименту вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ у нирці ставав статистично вірогідно більшим за умов поєднаної травми (відповідно на 13,8 %, $p_{1,3} < 0,05$ та 45,8 %, $p_{2,3} < 0,05$). Через 7 та 21 добу експерименту показник статистично вірогідно збільшувався від ТТЖ до КСТ та поєднаної травми ($p_{1,2} < 0,05$, $p_{1,3} < 0,05$, $p_{2,3} < 0,05$). Разом з тим, через 14 діб експерименту показник виявився найбільш

Таблиця 1 шення за умов експериментальної травми відмічали й інші автори [19, 20].

Вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ (мкмоль/кг) після моделювання краніоскелетної травми, поєднаної з тупою травмою живота ((Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній квартилі))

Модель	Термін після нанесення травми					
	1 доба	3 доба	7 доба	14 доба	21 доба	28 доба
Контроль	1,45 (1,36; 1,52)					
Дослідна група 1 Тупа травма живота (ТТЖ)	2,23* (2,14; 2,32)	3,12* (3,04; 3,24)	3,43* (3,31; 3,54)	4,20* (4,03; 4,35)	3,48* (3,36; 3,54)	2,44* (2,21; 2,61)
Дослідна група 2 Краніоскелетна травма (КСТ)	1,98* (1,86; 2,02)	3,55* (3,25; 3,69)	3,76* (3,63; 3,89)	3,22* (3,10; 3,30)	3,86* (3,61; 4,07)	2,73* (2,51; 2,77)
Дослідна група 3 ТТЖ + КСТ	2,38* (2,16; 2,46)	4,55* (4,36; 4,62)	4,92* (4,68; 5,02)	6,24* (6,02; 6,48)	5,57* (5,43; 5,79)	3,54* (3,26; 3,61)
p1-2	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05
p1-3	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p2-3	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

Примітки.

1. * – відмінності стосовно контрольної групи статистично вірогідні ($p < 0,05$).
2. p1-2 – вірогідність відмінностей між дослідними групами 1 і 2.
3. p1-3 – вірогідність відмінностей між дослідними групами 1 і 3.
4. p2-3 – вірогідність відмінностей між дослідними групами 2 і 3.

шим за умов поєднаної травми ($p_{1-2} < 0,05$, $p_{2-3} < 0,05$), проте найменшим – за умов КСТ ($p_{1-2} < 0,05$, $p_{2-3} < 0,05$), що зумовлено фазою зниження показника в цей термін спостереження. Через 28 дів показник продовжував залишатися істотно більшим у дослідній групі 3– у щурів з поєднаною травмою – на 45,1 % порівняно з дослідною групою 1 ($p_{1-3} < 0,05$) та на 26,7 % порівняно з дослідною групою 2 ($p < 0,05$).

Отримані результати свідчать про те, що за умов моделювання ТТЖ, КСТ та їх поєднання у нирці піддослідних щурів істотно зростає вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ, що вказує на посилення процесів ліпідної пероксидації й опосередковано характеризує інтенсивність ОС. Даний процес є тривалим у часі: вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ у нирці після нанесення травм різного походження до 28 доби експерименту не досягає рівня контролю. Аналогічні привалі прооксидантні пору-

з безпосереднім ураженням органів черевної порожнини та заочеревинного простору внаслідок удару тупим предметом по передній черевній стінці. За цих умов фактори саногенезу починають домінувати після 14 доби експерименту. Водночас коливання вмісту ТБК-активних продуктів ПОЛ у нирці вказує на те, що нирка володіє достатнім резервом

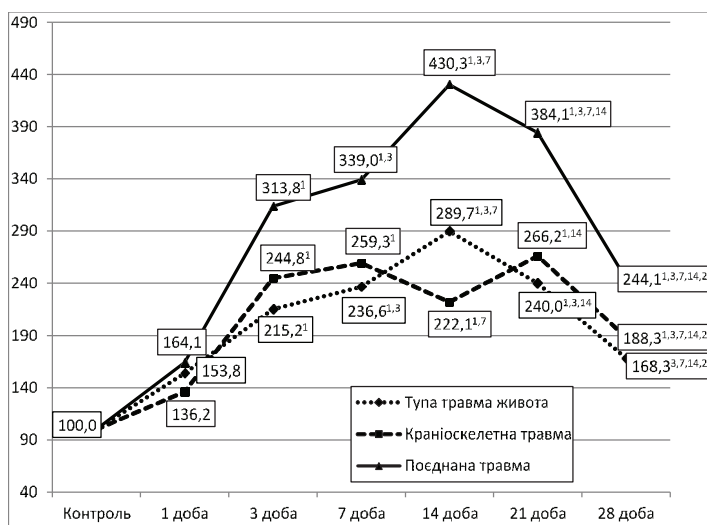


Рис. 1. Динаміка вмісту ТБК-активних продуктів ПОЛ (у відсотках від рівня контролю) після моделювання краніоскелетної травми, поєднаної з тупою травмою живота. Примітка: 1,3,7,14,21 – відмінності стосовно результатів 1, 3, 7, 14 та 21 дів статистично вірогідні ($p < 0,05$).

для компенсації порушень, зумовлених патогенними чинниками нанесеної травми протягом 14 діб посттравматичного періоду. Проте в подальшому – через 21 добу настає їх виснаження, що вмикає додаткові механізми довготривалої адаптації, які сприяють зниженню досліджуваного показника через 28 діб експерименту.

Водночас після нанесення поєднаної травми має місце більше зростання вмісту ТБК-активних продуктів ПОЛ у нирці порівняно з іншими дослідними групами. Результат стає статистично значущим, починаючи з 3 доби експерименту. Очевидно, має місце нашарування патогенних механізмів обох модельованих травм, який значно поглиблює ОС у травмованих щурів, що свідчить про формування синдрому взаємного обтяження [21].

Враховуючи, що ОС є ключовим патогенним чинником тяжкої травми, його посилення під впливом ТТЖ та КСТ слід брати до уваги для розробки патогенетично обґрунтованих методів корекції, що, ймовірно, відіграє вагому роль у попередженні розвитку функціональної недостатності нирок.

Висновки

1. Моделювання ТТЖ, КСТ та їх поєднання супроводжується істотним і тривалим в часі зростанням ОС у нирці, свідченням чого є статистично значуще порівняно з контролем збільшення вмісту у нирці ТБК-активних продуктів ПОЛ, який до 28 доби незалежно від походження травм не досягає рівня контролю.
2. Внаслідок нанесення поєднаної травми виникає синдром взаємного обтяження, який призводить до статистично вірогідно більшого зростання вмісту ТБК-активних продуктів ПОЛ у нирці порівняно з іншими дослідними групами, починаючи з 3 доби експерименту.

Перспективи подальших досліджень

У перспективі доцільно дослідити функціональну спроможність нирок за умов модельованих травм.

Література

1. Fesharaki-Zadeh A. Oxidative Stress in Traumatic Brain Injury / A Fesharaki-Zadeh // *International Journal of Molecular Sciences*. — 2022. — Vol. 23, № 21. — P. 13000. — DOI: 10.3390/ijms232113000.
2. Sies H. Redox Biology Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine / H.Sies // *Redox Biology*. — 2015. — Vol. 4. — P. 180—183. — DOI: 10.1016/j.redox.2015. 01. 002.
3. Beyond the Brain: Peripheral Interactions after Traumatic Brain Injury / S. J. McDonald, J. M. Sharkey, M. Sun et al. // *Journal of Neurotrauma* — 2020. — Vol. 37. — P. 770—781. DOI: 10.1089/neu.2019.6885.
4. Early detection of nonneurologic organ failure in patients with severe traumatic brain injury: multiple organ dysfunction score or sequential organ failure assessment? / S. Ramtinfar, S. Y. Chabok, A J. Chari et al. // *Indian Journal of Critical Care Medicine*. — 2016. — Vol. 20, № 10. — P. 575—580 DOI: 10.4103/0972-5229.192042.
5. Luca L. Oxidative Stress and Antioxidant Therapy in Critically Ill Polytrauma Patients with Severe Head Injury / L. Luca, A R. Florin, O. B. Horea // *The Journal of Critical Care Medicine*. — 2015. — Vol. 1, № 3. — P. 83—91. DOI: 10.1515/jccm-2015-0014.
6. Гайда І. М. Особливості структури та перебігу сучасної бойової травми у військовослужбовців Збройних Сил України / І. М. Гайда, М. І. Бадюк, Ю. І. Сушко // *Патологія*. — 2018. — Т. 15, № 1. — С. 73—76. — DOI: <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2018.1.129329>.
7. Gozhenko A I. Role of lipid peroxidation and antioxidant protection in damage in rats with cranio-skeletal injury / A I. Gozhenko, R. N. Boris, W. Zukow // *Journal of Health Sciences*. — 2013. — Vol. 3, № 6. — P. 333—346.
8. Михайлюк І. А. Антиоксидантно-прооксидантний баланс у тканині печінки в динаміці скелетної, черепно-мозкової травм та їх поєднання у період ранніх проявів травматичної хвороби / І. А. Михайлюк, В. М. Михайлюк // *Медична хімія*. — 2015. — Т. 17, № 1. — С. 42—45. DOI: <https://doi.org/10.11603/1681-2557.2015.v17 .i1.4075>
9. Merlev D. The peculiarities of antioxidant-prooxidant balance of kidney's papillary layer in

- skeletal and craniocerebral injuries and their combinations / D. Merlev, A Gudyma // *Journal of Health Sciences*. — 2014. — Vol. 4, № 1. — P. 134—144. — URL: <http://journal.rsw.edu.pl/index.php/JHS/article/view/508>.
10. Левчук Р. Д. Роль ліпопероксидації та антиоксидантного захисту в патогенезі ураження стінки тонкої кишки в динаміці краніоскелетної травми / Р. Д. Левчук, І. М. Дейкало // *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. — 2013. — № 2. — С. 120—123.
 11. Zayets T. A Peculiarities of liver functional state in the early period of craniocerebral injury combined with bleeding, and its correction by cell therapy / T. A Zayets, A A Gudyma // *Journal of Health Sciences*. — 2014. — Vol. 4, № 1. — P. 383—390.
 12. Мерлев Д. І. Порушення ниркового транспорту іонів натрію в умовах скелетної, черепно-мозкової та поєднаної травм у період ранніх проявів травматичної хвороби / Д. І. Мерлев, А. А. Гудима // *Шпитальна хірургія*. — 2014. — № 3. — С. 32—35.
 13. Левчук Р. Д. Роль порушення всмоктувальної функції тонкої кишки в патогенезі раннього періоду скелетної, черепно-мозкової та поєднаної травм / Р. Д. Левчук // *Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука*. — 2015. — № 3. — С. 21—24. — DOI: <https://doi.org/10.11603/2414-4533.2015.3.5022>
 14. Кріштафор А. А. Структура сучасної цивільної політравми на етапі надання третинної допомоги у відділенні інтенсивної терапії обласної лікарні / А. А. Кріштафор // *Медицина невідкладних станів*. — 2019. — № 1. — С. 96—100. — DOI: [10.22141/2224-0586.1.96.2019.158753](https://doi.org/10.22141/2224-0586.1.96.2019.158753).
 15. Запорожан С. Й. Абдомінальна травма (огляд літератури) / С. Й. Запорожан, В. С. Хоменко // *Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука*. — 2020. — № 4 — С. 99—107. — DOI: [10.11603/2414-4533.2020.4.11793](https://doi.org/10.11603/2414-4533.2020.4.11793).
 16. Моделювання ішемічно-реперфузійного синдрому при закритій поєднаній травмі органів черевної порожнини на фоні масивної кровотечі у щурів : патент 125609 Україна, МПК А 61 В 17/00 / В. О. Крилюк, І. В. Кузьмінський, Г. Ю. Цимбалюк, О. В. Федосєєва, М. А. Максименко, С. В. Гаріян ; патентовласник: ДЗ «Український науково-практичний центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф МОЗ України». — № u 201800502; заявл. 18.01.2018; опубл. 10.05.2018, Бюл. № 9.
 17. Спосіб моделювання політравми : пат. на корисну модель 81107 Україна, МПК (2006.01) G09B 23/28 / Р. Д. Левчук, І. А. Михайлюк, Д. І. Мерлев ; заявник і патентовласник ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України». — № u 2012 13575 заявл. 27.11.12; опубл. 25.06.13, Бюл. № 12.
 18. Plasma levels of oxidative stress biomarkers and hospital mortality in severe head injury: a multivariate analysis / A Hohl, J. D. S Gullo, C. C. P. Silva et al. // *Journal of Critical Care*. — 2012. — 27. P. 523.e11—523.e19. — DOI: [10.1016/j.jcrc.2011.06.007](https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2011.06.007). Epub 2011 Jul 30.
 19. Цимбалюк Г. Ю. Динаміка змін в антиоксидантно-прооксидантній системі в тканинах нирок при поєднаній травмі органів черевної порожнини на фоні гіповолемічного шоку та синдрому ішемії-реперфузії / Г. Ю. Цимбалюк. // *Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука*. — 2018. — № 3. — С. 63—69. — DOI: [10.11603/2414-4533.2018.3.8898](https://doi.org/10.11603/2414-4533.2018.3.8898).
 20. Зачепа О. А. Вплив поєднаної травми живота і грудної клітки на активність процесів ліпідної пероксидації та антиоксидантного захисту в період ранніх проявів травматичної хвороби та їх корекція тіотриазоліном / О. А. Зачепа, А. А. Гудима, Ю. І. Сушко // *Актуальні проблеми транспортної медицини*. — 2019. — № 4. — С. 132—143. — DOI: [http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.3594893](https://doi.org/10.5281/zenodo.3594893).
 21. Політравма та поєднана травма: що спільного і які відмінності? / І. Р. Трутяк, Я. Л. Заруцький, Р. І. Трутяк та ін. // *Травма*. — 2019. — Т. 20, № 1. — С. 97—101. — URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/48606>.

References

1. Fesharaki-Zadeh A Oxidative Stress in Traumatic Brain Injury. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022; 23(21): 13000. DOI: [10.3390/ijms232113000](https://doi.org/10.3390/ijms232113000).
2. Sies H. Redox Biology Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. *Redox Biology*. 2015; 4:180—183. DOI: [10.1016/j.redox.2015.01.002](https://doi.org/10.1016/j.redox.2015.01.002).
3. McDonald S.J., Sharkey J.M., Sun M., Kaukas L.M., Shultz S.R., Turner R.J., et al. Beyond the Brain: Peripheral Interactions after Traumatic Brain Injury. *Journal of Neurotrauma* 2020; 37: 770—781. DOI: [10.1089/neu.2019.6885](https://doi.org/10.1089/neu.2019.6885).
4. Ramtinfar S., Chabok S.Y., Chari A.J., Reihanian Z., Leili E.K., Alizadeh A Early detection of nonneurologic organ failure in patients with severe traumatic brain injury: multiple organ dysfunction score or sequential organ failure

- assessment? *Indian Journal of Critical Care Medicine*. 2016; 20(10): 575—580. DOI: 10.4103/0972-5229.192042.
5. Luca L., Florin R.A., Horea B.O. Oxidative Stress and Antioxidant Therapy in Critically Ill Polytrauma Patients with Severe Head Injury. *The Journal of Critical Care Medicine*. 2015; 1(3): P. 83—91. DOI: 10.1515/jccm-2015-0014
 6. Haida I. M., Badiuk M. I., Sushko Yu. I. Osoblyvosti struktury ta perebihu suchasnoi boiovoi travmy u viiskovosluzhbovtiv Zbroinykh Syl Ukrainy. *Patolohiia*. 2018; 15(1): C. 73—76. DOI: <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2018.1.129329>. (in Ukrainian).
 7. Gozhenko A.I., Boris R.N., Zukow W. Role of lipid peroxidation and antioxidant protection in damage in rats with cranio-skeletal injury. 2013; 3(6): 333—346.
 8. Mykhailiuk I.A Mykhailiuk V.M. Antyoksydantno-prooksydantnyi balans u tkanyni pechinky v dynamitsi skeletnoi, cherepno-mozkovoї travm ta yikh poiednannia u period rannikh proiaviv travmatychnoi khvoroby. *Medychna khimiia*. 2015; 17(1): 42—45. DOI: <https://doi.org/10.11603/1681-2557.2015.v17.i1.4075> (in Ukrainian).
 9. Merlev D., Gudyma A The peculiarities of antioxidant-prooxidant balance of kidney's papillary layer in skeletal and craniocerebral injuries and their combinations *Journal of Health Sciences*. 2014; 4(1): 134—144. URL: <http://journal.rsw.edu.pl/index.php/JHS/article/view/508>.
 10. Levchuk R.D., Deikalo I.M. Rol lipoperoksydatsii ta antyoksydantnoho zakhystu v patohenezi urazhennia stynky tonkoi kyshky v dynamitsi kranioskeletnoi travmy. *Zdobutky klinichnoi i eksperymentalnoi medytsyny*. 2013; (2): 120—123. (in Ukrainian).
 11. Zayets T.A, Gudyma A.A Peculiarities of liver functional state in the early period of cranioskeletal injury combined with bleeding, and its correction by cell therapy. *Journal of Health Sciences*. 2014; 4(1): 383—390.
 12. Merlev D. I., Hudyma A.A Porushennia nyrkovoho transportu ioniv natriiu v umovakh skeletnoi, cherepno-mozkovoї ta poiednanoi travm u period rannikh proiaviv travmatychnoi khvoroby. *Shpytalna khirurgiia*. 2014; (3): 32—35. (in Ukrainian).
 13. Levchuk R. D. Rol porushennia vsmoktuvalnoi funktsii tonkoi kyshky v patohenezi rannoho periodu skeletnoi, cherepno-mozkovoї ta poiednanoi travm. *Shpytalna khirurgiia Zhurnal imeni L. Ya Kovalchuka*. 2015; (3): 21—24. DOI: <https://doi.org/10.11603/2414-4533.2015.3.5022>. (in Ukrainian).
 14. Krishtafor A.A Struktura suchasnoi tsvyilnoi politravmy na etapi nadannia tretynnoi dopomohy u viddilenni intensyvnoi terapii oblasnoi likarni. *Medytsyna nevidkladnykh staniv*. 2019; (1): 96—100. DOI: 10.22141/2224-0586.1.96.2019.158753. (in Ukrainian).
 15. Zaporozhan S.Y., Khomenko V.S. Abdominalna travma (ohliad literatury). *Shpytalna khirurgiia Zhurnal imeni L. Ya Kovalchuka*. 2020; (4): 99—107. DOI: 10.11603/2414-4533.2020.4.11793. (in Ukrainian).
 16. Kryliuk V. O., Kuzminskyi I.V., Tsybaliuk H.Yu., Fedosieieva O.V., Maksymenko M.A, Hariian S.V., vynakhidnyky; *Ukrainskyi naukovo-praktychnyi tsentr ekstrenoi medychnoi dopomohy ta medytsyny katastrof MOZ Ukrainy, vlasnyk patentu Modeliuvannia ishemichno-reperfuziinoho syndromu pry zakrytii poiednannia travmi orhaniv cherevnoi porozhnyny na foni masyvnoi krovotechi u shchuriv*. Patent Ukrainy 125609, MPK A 61 V 17/00. № u 201800502. 10.05.2018. (in Ukrainian).
 17. Levchuk R. D., Mykhailiuk I. A., Merlev D. I., vynakhidnyky; *Ternopilskyi derzhavnyi medychnyi universytet im. I.Ya Horbachevskoho, vlasnyk patentu*. Sposib modeliuvannia politravmy. Patent Ukrainy 81107, MPK (2006.01) G09V 23/28 № u 2012 13575. 25.06.2013. (in Ukrainian).
 18. Hohl A, Gullo J.S., Silva C.C., Bertotti M.M., Felisberto F., Nunes J.C., et al. Plasma levels of oxidative stress biomarkers and hospital mortality in severe head injury: A multivariate analysis. *Journal of Critical Care*. 2012; 27: 523.e11—523.e19. DOI: 10.1016/j.jcrc.2011.06.007. Epub 2011 Jul 30.
 19. Tsybaliuk H.Yu. Dynamika zmin v antyoksydantno-prooksydantnii systemi v tkanynakh nyrok pry poiednannii travmi orhaniv cherevnoi porozhnyny na foni hipovolemichnoho shoku ta syndromu ishemii-reperfuzii. *Shpytalna khirurgiia*. 2018; (8): 63—69. DOI: 10.11603/2414-4533.2018.3.8898. (in Ukrainian).
 20. Zacheпа Q.A, Hudyma A.A, Sushko Yu. I. Vplyv poiednanoi travmy zhyvota i hrudnoi klitky na aktyvnist protsesiv lipidnoi peroksydatsii ta antyoksydantnoho zakhystu v period rannikh proiaviv travmatychnoi khvoroby ta yikh korektsiia tiotryazolinom.. 2019; (4): 132—143. DOI: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.3594893>. (in Ukrainian).
 21. Trutiak I. R., Zarutskyi Ya. L., Trutiak R. I., Kalynovych N. R., Obaranets O. V. Politravma ta poiednana travma: shcho spilnogo i yaki vidminnosti? *Travma*. 2019; 20(1): 97—101. URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/48606>. (in Ukrainian).

УДК: 616.311.2+616.314.17-008.6+616.716.85-02-056.3)J-002-07: 616.155.3-097.37-07J-092.6

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.7617832>

**ОСОБЛИВОСТІ ЗРУШЕНЬ ПРО- ТА ПРОТИЗАПАЛЬНИХ
ЦИТОКІНІВ У КРОВІ МУРЧАКІВ ЗА УМОВ РОЗВИТКУ
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПАРОДОНТИТУ ТА
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АЛЬВЕОЛІТУ ТА ЇХ
ФАРМАКОЛОГІЧНА КОРЕКЦІЯ**

Регада М. С., Сольвар З. Л.

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
м. Львів, Україна, lvivmedinst@gmail.com*

**ОСОБЕННОСТИ ПОЛУЧЕНИЙ ПРО- И
ПРОТИВОВОСПИСАЮЩИХ ЦИТОКИНОВ В КРОВИ МУРЧАКОВ
ПО УСЛОВИЯМ РАЗВИТИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО
ПАРОДОНТИТА И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АЛЬВЕОЛИТА И
ИХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ**

Регада М. С., Сольвар З. Л.

*Львовский национальный медицинский университет имени Данила
Галицкого, г. Львов, Украина*

**CHARACTERISTICS OF CHANGES IN PRO- AND ANTI-
INFLAMMATORY CYTOKINES IN THE BLOOD OF ANTS UNDER
THE CONDITIONS OF THE DEVELOPMENT OF EXPERIMENTAL
PERIODONTITIS AND EXPERIMENTAL ALVEOLITIS AND THEIR
PHARMACOLOGICAL CORRECTION**

Regeda M. S., Solvar Z. L.

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Summary/Резюме

The purpose of this study was to find out the dynamics of changes in the pro-inflammatory: tumor necrosis factor (TNF- α) and interleukin-6 (IL-6) and anti-inflammatory: interleukin-10 (IL-10) cytokines in the blood serum of guinea pigs under the conditions of experimental periodontitis and experimental allergic alveolitis development and the effect of L-arginine on these changes. Experimental studies were carried out on 46 guinea pigs (males) weighing 300 — 350 g, divided into 6 groups of 9 animals in each, except for the first (10 animals): the first — healthy animals — control; the second group — animals with experimental periodontitis (EP) and experimental allergic alveolitis (EAA) on the 4th day of the experiment, the third group included guinea pigs with EP and EAA on the 7th day of disease simulation, the fourth group — animals on the 14th day of comorbid pathology, fifth group- guinea pigs on the 24th day of disease model and sixth — animals with EP and EAA on the 24th day after treatment with the drug L-arginine, which was administered intramuscularly in a dose of 150 mg/kg for 10 days. The experimental model of periodontitis was reproduced according to

the method of O.N. Voskresensky, allergic alveolitis — according to the method of O. Orekhov, Yu. A. Kurylov. In all groups of guinea pigs, the concentration of cytokines: TNF- β , IL-6, and IL-10 in blood serum was determined by solid-phase enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using test systems from the company “Diaclone” (France). Animals were euthanized by decapitation in compliance with the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes. Statistical processing of the obtained data was carried out according to the Student’s method.

The results indicate that under the conditions of the combined pathology development, cytokine balance, disturbance was observed what is manifested by the activation of the pro-inflammatory fraction (TNF- β and IL-6) against the depression of the anti-inflammatory fraction (IL-10). The use of L-arginine for 10 days had a positive corrective effect on the changed indicators of cytokines.

Key words: *experimental parotitis, experimental allergic alveolitis, cytokines, L-arginine.*

Метою даного дослідження стало з’ясування динаміки змін у прозапальних: фактору некрозу пухлин (ФНП- β) та інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) та протизапальних: інтерлейкіну-10 (ІЛ-10) цитокінів у сироватці крові мурчаків за умов розвитку експериментального пародонтиту та експериментального алергічного альвеоліту та вплив препарату L-аргініну на дані зміни. Експериментальні дослідження проводились на 55 морських свинках (самцях) масою 300 — 350 г, поділених на 6 груп по 9 тварин у кожній, крім першої (10 тварин): перша — інтактні тварини — контроль; друга група — тварини з експериментальним пародонтитом (ЕП) та експериментальним алергічним альвеолітом (ЕАА) на 4-у добу експерименту, до третьої групи відносили морські свинки з ЕП та ЕАА на 7-у добу моделювання хвороб, до четвертої — тварини на 14-у добу коморбідної патології, п’ята група — мурчаки з поєднаною патологією на 24- у добу, які не одержували лікування і до шостої — тварини з ЕП та ЕАА на 24-у добу після лікування препаратом L- аргініном, який вводили внутрішньом’язово у дозі 150 мг/кг протягом 10 днів. Експериментальну модель пародонтиту відтворювали за методом Воскресенського О.Н., алергічного альвеоліту — за методом О.О.Орехова, Ю.А.Кирилова. Усім групам морських свинок здійснювали визначення концентрації цитокінів: ФНП- β , ІЛ-6 та ІЛ-10 в сироватці крові за допомогою твердофазного імуноферментного аналізу (ELISA) з використанням тест-систем фірми “Diaclone” (Франція). Евтаназію тварин проводили шляхом декапітації з дотриманням Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей. Статистичне опрацювання одержаних даних здійснювали за методом Стьюдента.

Результати свідчать про те, що за умов розвитку поєднаної патології відбувається порушення цитокінового балансу, яке проявляється активацією прозапальної фракції (ФНП- β та ІЛ-6) на тлі депресії протизапальної фракції (ІЛ-10). Застосування L- аргініну протягом 10 днів мало позитивний коригуючий вплив на змінені показники цитокіногенезу.

Ключові слова: *експериментальний пародонтит, експериментальний алергічний альвеоліт, цитокіни, L-аргінін.*

Целью данного исследования стало выяснение динамики изменений в провоспалительных: фактора некроза опухоли (ФНО-б) и интерлейкина-6 (ИЛ-6) и противовоспалительных: интерлейкина-10 (ИЛ-10) цитокинов в сыворотке крови морских свинок в условиях развития экспериментального пародонтита и экспериментального аллергического альвеолита и влияние препарата L-аргинина на данные изменения. Экспериментальные исследования проводились на 55 морских свинок (самцах) массой 300 — 350 г, разделенных на 6 групп по 9 животных в каждой, кроме первой (10 животных): первая группа — контроль; вторая группа — животные с экспериментальным пародонтитом (ЭП) и экспериментальным аллергическим альвеолитом (ЭАА) на 4-е сутки эксперимента, к третьей группе относили морские свинки с ЭП и ЕАА на 7-е сутки моделирования болезни, к четвертой — животные на 14-е сутки коморбидной патологии, пятая группа — морские свинки с коморбидной патологией на 24-е сутки эксперимента которые не получали лечение и шестая группа — животные с ЭП и ЕАА на 24-е сутки после лечения препаратом L-аргинином, который вводили внутримышечно в дозе 150 мг/кг в течение 10 дней. Экспериментальную модель пародонтита воспроизводили по методу Воскресенского А.Н., аллергического альвеолита — по методу О.О.Орехова, Ю.А.Кирилова. Всем группам морских свинок определяли концентрации цитокинов: ФНО-б, ИЛ-6 и ИЛ-10 в сыворотке крови с помощью иммуноферментного твердофазного анализа (ELISA) с использованием тест-систем фирмы «Diaclone» (Франция). Эвтаназию животных проводили путем декапитации с соблюдением Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей. Статистическую обработку полученных данных осуществляли по методу Стьюдента.

160

Результаты свидетельствуют о том, что при развитии коморбидной патологии происходит нарушение цитокинового баланса, которое проявляется активацией провоспалительной фракции (ФНО-б и ИЛ-6) на фоне депрессии противовоспалительной фракции (ИЛ-10). Применение L-аргинина в течение 10 дней оказало положительное корректирующее влияние на измененные показатели цитокиногенеза.

Ключевые слова: экспериментальный пародонтит, экспериментальный аллергический альвеолит, цитокины, L-аргинин.

Ротова порожнина має різні середовища проживання мікробів, включаючи зуби, ясенну борозну, ясна, язик, внутрішню частину щоки, тверде та м'яке піднебіння. У ротовій порожнині людини міститься другий за різноманітністю мікробіом в організмі, який нараховує понад 700 видів бактерій. [1] Тонко налаштована рівновага екосистеми мікробіома порожнини рота підтримує здоров'я порожнини рота. Дисбактеріоз порожнини рота, спричинений харчовими звичками та поганою гігієною порожнини рота, призводить до різних захво-

рювань ротової порожнини, таких як пародонтит, карієс, гінгівіт та рак порожнини рота[2].

Пародонтит — це запальне захворювання, яке пошкоджує м'які тканини і без лікування може призвести до прогресуючої деструкції періодонтальної зв'язки та альвеолярної кістки з утворенням пародонтальної кишені, рецесії ясен і навіть втрати зуба[3]. Захворювання пародонта не тільки вражають тканини ясен, але також вважаються потенційним фактором ризику системних захворювань через вплив бактерій

із тканин пародонта на кров і, як наслідок, утворення медіаторів запалення[4]. Останні наукові дослідження виявили кореляцію між мікробіомом ротової порожнини та системними захворюваннями, такими як захворювання легень, серцево-судинні захворювання, ревматоїдний артрит, хвороба Альцгеймера та інші метаболічні захворювання. Оскільки ротова порожнина безпосередньо з'єднується з верхніми дихальними шляхами, ротовий мікробіом має легший доступ до дихальної системи порівняно з іншими системами органів. Пряма аспірація ротової мікрофлори в дихальну систему та імунна реакція господаря та запалення, спричинені дисбактеріозом порожнини рота, головним чином відповідають за різні легеневі ускладнення[5]. Стан цитокинового профілю, як одного з основних компонентів регулятора імунної відповіді, має важливе значення для вивчення особливостей патогенезу прояву пародонтиту в асоціації з перебігом алергічного альвеоліту [9, 10]. Тому метою нашого дослідження було з'ясування змін рівнів прозапальних: інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) і фактору некрозу пухлин (ФНП-б) та протизапальних: інтерлейкіну-10 (ІЛ-10) цитокінів у сироватці крові мурчаків за умов розвитку експериментального пародонтиту та експериментального алергічного альвеоліту та вплив на них препарату L-аргініну.

Матеріал і методи дослідження

Експериментальні дослідження проводились на 46 морських свинках (самцях) масою 300 — 350 г, поділених на 5 груп по 9 тварин у кожній, крім першої (10 тварин): перша — інтакні тварини — контроль; друга група — тварини з експериментальним пародонтитом (ЕП) та експериментальним алергічним альвеолітом (ЕАА) на 4-у добу експерименту, до третьої групи відносили морські свинки з ЕП та ЕАА на 7-у добу моделювання хвороби, до четвертої —

тварини на 14-у добу коморбідної патології, до шостої — тварини з ЕП та ЕАА, п'ята група — мурчаків з поєднаною патологією на 24-у добу, які не одержували лікування і до шостої — тварини з ЕП та ЕАА на 24-у добу після лікування препаратом L-аргініном, який вводили внутрішньом'язево у дозі 150 мг/кг протягом 10 днів. Експериментальну модель пародонтиту відтворювали за методом Воскресенського О.Н.[5]. алергічного альвеоліту — за методом О.О.Орехова, Ю.А.Кирилова[6]. Усім групам морських свинок здійснювали визначення концентрації цитокінів: ФНП-б, ІЛ-6 та ІЛ-10 в сироватці крові за допомогою твердофазного імуноферментного аналізу (ELISA) з використанням тест-систем фірми "Diacclone" (Франція). Евтаназію тварин проводили шляхом декапітації з дотриманням Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей. Статистичне опрацювання одержаних даних здійснювали за методом Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення

На основі проведених досліджень було встановлено, що при поєднанні пародонтиту з алергічним альвеолітом характерним є достовірне підвищення концентрації ФНП-б на 70,0 та 75,3 % ($p < 0,05$), ІЛ-6 — на 50,0 та 58,7 % ($p < 0,05$), починаючи вже з раннього періоду (4-7-ма доби) цих патологій та досягаючи максимуму на 14 добу відповідно — концентрації ФНП-б — на 58,5 % ($p < 0,05$), ІЛ-6 — на 58,0 % ($p < 0,05$) порівняно з першою групою експериментальних тварин. Водночас індекс ІЛ-10 характеризується зниженням титру в сироватці крові мурчаків у всі періоди (4, 7, 14-та доби) розвитку ЕП та ЕАА: на 40, 42 та 43,2 % ($p < 0,05$) відповідно порівняно з контрольною групою. Наростає пригнічення продукції ІЛ-10 як цитокіну протизапальної природи

свідчать про посилення запальної відповіді в експериментальних тварин. З метою корекції цитокінового дисбалансу було проведено лікування тварин препаратом L-аргініном протягом 10 днів (з 14-ї по 24-у доби) експерименту. Цей препарат вводили внутрішньо м'язово у дозі 150 мг/кг 1 раз на добу впродовж 10 днів.

На сьогодні вже відомі коригуючі ефекти препарату L-аргініну на запальну відповідь організму. Зокрема встановлено, що даний середник знижує продукцію вільних радикалів та їх накопичення, пригнічує вивільнення блокатора NO-синтази, запобігає продукції факторів адгезії лейкоцитів та тромбоцитів до ендотелію [7,8]. Застосування цього медичного середника протягом 10 діб мурчакам з експериментально поєднаними патологіями — пародонтитом та алергічним альвеолітом спричиняло достовірне зниження продукції прозапальних цитокінів — ФНП-б на 36,8 % ($p < 0,05$), IL-6 відповідно — на 28,0 % ($p < 0,05$) у порівнянні з групою тварин, яким лікування не проводилось та підвищення потенціалу протизапального індексу IL-10 на 52 % ($p < 0,05$) порівнюючи з мурчаками, які не отримували цього медичного середника на 24-у добу цих модельних процесів, що є наслідком вираженої позитивної протизапальної дії даного фармацевтичного препарату (Рис. 1)

Висновки

За умов розвитку коморбідної патології — експериментального пародонтиту та експериментального алергічного альвеоліту відбувається порушення цитокінового балансу, яке проявляється активацією прозапальної фракції, що представлена у наших дослідженнях ФНП-б та IL-6 на тлі стійкого пригнічення титру протизапального цитокі-

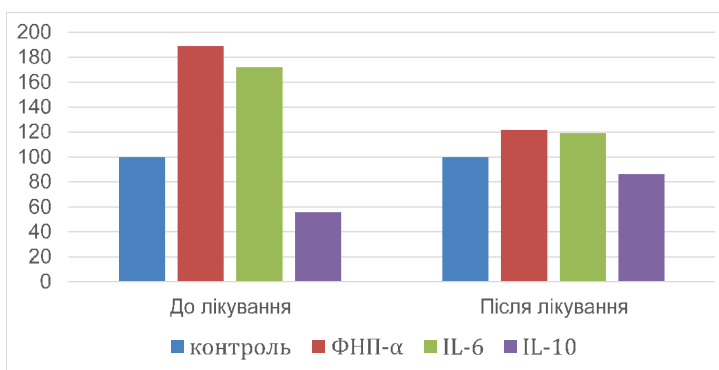


Рис. 1 Зміни рівнів цитокінів в сироватці крові тварин при експериментальному пародонтиті та експериментальному алергічному альвеоліті до та після лікування L-аргініном.

ну- IL-10. Застосування препарату L-аргініну мало коригувальний вплив на змінені показники, зокрема рівень прозапальних цитокінів зазнав тенденції до зниження в умовах активації протизапальної фракції. Одержані результати дозволяють розширювати напрями майбутніх досліджень, зосереджених на мікробіомі порожнини рота, щоб обґрунтувати нові терапевтичні підходи, щодо запобігання або лікування різних легневих ускладнень.

Ключові слова: експериментальний пародонтит, експериментальний алергічний альвеоліт, цитокіни, L-аргінін.

Література

1. Avila M., Ojcius D., Yilmaz O. The human oral microbiom. *J. Bacteriol.* 2010; 192: 5002-5017.
2. Zaura E. Nicu E.A Krom B.P. Keijser B.J. Proteomic analysis of a noninvasive human model of acute inflammation and its resolution: the twenty-one day gingivitis model. *J. Proteome Res.* 2010; 9: 4732-4744
3. Seymour G.J. Cullinan M.P. Leishman S. Yamazaki K. The oral microbiome in health and its implication in oral and systemic diseases. *Adv. Appl. Microbiol.* 2016; 97: 171-210
4. Casarin R.C. Barbagallo A. Meulman T. Local and systemic mechanisms linking periodontal disease and inflammatory comorbidities. *Nat. Rev. Immunol.* 2021; 28: 1-15.
5. Воскресенский О. Н. Доклиническое изу-

- чення средств профилактики и лечения пародонтита: Метод. рекомендации. К.: Авиценна. 2002. 16 с.
- Орехов О. О., Кирилов Ю. А. Патоморфология легких и микроциркуляторного русла малого круга кровообращения при хроническом экспериментальном аллергическом альвеолите 1985. Архив патологии. № 10. С. 54–61
 - Вцгер R.H., Ron E.S. L-Arginine improves vascular function by overcoming deleterious effects of ADMA, a novel cardiovascular risk factor. *Altern. Med. Rev.*, -2005- 10 (1): 14–23.
 - Барна О. М., Сірик В. О., Гдиря О. В. L – аргінін: нові можливості застосування. Ліки України. 2018 №3 (219),25-26.
 - Регада М.С., Регада-Фурдичко М.М., Регада С.М., Фурдичко Л.О. Запалення: механізми пошкодження та захисту. — Львів. 2021. — 177 с.
 - Регада М.С., Грицко Р.Ю., Гайдучок І.Г., Любінець Л.А, Пиндус Т.О. Екзогенний алергічний альвеоліт. Монографія. Видання друге, доп. та перероб. — Львів: В — во “Сполом”, 2007.-200 с.
- References**
- Avila M., Ojcius D., Yilmaz O. The human oral microbiom. *J. Bacteriol.* 2010; 192: 5002-5017.
 - Zaura E. Nicu E.A Krom B.P Keijser B.J. Proteomic analysis of a noninvasive human model of acute inflammation and its resolution: the twenty-one day gingivitis model. *J. Proteome Res.* 2010; 9: 4732-4744
 - Seymour G.J. Cullinan M.P. Leishman S. Yamazaki K. The oral microbiome in health and its implication in oral and systemic diseases. *Adv. Appl. Microbiol.* 2016; 97: 171-210
 - Casarin R.C. Barbagallo A Meulman T. Local and systemic mechanisms linking periodontal disease and inflammatory comorbidities. *Nat. Rev. Immunol.* 2021; 28: 1-15.
 - Voskresenskij O.N. Doklinicheskoje uzychenija sredstv profilactiki I lechenija parodontita: Metod. recomendacii. K.: Avicenna 2002. 16 s.
 - Orekhov, O.O. & Kirilov, Yu.A. 1985. Patomorfologiya legkikh i mikrotsirkulyatornogo rusla malogo kruga krovoobrashcheniya pri khronicheskom eksperimentalnom allergicheskom alveolite. *Arkhiv patologii.* № 10. С. 54–61
 - Вцгер R.H., Ron E.S. L-Arginine improves vascular function by overcoming deleterious effects of ADMA, a novel cardiovascular risk factor. *Altern. Med. Rev.*, -2005- 10 (1): 14–23.
 - Barna O. M. Siruk V. O., Gdyrja O. V. L – arginin: novi mozluvosti zastosyvannja Liku Ukrainu. 2018 №3 (219),25-26.
 - Regeda M.S., Regeda-Furdychko M.M., Regeda S.M., Furdychko L.O. Zapalennja: mehanizmu pochkodzennja i zachusty. — Lviv. 2021. — 177 p.
 - Regeda M.S., Hrytsko R.Yu., Haidychok I.G., Lyubinets L.A, Pundys T.O. Exzogennuj alergichnuj alveolit Monographija. Druge vudannja- Lviv: In “Spolom”, 2007.-200 p.

*Вперше надійшла до редакції 24.12.2022 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування*

УДК: 616.311.2+616.314.17-008.6+616.716.85-02-056.3]J-092.8

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.7617482>

**ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН РІВНЯ ІL-10 КРОВІ В УМОВАХ
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПОЄДНАННЯ АЛЕРГІЧНОГО
АЛЬВЕОЛІТУ ТА ІМОБІЛІЗАЦІЙНОГО СТРЕСУ І ЙОГО
ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ КОРЕКЦІЇ**

Регеда М. С., Галій-Луцька В. В.

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
м. Львів, Україна, lvivmedinst@gmail.com*

**ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ УРОВНЯ IL-10 КРОВИ В
УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО СОЧЕТАНИЯ
АЛЛЕРГИЧЕСКОГО АЛЬВЕОЛИТА И
ИММОБИЛИЗАЦИОННОГО СТРЕСА И ЕГО
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ**

Регеда М. С., Галій-Луцкая В. В.

*Львовский национальный медицинский университет имени Данила
Галицкого, г. Львов, Украина, lvivmedinst@gmail.com*

**FEATURES OF CHANGES IN THE LEVEL OF IL-10 IN THE BLOOD
UNDER CONDITIONS OF AN EXPERIMENTAL COMBINATION OF
ALLERGIC ALVEOLITIS AND IMMOBILIZATION STRESS AND ITS
PHARMACOLOGICAL CORRECTION**

Regeda M. S., Galii-Lutska V. V.

*Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine,
lvivmedinst@gmail.com*

164

Резюме/Summary

The experiment was conducted to study the dynamics of changes in the content of IL-10 in the blood of guinea pigs (GP) during experimental allergic alveolitis (EAA) and immobilization stress (IS) in days corresponding to the stages of development of IS: 1st — anxiety, 14th — resistance, 24th — exhaustion. A decrease in IL-10 compared to the values of the group of intact animals (IA) was revealed: when EAA was setted, it was gradual, from the 14th day; under IS sharps were observed from the 1st day, later somewhat losing its expression; in the conditions of the combination of EAA and IS, progressive shifts of the above nature were observed from the 1st day of the experiment compared to IA and GP with EAA. An increase in the IL-10 content of the blood of GP was observed with the use of corvitin and thiotriazoline.

Conclusion. The obtained results testify to the aggravating effect of IS on the pathogenetic mechanisms of EAA formation in the form of a more pronounced decrease in the level of anti-inflammatory cytokines, which is the basis for the development of more severe clinical and morphological manifestations of EAA in conditions of IS than in isolated pathology due to the progression of type IV hypersensitivity reactions. The pharmacocorrective effect of corvitin and thiotriazoline on the blood IL-10 level has been

proven.

Key words: *allergic alveolitis, immobilization stress, IL-10, corvitin, thiotriazoline*

Метою дослідження є вивчення динаміки змін вмісту IL-10 у крові морських свинок (МС) при експериментальному алергічному альвеоліті (ЕАА) та іммобілізаційному стресі (ІС) у відповідні стадії розвитку ІС доби: 1 — тривоги, 14 — резистентності, 24 — виснаження. Виявлено зменшення рівня IL-10 порівняно зі значеннями групи інтактних тварин (ІТ): при постановці ЕАА — поступове, з 14 доби; при ІС — різке з першої доби, надалі дещо втрачаючи вираженість; в умовах поєднання ЕАА та ІС спостерігалось прогресуючі зниження вищевказаного характеру з першої доби експерименту порівняно з ІТ та МС з ЕАА. При застосуванні корвітину та тіотриазоліну спостерігалось зростання вмісту IL-10 крові МС.

Висновок. Отримані результати свідчать про обтяжуючий вплив ІС на патогенетичні механізми формування ЕАА у вигляді більш інтенсивного зниження проти-запальних цитокінів, що є основою для розвитку важчих клініко-морфологічних проявів ЕАА в умовах ІС, ніж при ізольованій патології, за рахунок прогресування реакцій гіперчутливості IV типу. В процесі дослідження доведено фармакокоригуючий ефект корвітину та тіотриазоліну на рівень IL-10 крові.

Ключові слова: *алергічний альвеоліт, іммобілізаційний стрес, IL-10, корвітин, тіотриазолін.*

Исследование было проведено с целью изучения динамики изменений содержания IL-10 крови морских свинок (МС) при экспериментальном аллергическом альвеолите (ЭАА) и иммобилизационном стрессе (ИС) в сутки, соответствующие стадиям ИС: 1 — тревоги, 14 — резистентности, 24 — истощение. Обнаружено снижение уровня IL-10 по сравнению со значениями группы интактных животных (ИЖ): при ЭАА — постепенное, с 14 суток; при ИС — резкое, с первых суток, в дальнейшем несколько теряя выраженность; при сочетании ЭАА и ИС наблюдались прогрессирующие снижения вышеуказанного характера с первых суток эксперимента по сравнению с ИЖ и МС с ЭАА. При применении корвитина и тиотриазолина наблюдался рост содержания IL-10 крови МС.

Вывод. Полученные результаты свидетельствуют об отягощающем влиянии ИС на патогенетические механизмы формирования ЭАА в виде более выраженного нарастания уровня провоспалительных и снижения противовоспалительных цитокинов, что является основой для развития более тяжелых клинико-морфологических проявлений ЭАА в условиях ИС, чем при изолированной патологии, за счет прогрессирования реакций гиперчувствительности IV типа. В процессе исследования доказан фармакокорректирующий эффект корвитина и тиотриазолина на уровень IL-10 крови.

Ключевые слова: *аллергический альвеолит, иммобилизационный стрес, IL-10, корвитин, тиотриазолин.*

Вступ

Алергічний альвеоліт — це захворювання, для якого характерно дифузне пошкодження легеневої тканини імунно-

алергічного генезу (реакції гіперчутливості III та IV типів). Захворюваність на дану нозологію в середньому коливається у межах 0,3-0,9 випадки на 100

тис. населення (1), поширеність в 2004-2013 роках у США — 1,67-2,71 на 100 тис.; кумулятивний показник захворюваності — 1,28-1,94 на 100 тис. (2,3). У Європі ця патологія охоплює 4-15 % інтерстиційних захворювань легень (4). Клініко-морфологічні особливості хвороби залежать від балансу про- та проти-запальних цитокінів, тому зупинимось на визначенні ролі основного протизапального цитокіна IL-10, що відомий своїм значенням у розрішенні запалення та активації імунних реакцій гуморального типу.

IL-10, що синтезується макрофагами та Th2, є «інгібітором активності Th1», стимулює проліферацію В-лімфоцитів, їх диференціювання у плазмоцити, сприяє посиленню синтезу IgM, IgA, IgG4, що відіграє роль в подальшому розвитку імунотоксичних реакцій, та пригнічує проліферацію Т-лімфоцитів і розвиток реакцій гіперчутливості сповільненого типу. Відзначається його роль у синаптичній пластичності гіпокампу та нейропротекції (5). Даний цитокін знижує експресію генів інших цитокінів, таких як IL-1, IL-2, IL-6, IFN γ та TNF β (6), внаслідок чого послаблюється цитотоксична дія NK- та LAK-клітин, спостерігається проліферація Т-лімфоцитів, поява молекул адгезії (імуноглобуліноподібних молекул, Е-селектинів), зменшення інтенсивності апоптозу, фагоцитарної активності, експресії молекул головного комплексу гістосумісності класу II і презентації антигена Т-клітинам, що стає прямою причиною пригнічення реакцій гіперчутливості IV типу — одного з патогенетичних механізмів розвитку алергічного альвеоліту. Досліджуваний інтерлейкін пригнічує апоптоз за рахунок стимулювання фосфатидилінозитол-4,5-бісфосфат-3-кіназного шляху (PI3K)/Akt і збільшення експресії антиапоптичних факторів Bcl-2 і Bcl-xl (7), таким чином, відіграючи роль у захисті клітин від загибелі та зменшенні площі ураження (апоптоз, некроз, запалення). Через послаблення експресії

генів TNF β знижується активність NF- κ B та транскрипція генів індукцибельної NO-синтази (8), зменшується продукція оксиду азоту, який під впливом активних форм кисню трансформується в пероксинітрид, нітрування протеїнів з порушенням функцій різних ферментів, в тому числі й тих, що забезпечують здійснення окисного фосфорилування та тканинного дихання, транспорту іонів тощо, що відіграє значну роль у формуванні антиоксидантного захисту.

Враховуючи постійний вплив стресу на сучасну людину, необхідно зосередитись на вивченні змін цитокінового профілю під його дією як ізольовано, так в поєднанні з різними нозологіями, що часто зустрічається в повсякденному житті. Варто підкреслити, що гормони, які беруть участь у реалізації механізмів стресу, викликають численні зміни рівнів цитокінів — так, норадреналін викликає підвищення рівня IL-10, а протизапальні цитокіни IL-10 та IFN- γ показують сприятливий вплив на рівень стресу (9,10). За даними сучасних досліджень, в умовах стресу спостерігається прозапальний стан мікроглії, знижується синтез протизапального цитокіну IL-10 гліальними клітинами, що проявляється погіршенням пам'яті, зменшенням пре- та постсинаптичних терміналів у культурі клітин нейронів гіпокампа (11).

Мета дослідження — вивчити динаміку змін вмісту IL-10 крові самців морських свинок при експериментальному алергічному альвеоліті та іммобілізаційному стресі і оцінити ефективність комбінації корвітину та тіотриазоліну щодо можливості корекції рівня IL-10.

Матеріали та методи

Рівень IL-10 крові було визначено у 110 самців морських свинок, масою 180-210 г, включених 5 дослідних груп. Перша група — інтактні тварини (контроль) — 10 морських свинок. Друга група — 30 піддослідних тварин з експериментально змодельованим алергічним альвеолі-

том, розподілена на три підгрупи, чисельністю по 10 морських свинок, кожен з яких виводили з експерименту відповідно на 1, 14 та 24 доби. Третя дослідна група, що складалася з 30 тварин, у яких було експериментально відтворено іммобілізаційний стрес, включала в себе три підгрупи по 10 морських свинок, що піддавались виведенню з експерименту у вищевказані доби. Четверта група містила 30 піддослідних тварин, щодо яких було проведено експериментальне моделювання алергічного альвеоліту в умовах іммобілізаційного стресу, була розподілена на 3 підгрупи по 10 морських свинок, яких було виведено з експерименту в аналогічні терміни. У п'ятій групі, що складалася з 10 тварин з вищевказаною змодельованою поєднаною патологією, було застосовано корвітин (виробництво «Борщагівського хіміко-фармацевтичного заводу») у дозі 40 мг/кг внутрішньоочередовинно та тіотриазолін (виробництво ПАТ «Галичфарм») внутрішньом'язово у дозі 50мг/кг на протязі 10 днів — з 14-ої по 24-у доби. Виведення піддослідних тварин з дослідження виконувалось після внутрішньоочередовинного введення налбуфіну гідрохлориду (ТОВ «Юрія-фарм», Україна) у дозі 182 мг/кг, методом декапітації залежно від термінів розвитку стадій стресу — тривоги, резистентності (тривалістю з 5 до 14 доби) та виснаження (з 15 доби) — відповідно на 1, 14 та 24 доби експерименту. Поводження з тваринами під час проведення експериментів здійснювалось з чітким дотриманням норм Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986), та Закону України «Про захист тварин

від жорстокого поводження». Для експериментального відтворення алергічного альвеоліту було використано метод О.О. Орехова, Ю.А. Кирилова (12). Для експериментальної постановки іммобілізаційного стресу було застосовано метод П.Д. Горизонтова (13) — 3-годинна іммобілізація піддослідних тварин на операційному столику на спині, з фіксацією за кінцівки. Визначення рівня IL-10 виконано методом твердофазного імуноферментного аналізу (Elisa) за допомогою набору реактивів виробництва «Dialcose», Франція. Статистичну обробку отриманих результатів виконували за методом Стьюдента.

Результати та обговорення

При експериментальному моделюванні алергічного альвеоліту в ході дослідження спостерігалось поступове зниження рівня IL-10 крові: через 1 добу від початку експериментальної постановки алергічного альвеоліту суттєвих змін не спостерігалось ($p > 0,05$); на 14 добу експерименту було виявлено зниження рівня IL-10 на 23,33 % відносно групи інтактних тварин ($p < 0,01$), а на 24 добу — на 33,33 % ($p < 0,01$) порівняно з групою контролю.

За умов експериментального відтворення іммобілізаційного стресу

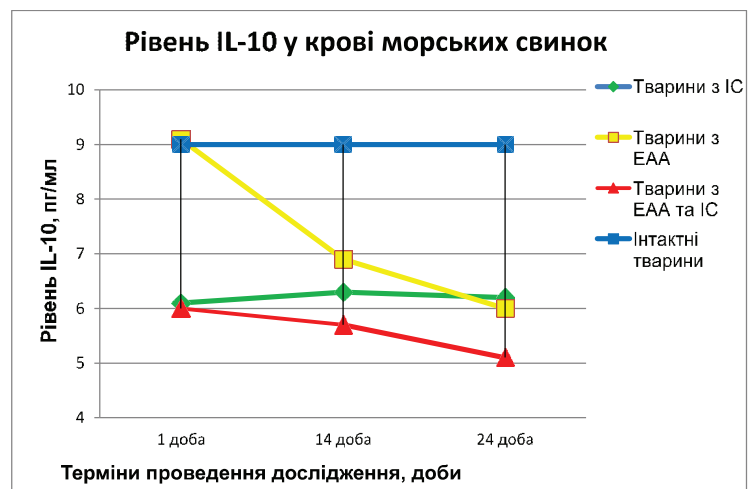


Рис. 1. Динаміка зрушень рівня IL-10 крові самців морських свинок при експериментальному відтворенні алергічного альвеоліту, іммобілізаційного стресу та при їх поєднанні (в пг/мл порівняно з групою інтактних тварин (контроль))

відзначалось різке зниження вмісту IL-10 крові морських свинок на першу ж добу дослідження та його утримування на зниженому рівні, яке в динаміці дещо втрачало вираженість — на 14 та 24 доби відповідно: через 1 добу від початку постановки іммобілізаційного стресу (стрес, стадія тривоги) рівень IL-10 знизився на 32,22 % порівняно зі значенням групи інтактних тварин ($p < 0,01$), в той час як на 14 добу (стадія резистентності) визначено зниження IL-10 лише на 30 % ($p < 0,01$), а на 24 — всього на 31,11 % ($p < 0,01$) порівняно з контрольною групою піддослідних тварин (інтактні морські свинки).

При поєднанні експериментального алергічного альвеоліту та іммобілізаційного стресу було помічено поступове зниження IL-10, більш виражене, ніж при ізольованому експериментальному моделюванні алергічного альвеоліту: через 1 добу від початку експерименту рівень вмісту IL-10 у крові тварин зменшився відносно відповідного показника групи інтактних морських свинок на 33,33 % ($p < 0,01$),

в той час як на 14 добу — на 36,67 % ($p < 0,01$), а на 24 добу — на 43,33 % ($p < 0,01$) порівняно з контрольною групою інтактних тварин.

З таблиці 1 та рисунку 1 можна ознаянитись з абсолютними значеннями рівнів IL-10 у

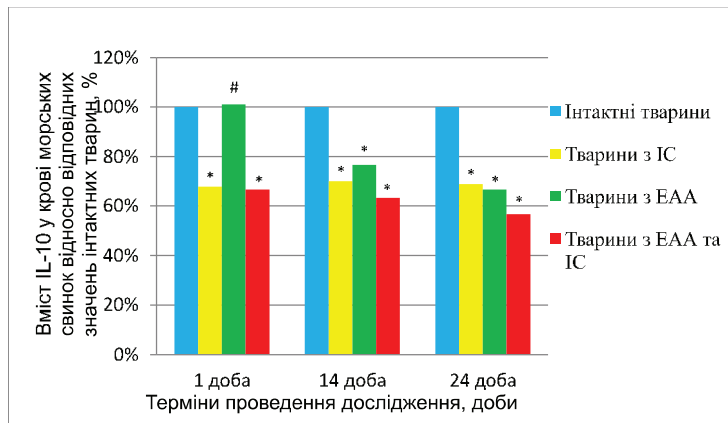


Рис. 2. Зміни вмісту IL-10 крові самців морських свинок при експериментальному відтворенні алергічного альвеоліту, іммобілізаційного стресу та при їх поєднанні (в % порівняно з групою інтактних тварин (контроль))
 # — $p > 0,05$ порівняно з показником групи інтактних тварин;
 * — $p < 0,01$ порівняно з показником групи інтактних тварин;
 @ — $p < 0,05$ порівняно з показником групи інтактних тварин.

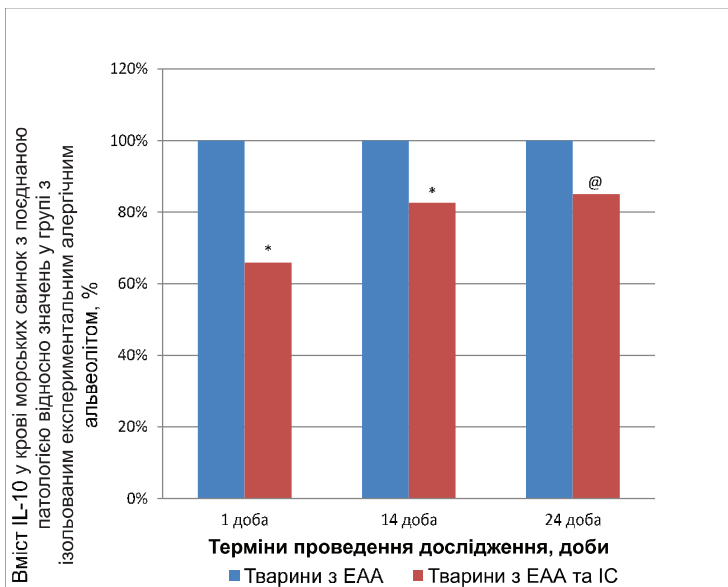


Рис. 3. Динаміка змін вмісту IL-10 крові самців морських свинок при моделюванні експериментального алергічного альвеоліту та іммобілізаційного стресу (в % від значень групи з ізольованим експериментальним алергічним альвеолітом (контроль))
 @ — $p < 0,05$ порівняно з показником групи інтактних тварин;
 * — $p < 0,01$ порівняно з показником групи інтактних тварин.

Таблиця 1

Динаміка вмісту IL-10 у групах піддослідних тварин з експериментально відтвореним алергічним альвеолітом (ЕАА), іммобілізаційним стресом (IC) та їх поєднанням ($M \pm m$, пг/мл)

Термін дослідження	Дослідні групи		
	ЕАА	IC	ЕАА+IC
1-ша доба	9,1 ± 0,44 #	6,1 ± 0,4 *	6,0 ± 0,4 *
14-та доба	6,9 ± 0,4 *	6,3 ± 0,4 *	5,7 ± 0,4 *
24-та доба	6,0 ± 0,4 *	6,2 ± 0,4 *	5,1 ± 0,4 *
Інтактні тварини (контроль)	9,0 ± 0,44		

Примітка: # — $p > 0,05$ порівняно з показником групи інтактних тварин;
 * — $p < 0,01$ порівняно з показником групи інтактних тварин

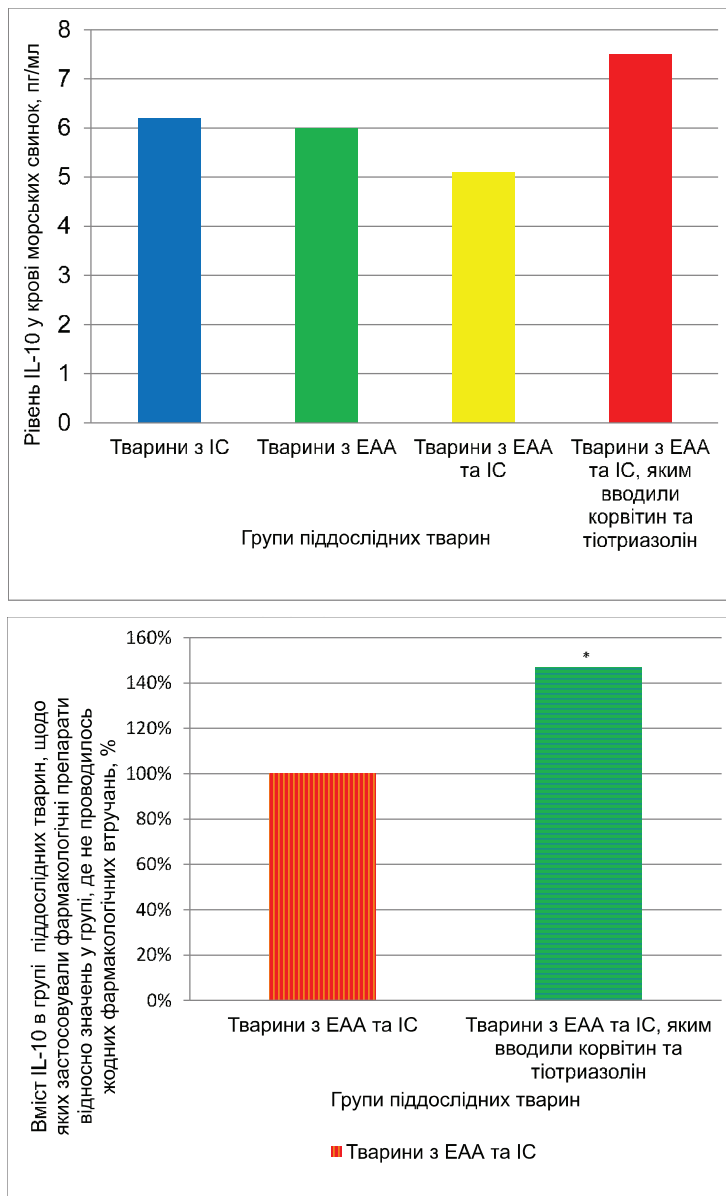


Рис. 5. Зрушення IL-10 крові самців морських свинок на 24 добу експериментального відтворення алергічного альвеоліту та іммобілізаційного стресу без застосування фармакологічних засобів та після введення корвітину і тіотриазоліну (в % відносно показників групи тварин без жодних фармакологічних втручань)

* — $p < 0,01$ порівняно з показником групи інтактних тварин.

кожній з груп піддослідних тварин (морські свинки з експериментально відтвореним алергічним альвеолітом, іммобілізаційним стресом та їх поєднанням) на 1, 14 та 24 доби експерименту, що відповідають стадіям розвитку стресу (тривоги, резистентності, виснаження), в той час як на рисунку 2 можна

помітити, як на кожному з цих етапів відхиляються зазначені показники відносно рівня IL-10 у групі інтактних тварин.

У зниженні вмісту IL-10 більш значущим є вплив іммобілізаційного стресу. Так, у групі тварин з експериментальним моделюванням алергічного альвеоліту на фоні іммобілізаційного стресу спостерігалось достовірне зростання вищевказаного протизапального цитокіну через 1 добу — на 34,07 % ($p < 0,01$), на 14 добу — на 17,39 % ($p < 0,01$), а на 24 — на 15 % ($p < 0,05$) порівняно зі значеннями групи морських свинок з постановкою ізольованого експериментального альвеоліту. Це свідчить про вагомий внесок саме іммобілізаційного стресу на початкових етапах експериментально поєднаної патології у зниженні рівня IL-10.

Після застосування впродовж 10 днів — з 14 по 24 доби, у групі морських свинок з експериментальним поєднанням алергічного альвеоліту та іммобілізаційного стресу, чисельністю 10 піддослідних тварин, комбінації тіотриазоліну (виробництво ПАТ «Галичфарм»), який використовували в дозі 50мг/кг внутрішньом'язово і корвітину (виробництво «Борщагівського хіміко-фармацевтичного заводу»), який вводили внутрішньоочередивно у дозі 40 мг/кг, було отримано достовірне зростання вмісту протизапального цитокіну IL-10 на 47,06 % ($p < 0,01$) через 24 доби від початку проведення дослід-

ження відносно відповідних параметрів групи морських свинок, щодо яких проводилось моделювання експериментального алергічного альвеоліту в умовах іммобілізаційного стресу без жодних фармакологічних втручань.

Висновки.

1. У процесі дослідження виявлено тенденцію до зниження IL-10 у крові самців морських свинок з експериментально відтвореним алергічним альвеолітом, іммобілізаційним стресом окремо та поєднаною патологією проти контролю.
2. Відзначалось більш інтенсивне зниження IL-10 в групі тварин з експериментально відтвореним іммобілізаційним стресом вже в першу добу експерименту, в той час як надалі вищезазначені відхилення набували меншої вираженості проти контролю.
3. При поєднаній зі стресом патології відзначено статистично достовірне зменшення рівня IL-10, більш виражене на початкових її етапах, відносно відповідних значень, отриманих при ізольованому експериментальному алергічному альвеоліті, що свідчить про значущий внесок іммобілізаційного стресу у зрушення такого характеру саме на початку експериментального моделювання.
4. Помічено підвищення рівня IL-10 у крові піддослідних тварин при експериментальному алергічному альвеоліті та іммобілізаційному стресі після використання тіотриазоліну та корвітину в порівнянні з групою тварин при АА і ІС до корекції. Таким чином, можна стверджувати про виявлення коригуючого ефекту комбінації тіотриазоліну та корвітину щодо рівня одного з найважливіших протизапальних цитокінів.
5. З'являються підстави для необхід-

ності подальшого вивчення можливого впливу поєднання вищевказаних фармакологічних засобів на динаміку стану параметрів імунної системи, серед яких особливе місце посідають цитокіни, які відіграють ключову роль у патогенезі захворювань алергічного характеру.

6. В подальшому викликає зацікавленість і пошук нових засобів з імуноткоригуючим ефектом, здатністю впливати на цитокіновий профіль в напрямку пригнічення прозапальних та можливості зростання протизапальних цитокінів, що відіграє важливу роль у зменшенні вираженості клініко-морфологічних порушень при захворюваннях алергічно-запального генезу.

References/Література

1. Vasakova M, Morell F, Walsh S, Leslie K, Raghu G. Hypersensitivity pneumonitis: Perspectives in diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017; 196 (6): 680–9.
2. Perez ERF, Kong AM, Raimundo K, Koelsch TL, Kulkarni R, Cole AL. Epidemiology of hypersensitivity pneumonitis among an insured population in the United States: A claims-based cohort analysis. *Ann Am Thorac Soc.* 2018; 15 (4): 460–9.
3. Wang LJ, Cai HR, Xiao YL, Wang Y, Cao MS. Clinical characteristics and outcomes of hypersensitivity pneumonitis: A population-based study in China. *Chin Med J (Engl).* 2019; 132 (11): 1283–92.
4. Varone F, Iovene B, Sgalla G, Calvello M, Calabrese A, Larici AR, et al. Fibrotic Hypersensitivity Pneumonitis: Diagnosis and Management. *Lung.* 2020; 198 (3): 429–40. <https://doi.org/10.1007/s00408-020-00360-3>
5. Ogiodek E. Changes in the Serum Levels of Cytokines: IL-1 β , IL-4, IL-8 and IL-10 in Depression with and without Posttraumatic Stress Disorder. *Brain Sci.* 2022; 12 (3): 1–13. <https://www.mdpi.com/2076-3425/12/3/387>
6. Yang W-C, Chen C-F, Chuah Y-C, Zhuang C-R, Chen I-H, Mooney TA, et al. Anthropogenic Sound Exposure-Induced Stress in Captive Dolphins and Implications for Cetacean

- Health. Front Mar Sci. 2021; 8: 1–8. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmars.2021.606736/full>
7. Lobo-Silva D, Carriche GM, Castro AG, Roque S, Saraiva M. Balancing the immune response in the brain: IL-10 and its regulation. J Neuroinflammation. 2016; 13 (1): 297. <https://dx.doi.org/10.1186/s12974-016-0763-8>
 8. Nunes JPS, Andrieux P, Brochet P, Almeida RR, Kitano E, Honda AK, et al. Co-Exposure of Cardiomyocytes to IFN- γ and TNF- β Induces Mitochondrial Dysfunction and Nitro-Oxidative Stress: Implications for the Pathogenesis of Chronic Chagas Disease Cardiomyopathy. Front Immunol. 2021; 12: 1–19.
 9. Jung Y-H, Shin NY, Jang JH, Lee WJ, Lee D, Choi Y, et al. Relationships among stress, emotional intelligence, cognitive intelligence, and cytokines. Medicine (Baltimore). 2019; 98 (18): 1–9. <https://journals.lww.com/00005792-201905030-00021>
 10. Регеда МС, Галій-Луцька ВВ. Особливості змін деяких параметрів клітинної та гуморальної ланок імунної системи за умов експериментального відтворення алергічного альвеоліту при іммобілізаційному стресі. Вісник медичних і біологічних досліджень. 2022; 3 (13): 41–8. <https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/bmbr/article/view/13166>
Regeda MS, Galii-Lutska VV. Features of changes in some parameters of the cellular and humoral links of the immune system under the conditions of experimental reproduction of allergic alveolitis during immobilization stress. Bulletin of Medical and Biological Research. 2022; 3 (13): 41–8. <https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/bmbr/article/view/13166>
 11. Sanguino-Gymez J, Buurstede JC, Abiega O, Fitzsimons CP, Lucassen PJ, Eggen BJL, et al. An emerging role for microglia in stress-effects on memory. Eur J Neurosci. 2022; 55 (9–10): 2491–518.
 12. Орехов ОО, Кирилов ЮА. Патоморфология легких и микроциркуляторного русла малого круга кровообращения при хроническом экспериментальном аллергическом альвеолите. Архив патологии. 1985; 10: 54–61.
Orekhov OO, Kyrylov YuA [Pathomorphology of the lungs and microcirculatory channel of the small blood circulation in chronic experimental allergic alveolitis.] Archive of pathology. 1985; 10: 54–61.
 13. Горизонтов ПД, Белоусова ОИ, Федотова МИ. Стресс и система крови. Медицина. Москва; 1983. 239 с.
Horyzontov PD, Belousova OI. [Stress and blood system.] Moscow: Medytsyna; 1983. 239 p.

*Вперше надійшла до редакції 25.12.2022 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування*

УДК 616.12-008.46-092

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.7617488>

**СУБДІАФРАГМАЛЬНИЙ КАВАЛЬНИЙ СТЕНОЗ У ЩУРІВ У
ДИНАМІЦІ ЯК МОДЕЛЬ НАБРЯКОВОГО СИНДРОМУ ТА ЙОГО
ЧУТЛИВІСТЬ ДО ВИСОКОНАТРІЄВОГО РАЦІОНУ**

Штриголь С.Ю.

*Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна
shtrygol@ukr.net*

**СУБДИАФРАГМАЛЬНЫЙ КАВАЛЬНЫЙ СТЕНОЗ У КРЫС В ДИНАМИКЕ
КАК МОДЕЛЬ ОТЕЧНОГО СИНДРОМА И ЕГО ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К
ВЫСОКОНАТРИЕВОМУ РАЦИОНУ**

Штрыголь С.Ю.

*Национальный фармацевтический университет, Харьков, Украина
shtrygol@ukr.net*

**SUBDIAPHRAGMAL CAVAL STENOSIS IN RATS IN DYNAMICS AS
A MODEL OF THE EDEMA SYNDROME AND ITS SENSITIVITY TO
A HIGH-SODIUM DIET**

Shtrygol' S. Yu.

*National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine
shtrygol@ukr.net*

172

Summary / Резюме

The article provides a concise review of animal models of generalized circulatory edema. The description of the author's model of edema syndrome in rats caused by subdiaphragmatic stenosis on 2/3 of the inferior (posterior) vena cava is given. The model is characterized by the rapid formation of a positive fluid balance with a significant increase in the drinking activity of animals against the background of inhibition of the excretory function of the kidneys (primarily due to a decrease in glomerular filtration), subcutaneous tissue edema, and ascites, especially when drinking 1 % NaCl solution instead of drinking water. The maximum increase in body weight (47 % on average) takes place 2-3 days after stenosis of the vessel, 5-6 days in most cases edema decreases and is not physically detected from 6-7 days. With severe decompensation of water-salt metabolism in the first days of caval stenosis with a hypersodium diet, up to a third of rats die. The further course of the model pathology is characterized by a moderate increase in the extracellular fluid volume with hypovolemia and aldosteronism under conditions of a standard diet, and with normovolemia, a decrease in plasma renin activity and hypoaldosteronemia under conditions of a high-Na diet. The model is well reproducible, effective and convenient for studying the pathology and pharmacology of water-salt metabolism and kidneys.

Keywords: *rats, subdiaphragmal caval stenosis, edema syndrome*

Статья содержит короткий обзор животных моделей генерализованных отеков циркуляторного происхождения. Приведено описание авторской модели отечного синдрома у крыс, вызванное субдиафрагмальным стенозированием на 2/3

нижней (задней) полой вены. Модель характеризуется быстрым формированием положительного баланса жидкости при значительном росте питьевой активности животных на фоне угнетения выделительной функции почек (прежде всего за счет уменьшения клубочковой фильтрации), отеком подкожной клетчатки, асцитом, особенно при потреблении вместо питьевой воды 1 % раствора $NaCl$. Максимальный прирост массы тела (в среднем 47 %) при этом имеет место на 2–3 дня после сужения сосуда, на 5–6 дни в большинстве случаев отеки уменьшаются и с 6–7 дня физикально не выявляются. При тяжелой декомпенсации водно-солевого обмена в первые дни кавального стеноза при гипернатриевом рационе погибает до трети крыс. Дальнейшее течение модельной патологии характеризуется умеренным увеличением объема внеклеточной жидкости при гиповолемии и альдостеронизме в условиях стандартного рациона и при нормоволемии, снижении активности ренина плазмы и гипоальдостеронемии в условиях гипернатриевого рациона. Модель хорошо воспроизводима, эффективна и удобна для исследований патологии и фармакологии водно-солевого обмена и почек.

Ключевые слова: крысы, субдиафрагмальный кавальный стеноз, отечный синдром

У статті міститься стислий огляд тваринних моделей генералізованих набряків циркуляторного походження. Наведено опис авторської моделі набрякового синдрому в щурів, що його викликано субдіафрагмальним стенозуванням на 2/3 нижньої (задньої) порожнистої вени. Модель характеризується швидким формуванням додатного балансу рідини при значному зростанні питної активності тварин на тлі пригнічення видільної функції нирок (насамперед за рахунок зменшення клубочкової фільтрації), набряком підшкірної клітковини, асцитом, особливо при споживанні замість питної води 1 % розчину $NaCl$. Максимальний приріст маси тіла (у середньому 47 %) при цьому має місце на 2-3 дні після стенозування судини, на 5-6 дні в більшості випадків набряки зменшуються і з 6-7 дня фізикально не виявляються. За тяжкої декомпенсації водно-сольового обміну в перші дні кавального стенозу при гіпернатрієвому раціоні гине до третини щурів. Подальший перебіг модельної патології характеризується помірним збільшенням об'єму позаклітинної рідини за гіповолемії та альдостеронізму в умовах стандартного раціону та при нормоволемії, зниженні активності реніну плазми та гіпоальдостеронемії в умовах гіпернатрієвого раціону. Модель добре відтворювана, ефективна та зручна для досліджень з патології та фармакології водно-сольового обміну та нирок.

Ключові слова: щури, субдіафрагмальний кавальний стеноз, набряковий синдром

Вступ

Набряк (розширення інтерстиційного простору) є ознакою багатьох захворювань різного генезу. Патогенез набряку принципово підпорядковується закону Старлінга про капілярний рух рідини. Набряки можна розділити на 4 типи за основними механізмами, що їх викликають: підвищення капілярного

гідростатичного тиску, зниження онкотичного тиску плазми, підвищення гідравлічної проникності стінок капілярів і лімфатична обструкція. Кожен з типів набряків можна додатково розділити на генералізовані та локальні форми. Набряк виникає внаслідок дисбалансу сил Старлінга на стінках капілярів між плазмою та інтерстицієм, підтримується посиленою реабсорбцією іонів Na^+ з нир-

кових каналців [1–3].

Залишаючи за межами статті докладний розгляд широкого кола можливих причин і механізмів набрякового синдрому, зосередимося на набряках, що пов'язані зі зменшенням венозного повернення крові до серця. Вони трапляються часто та є складними для лікування, що зумовлює необхідність досліджень на адекватних тваринних моделях. Безумовно, модельна патологія експериментальних тварин не є тотожною патології людини. Але тваринні моделі дозволяють досягти стандартизації багатьох параметрів і з'ясувати закономірності регуляції водно-сольового гомеостазу; клінічна патологія через більшу складність гірше піддається глибокому вивченню.

Насамперед доцільно обговорити розвиток моделювання циркуляторної недостатності з набряками. На жаль, останнім часом оригінальних досліджень у цьому напрямі експериментальної медицини практично не проводилось. Його розквіт припав на другу половину половини ХХ століття, тому доцільно навести низку пріоритетних джерел того часу.

Для моделювання гемодинамічних зсувів, що індукують механізми затримки Na^+ та води, було запропоновано відтворювати первинне зниження скорочувальної функції серця (серцеву недостатність у вузькому розумінні) та перешкоди кровообігу в магістральних судинах: штучні клапанні вади серця, ішемію міокарда, звуження магістральних судин — аорти, нижньої порожнистої вени (НПВ), аорто-кавальні анастомози. У цьому напрямі велике значення мали, зокрема, класичні дослідження *R.F. Milnes* [4], *C.W. Frank et al.* [5], *J.O. Davis et al.* [6], *W.G. Cirkseña et al.* [7], *R.W. Schrier*, *M.H. Humphreys* [8], *K.M. Koch et al.* [9] та особливо Я.Ю. Багрова [10]. Одна з гілок цього напрямку — перев'язування лівої коронарної артерії (фак-

тично відтворення інфаркту міокарда) в щурів, після чого до кінця 3 тижня реєструються ознаки серцевої недостатності [11], емболізація коронарних судин у щурів 15 мкм радіоактивними мікросферами, що знижує серцевий викид і призводить до розвитку серцевої недостатності, починаючи з періоду гострої ішемії міокарда та закінчуючи виразним кардіосклерозом [12]. Описана також пов'язана з первинним дефіцитом натрійуретичного гормону вроджена міопатична серцева недостатність у сирійських хом'яків [13].

Циркуляторні набряки чутливі до підвищеного споживання солей натрію [1]. Серед численних тваринних моделей найбільш високочутливі до нього ті, що ґрунтуються на звуженні грудного відділу НПВ (у тварин — задня порожниста вена). Очевидно, це зумовлено тим, що обмеження венозного повернення крові до серця поєднується із значним збільшенням венозного тиску. Перші дослідження в цьому напрямі виконано на кролях [4] і на собаках [6]. Я.Ю. Багров розробив методику аналогічної операції на найбільш зручному для серійних досліджень виді тварин — щурах [10]. Кавальна оклюзія у щурів призводить до швидкого (на другу добу) розвитку тяжкого набрякового синдрому внаслідок додатного балансу Na^+ та води, що посилюється введенням у раціон надлишку $NaCl$. Важливі результати цих досліджень — доказ активного характеру антинатрійурезу в щурів із набряком за рахунок посилення проксимальної реабсорбції (гістохімічний аналіз активності ферментів у каналцях), з'ясування ролі гормонів надниркових залоз та гіпофіза у розвитку набряків (досліди з адренал- та гіпофізектомією, пригнічення ниркових ефектів антидіуретичного гормону препаратом літію), уточнення особливостей розподілу рідини, Na^+ та K^+ в різних секторах позаклітинного простору, а також по-

глиблення уявлень про суть самої моделі, яка відтворює не лише обмеження венозного повернення, а й власне серцеву недостатність внаслідок ішемічного пошкодження міокарда [10].

Але, на жаль, при виконанні операції торакотомія та маніпулювання на грудному відділі НПВ в умовах пневмотораксу та апное, необхідність негайної герметизації грудної клітки та усунення пневмотораксу ускладнюють техніку, підвищують трудомісткість та травматичність хірургічного втручання. Альтернативою могло б служити використання апарату штучної вентиляції легенів, але воно теж досить трудомістке та травматичне. Технічно значно простіше стенозувати черевний відділ судини. Проте думка різних авторів щодо можливості отримання набряків за допомогою абдомінальної кавальної оклюзії неоднозначна. Питання зводиться до особливостей функціонування механізмів регулювання водно-сольового гомеостазу при звуженні різних відділів НПВ. Я.Ю.Багров заперечує можливість розвитку набряків при стенозуванні черевного відділу судини, вважаючи, що воно «моделює лише одне компонент НК — зниження венозного повернення. Набряки при цьому не в стані не розвиваються, і посилено споживана вода майже повністю виводиться. Відбувається це тому, що при перев'язці або звуженні черевного відділу НПВ немає затримки натрію. Інша справа — звуження грудного відділу НПВ. Ця операція призводить до посиленого споживання рідини та зниження екскреції Na^+ , внаслідок чого розвиваються великі набряки» [10, с. 48]. Але з цим не узгоджується низка експериментальних даних. При перев'язуванні НПВ безпосередньо над нирковими венами у щурів зареєстровано зменшення екскреції Na^+ і води, розвиток набряків, що верифікуються за достовірним приростом маси тіла, формування асцити [14–16]. Чи можна поясни-

ти ці відмінності? Чи властива кожному з варіантів стенозування НПВ якісна й кількісна своєрідність за наслідками для водно-сольового обміну?

Як показано в досліджах на собаках ще понад 50 років тому, при оклюзії грудного відділу цієї судини сполучення зрушень гемоциркуляції та водно-сольового обміну реалізується через зменшення серцевого викиду та кровонаповнення артерій, що підвищує тонус симпатичної іннервації [8]. Підвищення активності симпатичних нервів у нирках призводить не лише до безпосередньої стимуляції канальцевої реабсорбції Na^+ , але й до перерозподілу ниркового кровотоку з кортикальних нефронів на юкстамедулярні, що здатні посилено затримувати Na^+ [17, 18]. Зменшення серцевого викиду — пусковий механізм ретенції Na^+ — практично відсутнє при звуженні порожнистої вени в черевному відділі (над місцем впадання ниркових вен), і антинатрійурез, відповідно, значно менший [8]. У собак з гострим стенозом грудного відділу НПВ редукується кортикальний кровотік у нирках і відбувається ретенція Na^+ , а така ж оклюзія підпечінкової ділянки судини або не викликає змін кортикального кровотоку, або зменшувала його помірно [19]. Але іншими виявилися результати експериментів [20] — достовірне зменшення серцевого викиду за супра- й за інфраренальної кавальної обструкції в собак, і в першому випадку воно максимальне.

Отже, попри мінливість гемодинамічних відповідей на звуження черевного відділу НПВ, можливість включення при цьому втручання механізму, що викликає ретенцію Na^+ , слід вважати доведеною. Слід додати, що при хронічному супраренальному кавальному стенозі в щурів виявлено активацію симпато-адреналової ренін-ангіотензинної системи, розвиток альдостеронізму [17] — тих же механізмів, що й при звуженні грудного відділу судини [6]. Крім того,

за абдомінального кавального стенозу внаслідок підвищення проникності судин та екстравазації рідини за механізмом Старлінга [21] виникає можливість гіповолемії — стимулу до активації розглянутих вище нейрогуморальних механізмів затримки Na^+ .

Таким чином, описані в літературі варіанти звуження НПВ у грудному та черевному відділах фактично розрізняються не за відношенням до певної порожнини організму, а за локалізацію щодо печінки та ворітної вени з її притоками — проксимальніше чи дистальніше. Виходячи з важливої ролі печінки й порталльної системи в осмо- та волюмо-регуляції [22], а також з причетності печінки до вироблення натрійуретичного гормону [23], можна вважати, що саме локалізація кавального стенозу щодо печінки надає кожному варіанту гемодинамічних порушень якісну та кількісну своєрідність, визначаючи можливість розвитку набряків та їхню виразність.

Мета роботи — запропонувати технічно просту та добре відтворювану, придатну для багатосерійних досліджень модель набрякового синдрому шляхом звуження черевного відділу НПВ у щурів і з'ясувати стан водно-сольового обміну та нирок у динаміці кавального стенозу. Важливо, щоб модель мала високу чутливість до надмірного споживання $NaCl$, що виявлялося б масивним набряковим синдромом. У статті узагальнюється багаторічний досвід досліджень автора.

Матеріали та методи дослідження

Досліди виконано на дорослих білих рандомбредних щурах із дотриманням біоетичних принципів відповідно до Директиви 2010/63/EU Європейського Парламенту та Ради ЄС «Про охорону тварин, які використовуються з науковою метою» [24]. Хірургічні втручання та евтаназію тварин виконували

під нембуталовим наркозом (40 мг/кг). Для контролю використовували псевдооперованих щурів, яким з метою нівелювання впливу хірургічного втручання виконували тільки лапаротомію та препарування судини без звуження НПВ.

Для порівняння обрано дві ділянки стенозу НПВ: над місцем впадіння ниркових вен (супраренальна кавальна обструкція) та субдіафрагмальний відділ, що важливо для аналізу стану водно-сольового обміну залежно від локалізації стенозу в межах черевної порожнини. В першому випадку використовували серединну лапаротомію, під НПВ підводили лігатуру, яку затягували на жорсткому поліетиленовому катетері (його відразу видаляли). Діаметр катетера, що забезпечує зменшення просвіту судини в 3 рази, повинен бути в 1,7 разу менше діаметра НПВ. Для щурів масою близько 200 г використовується катетер діаметром 1,5 мм.

Для субдіафрагмальної кавальної обструкції (рис. 1) наркотизований щур фіксується до операційного столу в положенні на спині. Розріз передньої черевної стінки довжиною 4-5 см виконується на 1 см нижче мечоподібного відростка грудини перпендикулярно до білої лінії живота. На мечоподібний відросток накладається затискач, верхній край операційної рани відтягується. Цей доступ дозволяє вільно маніпулювати у піддіафрагальному просторі. Ліва частина печінки обережно відводиться вниз та вліво. За допомогою вигнутого очного пінцету через сполучну тканину між стравоходом і печінкою під НПВ на рівні впадіння в неї печінкових вен підводиться лігатура. Правий кінець її проводиться крізь серпоподібну зв'язку печінки. Лігатура затягується на жорсткому поліетиленовому катетері діаметром 1,5 мм так, щоб вона не захоплювала діафрагму. Після затягування лігатури катетер обережно витягується, рана пошарово уши-

вається.

Різна мінералізація раціону починалась відразу після виходу щурів із наркозу: частині тварин пропонували для пиття *ad libitum* воду, іншій частині — 1 % водний розчин NaCl . Визначали динаміку маси тіла тварин. Функціональний стан нирок і водно-сольового обміну досліджували на 2-3 добу і через 1 місяць після моделювання кавального стенозу з використанням комплексу загальноприйнятих методів [25]. Спонтанний добовий діурез і споживання питної рідини визначали в обмінних клітках. Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) визначали за ендogenousним креатиніном (реакція Яффе), концентрацію іонів Na^+ і K^+ у плазмі крові та сечі — методом фотометрії полум'я, вміст внутрішньосудинної рідини — за об'ємом розподілу синього Еванса (Т-1824), позаклітинної рідини — за об'ємом розподілу тіоціанату натрію, рухливої частини позаклітинної рідини — за об'ємом розподілу інуліну, вміст води в печінці — шляхом висушування до постійної маси, загальний білок плазми крові — біуретовим методом. Активність реніну плазми (АРП) і вміст альдостерону визначали радіоімунологічними методами з використанням наборів *SB-REN-2* і *SB-ALDO-2* (Франція). Результати обробляли статистично за програмою «Statistica 10.0». Значущість відмінностей визначали за критеріями Ст'юдента та Манна-Вітні залежно від характеру розподілу, ступінь лінійної залежності між окремими параметрами — за коефіцієнтом кореляції Пірсона. Значущими вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Супраренальний кавальний стеноз. 14 щурів після супраренального стенозування НПВ отримували звичайний раціон, 14 інших — 1 % розчин NaCl для вільного пиття. Контрольну групу в цих дослідах становили 10 псевдоопе-

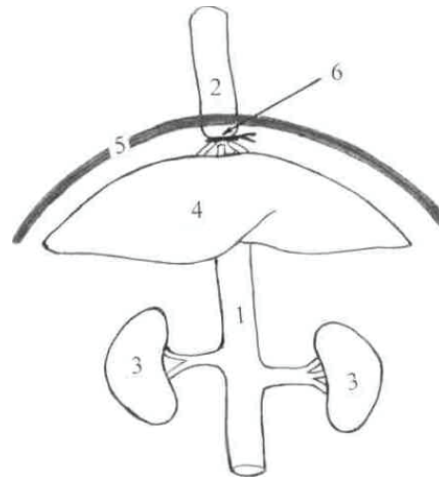


Рис. 1. Схема моделювання набрякового синдрому у щурів шляхом субдіафрагмального стенозування нижньої (задньої) порожнистої вени.

Позначення: 1 — черевний відділ нижньої порожнистої вени, 2 — грудний відділ нижньої порожнистої вени, 3 — нирки, 4 — печінка, 5 — діафрагма, 6 — лігатура над місцем впадіння печінкових вен у нижню порожнисту вену.

рованих щурів.

Як видно з табл. 1, у щурів, які отримували звичайний раціон, через 2-3 дні формувався додатний баланс рідини, хоча зовнішні прояви набрякового синдрому були виражені дуже незначно за винятком однієї тварини з приростом маси тіла 15,6 % за 2 дні, у якої на задніх кінцівках відзначалася пастозність. Нирки функціонували в режимі затримки рідини: зменшувався діурез, знижувалися швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ), фракція Na^+ , що екскретується, та натрійурез. Зменшення відношення концентрацій Na^+ та K^+ у сечі вказує на посилення мінералокортикоїдного контролю видільної функції нирок. Про ретенцію рідини свідчило також статистично значуще збільшення позаклітинного простору (обсяг розподілу тіоціанату натрію). Позаклітинна вода накопичувалася переважно в інтерстиційному просторі, оскільки при розтині забитих тварин вільна рідина в черевній та плевральній порожнинах не виявлялася за винятком згаданого щура з приростом маси 15,6 %, в якого було близько 2 мл асцитичної рідини.

Таблиця 1

Показники видільної функції нирок та водно-солевого обміну в щурів на 2-3 добу супраренального стенозу нижньої (задньої) порожнистої вени залежно від рівня споживання хлориду натрію

Показники	Контроль (псевдооперація), n = 10	Супраренальний кавальний стеноз	
		вода (n = 14)	1 % розчин NaCl (n = 14)
Приріст маси тіла, %	3,5 ± 0,8	0,5 ± 1,7	21,2 ± 5,9**
Добовий діурез, мл/100 г	2,73 ± 0,42	1,91 ± 0,33	2,24 ± 0,51
Баланс рідини (виділено/випито), %	53,5 ± 6,3	31,7 ± 6,5*	40,7 ± 5,9
ШКФ, мл/хв на 100 г	0,15 ± 0,03	0,08 ± 0,02*	0,05 ± 0,02*
Екскретована фракція Na ⁺ , %	3,15 ± 0,83	1,73 ± 0,29	7,73 ± 2,87
Екскреція, мкмоль/доба на 100 г:			
– Na ⁺	766 ± 111	558 ± 162	763 ± 149
– K ⁺	141 ± 19	164 ± 63	93 ± 25
Na ⁺ / K ⁺ сечі	4,9	3,0	8,1
Об'єм розподілу натрію тіоціанату, мл/100 г	24,4 ± 1,02	27,8 ± 1,22*	33,5 ± 1,59*
Концентрація в плазмі крові, ммоль/л:			
– Na ⁺	149 ± 2,31	138 ± 1,24*	141 ± 2,58*
– K ⁺	5,43 ± 0,23	5,43 ± 0,37	5,38 ± 0,35

Примітка. * — статистично значуща різниця щодо контролю ($p < 0,05$).

розведення, в умовах звуження НПВ відбувається затримка Na⁺ у внутрішньосудинному секторі. Аналогічні розрахунки для K⁺, абсолютна концентрація якого відрізнялася від контрольного рівня, показали, що з урахуванням гемодилуції його вміст у крові у щурів з набряками становив близько 4,7 ммоль/л (у середньому на 0,7 ммоль/л менше за істинне значення). Це дає підставу для висновку, що фактично відбувається накопи-

чення K⁺ в крові.

Таким чином, обговорений варіант набрякового синдрому має помірну виразність, але динаміка маси тіла в даному випадку не може бути його надійним маркером. Більш ніж у половини щурів у перші дні після звуження НПВ спостерігалось зменшення маси тіла, що може бути наслідком катаболічного стану обміну речовин, викликаного хірургічним втручанням. Це припущення підтверджується гіпопротеїнемією в псевдооперованих щурів порівняно з інтактними. Вміст загального білка в плазмі крові становив відповідно 66,0 ± 1,95 і 75,0 ± 2,38 г/л ($p < 0,01$), а недостатність кровообігу може лише посилити порушення метаболізму. Більше того, негативна динаміка маси тіла не означає відсутність у тварин затримки рідини: при зниженні маси на 5-10 г (2-5 % до вихідного рівня) тіоціанатний простір у щурів нерідко виходив за межі фізіологічної норми, перевищуючи 30 мл/100 г, а кореляційний аналіз не виявив зв'язку між змінами маси тіла та об'ємом роз-

Вміст води в печінці не мав достовірних відмінностей з показником псевдооперованих тварин.

Істотно змінювався електролітний склад плазми крові — розвивалася гіпонатріємія. Значно зменшувався гематокрит; кількість рідкої частини крові з урахуванням його зниження зросла в середньому в 1,16 разу. Отже, зменшення концентрації іонів Na⁺ могло бути зумовлене гідремією. Для перевірки цього припущення розрахована “належна” концентрація Na⁺ в крові. Цей умовний показник введено для оцінки змін натріємії. Він обчислений як відношення середнього значення концентрації Na⁺ у контрольній групі до середнього коефіцієнта збільшення кількості рідкої частини крові та створює уявлення про очікуваний вміст Na⁺ в крові в тому випадку, якби воно повністю визначалося гемодилуцією. У щурів із звуженням супраренального відділу НПВ розрахункова величина становила 128 ммоль/л — на 10 ммоль/л менше істинного значення. Отже, незважаючи на гіпонатріємію

Таблиця 2
 Відмінності балансу споживання та ниркової екскреції Na^+ у щурів із набряками та без видимих набряків на 2-3 добу супраренального кавального стенозу при споживанні 1 % розчину $NaCl$

Група щурів	Приріст маси тіла, %	Споживання Na^+	Екскреція Na^+	Баланс Na^+	Різниця споживання та екскреції, p
		мкмоль/доба на 100 г			
Набряки ($n = 7$)	$37,7 \pm 8,9$	1257 ± 409	310 ± 102	+1047	$> 0,05$
Без видимих набряків ($n = 7$)	$2,3 \pm 1,7$	569 ± 59	1034 ± 190	-465	$< 0,05$
Значущість міжгрупових відмінностей, p	$< 0,001$	$> 0,1$	$< 0,02$		

були відсутні, маса тіла зросла лише на $2,3 \pm 1,7$ %. Сольове навантаження викликало адекватну діуретичну та перебільшену натрійуретичну реакцію: добова екскреція Na^+ в середньому вдвічі перевищувала його споживання (табл. 2). Екскреція K^+ теж значно

поділу тіоціанату ($r = -0,166$).

У групі тварин із супраренальною кавальною обструкцією, які отримували високонатрієвий раціон, прояви набрякового синдрому в цілому були яскравішими, що підтверджується візуально та ілюструється значним приростом маси тіла та об'єму позаклітинної рідини (табл. 1). Однак за станом водно-сольового обміну ця група була неоднорідною.

Лише в половині випадків (7 щурів з 14) на 2-3 добу після звуження НПВ формувалися масивні набряки переважно в задній половині тіла, яку дреноють вени, що розташовані дистальніше лігатури. Шкіра на цих ділянках мала ціанотичний відтінок. Товщина підшкірної жирової клітковини на животі перевищувала 1 см за норми близько 1 мм. Приріст маси тіла перебував у межах від 15 до 73 % до вихідної і в середньому становив $37,7 \pm 8,9$ %. Питна активність зростала, а діурез різко знижувався, ниркова екскреція Na^+ становила лише близько j від споживаної кількості (табл. 2). Об'єм розподілу тіоціанату дорівнював $35,5 \pm 2,0$ мл/100 г. У черевній порожнині накопичувалося до 5 мл асцитичної рідини. Саме з цією частиною щурів асоційовані високі показники, що характеризують набряковий синдром по групі загалом (див. табл. 1).

У другій половині тварин цієї групи зовнішні ознаки набряків та асцит

перевищувала таку в підгрупі щурів із набряками (відповідно $132 \pm 34,3$ і $28,3 \pm 12,6$ мкмоль/доба на 100 г, $p < 0,05$). Об'єм розподілу тіоціанату склав $29,5 \pm 1,5$ мл/100 г, що значно менше, ніж у щурів із виразним набряком, і достовірно вище показника псевдооперованих тварин $24,4 \pm 1,02$ мл/100 г ($p < 0,02$). Зіставлення цього показника та зовнішнього балансу Na^+ та води переконує, що затримка рідини в організмі цих тварин відбувалася протягом першої доби після операції. На момент дослідження (2-3 доба) нирки функціонували в режимі протидії набрякам, які при цьому регресували.

Динаміка маси тіла у щурів із супраренальною кавальною обструкцією, які отримують високосольовий раціон, на відміну від тварин на звичайному раціоні, є досить надійним критерієм ступеня затримки рідини. Це підтверджується досить тісним кореляційним зв'язком між приростом маси тіла та об'ємом позаклітинної рідини ($r = 0,67$, $p < 0,05$).

Вміст води в печінці суттєво не відрізнявся від контрольного показника. Лише в одному випадку у щура з виразними набряками спостерітали гіпергідратацію печінки ($77,2$ % води проти $73 \pm 0,8$ % у контролі), а гематокрит був знижений до 16 %. Мали місце гемодилуція та гіпонатріємія (див. табл. 1), але абсолютний вміст Na^+ в крові перевищу-

вав розрахункову “належну” концентрацію на 19 ммоль/л. Отже, очевидна “прихована” затримка Na^+ у внутрішньосудинному секторі. Це стосується і K^+ , для якого перевищення розрахункового показника склало в середньому 1 ммоль/л. Майже у всіх щурів підгрупи, що описується, відзначалося значне підвищення концентрації креатиніну в крові та зменшення його ниркової екскреції. Незважаючи на різке зниження ШКФ, фракція води, що екскретується, та особливо Na^+ зростала.

Наші дослідження підтверджують справедливості думки В.В. Паріна та Ф.З. Меєрсона [26] про неможливість отримання у тварин із кавальною обструкцією виразних набряків без додаткового споживання $NaCl$. З іншого боку, підтверджено важливість залучення печінки та портальної системи до зони венозного застою, оскільки ефективність моделювання набряків при звуженні НПВ нижче печінки невелика. Останнє, можливо, пояснюється тим, що кавальна оклюзія на цьому рівні не спричиняє підвищення сольового апетиту тварин, як це показано в експериментах на собаках [27]. У наших дослідженнях на щурах такий же результат отримано у 50 % випадків, коли не вдалося досягти позитивного балансу Na^+ та води.

Отже, дослідження на щурах із супраренальним кавальним стенозом через 2-3 дні після операції показали, що ця модель не дозволяє отримати добре відтворюваний виразний набряковий синдром навіть за високонатрієвого харчового раціону, тому дослідження в хронічній стадії були недоцільні.

Субдіафрагмальний кавальний стеноз. Прагнучи поєднати високу ефективність відтворення тяжких набряків, що досягається при стенозуванні грудного відділу НПВ, з технічною простотою втручання на черевному відділі судини, ми пропонуємо значно простішу і менш травматичну модель зву-

ження субдіафрагмального відділу судини — єдиної ділянки НПВ у межах черевної порожнини, розташованої вище всіх її приток, у т.ч. печінкових вен. Це втручання значно порушує печінкову та портальну гемодинаміку.

На 2-3 добу (у підгострій стадії) субдіафрагмального стенозу НПВ у щурів формувалася виразніший набряковий синдром, ніж за супраренального стенозу. При стандартному раціоні приріст маси тіла здебільшого був незначним, лише в окремих випадках досягаючи 16 %. Рання післяопераційна летальність становила 3 %. Зовнішній баланс рідини був практично таким же, як і в дослідженнях із супраренальним кавальним стенозом, але механізми його формування суттєво відрізнялися: різко зростала питна активність — з $5,37 \pm 0,52$ до $7,92 \pm 1,04$ мл/доба на 100 г (табл. 3), але невеликий приріст діурезу не відповідав зростанню споживання рідини, тому інтенсивність її ниркової екскреції знижувалася з $53,5 \pm 6,3$ % до $38,3 \pm 3,8$ % ($p < 0,05$). Об'єм позаклітинної рідини зріс з $24,4 \pm 1,02$ до $29,1 \pm 1,95$ мл/100 г ($p < 0,05$).

Помірний (до 3-5 мл) асцит був обов'язковим компонентом набрякового синдрому. Вміст води в печінці зростав з $73,0 \pm 0,8$ % до $75,1 \pm 0,2$ % ($p < 0,05$), а гематокрит зменшувався до $31,4 \pm 2,7$ %, що майже на третину нижче за контрольний показник ($44,0 \pm 1,5$ %, $p < 0,002$). Про затримку рідини в судинному руслі свідчила й гіпопротеїнемія ($55,5 \pm 2,4$ г/л), ступінь якої практично збігалася зі ступенем гемодилуції: вміст білка в плазмі зменшився порівняно з контролем у 1,19 разу, кількість рідини в одиниці об'єму крові зросла в 1,22 разу. Концентрації Na^+ та K^+ у плазмі крові достовірних змін не зазнавали (табл. 3), але для Na^+ перевищення «належної концентрації», обчисленої з урахуванням гемодилуції, становило в середньому 23 ммоль/л, для K^+

Таблиця 3

Показники видільної функції нирок та водно-солевого обміну в щурів на 2-3 добу субдіафрагмального кавального стенозу залежно від рівня споживання хлориду натрію

Показники	Контроль (псевдооперація), вода	Кавальний стеноз	
		вода	NaCl
Приріст маси тіла, %	3,5 ± 0,8	3,1 ± 1,0	46,7 ± 2,8*
Споживання рідини, мл/доба на 100 г	5,4 ± 0,5	7,9 ± 1,0*	9,1 ± 1,3*
Діурез, мл/доба на 100 г	2,73 ± 0,42	3,31 ± 0,47	0,99 ± 0,21* ^Λ
Відносний діурез (виділено/випито), %	53,5 ± 6,3	38,3 ± 3,8*	22,6 ± 11,1*
ШКФ, мл/хв на 100 г	0,15 ± 0,03	0,09 ± 0,02	0,03 ± 0,01* ^Λ
Добова екскреція, ммоль/100 г			
– Na ⁺	766 ± 111	677 ± 85	514 ± 93
– K ⁺	141 ± 19	209 ± 32	69 ± 17* ^Λ
Об'єм позаклітинної рідини (за тіоціанатом), мл/100 г	24,4 ± 1,02	29,1 ± 1,95*	38,8 ± 1,81* ^Λ
Na ⁺ плазми крові, ммоль/л	149 ± 2,31	145 ± 3,46	152 ± 2,69
K ⁺ плазми крові, ммоль/л	5,43 ± 0,23	4,92 ± 0,25	4,57 ± 0,25*

Примітка. Статистично значущі відмінності ($p < 0,05$): * — щодо контролю; ^Λ

— щодо тварин із кавальним стенозом, що отримували воду.

— 0,5 ммоль/л.

Таким чином, затримка Na⁺ в судинному секторі була виразнішою, ніж при супраренальній кавальній обструкції. ШКФ знижувалася майже вдвічі. Отже, на 2-3 добу після субдіафрагмального стенозування НПВ баланс рідини залишається позитивним, але діяльність нирок вже спрямована на його подолання. Екскретована фракція води та Na⁺, всупереч очікуванню, зростала. Екскреція Na⁺ дещо зменшувалась, K⁺ — збільшувалася, що є свідченням посилення мінералокортикоїдного контролю електролітовидільної функції нирок.

Різко підвищене споживання рідини, обумовлене сильною спрагою, починається відразу після виходу з наркозу, особливо якщо тварині пропонується для пиття розчин NaCl. В окремих дослідах негайно після виходу з бічного положення щур, що перебуває поруч із напувалкою, випивав за 30 хв до 20 мл рідини.

Для формування набряків при стенозуванні НПВ потрібен дуже нетривалий час — 1-2, інколи 3 доби. Привертає увагу відповідність цього терміну тому відрізка часу, протягом якого в щурів зберігаються найбільш різкі зрушення показників системної та регіональної гемодинаміки. Венозний тиск у каудальному відділі НПВ при цьому підвищується до 100-180 мм водного стовпчика за норми близько 20 мм [28]. І якщо в момент стенозування

НПВ виникає гостра циркуляторна недостатність, то вказаний період часу — перші кілька діб після операції — доцільно позначити як підгостру стадію. Вона, своєю чергою, змінюється хронічною, коли венозний тиск, за даними [28], знижується і стабілізується лише на рівні 60-80 мм водного стовпчика, а набряки, як встановлено нами, значно



Рис. 2. Щур на другу добу після звуження субдіафрагмального відділу нижньої (задньої) порожнистої вени при питті 1 % розчину NaCl. Виразний набряковий синдром, анасарка, асцит.

зменшуються. Така періодизація дає основу для диференційованої оцінки показників водно-сольового гомеостазу та видільної функції нирок залежно від стадії експериментальної ПК.

Набряковий синдром у щурів із субдіафрагмальним стенозом НПВ найбільш виразний при споживанні 1 % розчину $NaCl$ (рис. 1.)

Лише в 2 щурів із 59, які після субдіафрагмального стенозування НПВ отримували для пиття 1 % розчин $NaCl$, приріст маси тіла становив 11-12 %. У решти 57 тварин він був не менше 17-20 %, а у 21 щура — не менше 50 %. У трьох випадках на 3 добу маса тіла тварин подвоїлася. Середній приріст маси тіла становив майже 47 % (табл. 3). У переважної більшості щурів мали місце масивні генералізовані набряки, які захоплюють як задню половину тіла, а й груди, шию, передні кінцівки; виняток склали 2 щури з найменшим приростом маси тіла, у яких на животі та задніх кінцівках відзначалася пастозність. Спостерігався ціаноз шкіри та видимих слизових оболонок. Товщина підшкірної клітковини у тварин досягала 1,5 см. Живіт у більшості щурів був розтягнутий за рахунок асцити — у черевній порожнині накопичувалося до 30 мл рідини.

Тварини з набряками ледь пересувалися по клітці, годинами залишаючись без руху. На корм вони майже не звертали уваги, але виявляли різко підвищену питну активність, споживаючи за 2-3 добу в середньому більше 9 мл/100 г розчину $NaCl$, що у розрахунку на вихідну масу становить приблизно 15 мл/100 г. Отже, у щурів значно підвищувався сольовий апетит.

У той же час видільна функція нирок була різко пригнічена. Найчастіше мала місце олігурія — добова кількість сечі не перевищувала 1 мл/100 г. У третини тварин, особливо з тяжкими набряками, діурез не перевищував 0,2 мл/

100 р, що розцінено як анурія. Тільки в 3 щурів діурез був у межах 2,2-2,6 мл/100, тобто на рівні контрольних показників псевдооперованих тварин, і лише в 1 випадку він забезпечив формування від'ємного балансу рідини (160 % від випитої кількості). Але в більшості щурів рідинний баланс був різко додатний (табл. 3).

ШКФ була екстремально знижена — у 5 разів менше, ніж у псевдооперованих тварин, і в 3 рази менше, ніж у щурів із субдіафрагмальною кавальною обструкцією, що споживають воду (табл. 3). Рівень креатиніну в плазмі крові досягав 163 ± 17 мкмоль/л, тобто в 1,5 разу ($p < 0,05$) перевищував контрольний показник. Однак фракція Na^+ та води, що екскретується, зростала майже дворазово, що частково можна пояснити гіпопротеїнемією ($41,2 \pm 2,79$ г/л проти $66,0 \pm 1,95$ г/л у контролі, $p < 0,001$) і пов'язаним з нею зменшенням перитубулярного онкотичного тиску з пригніченням пасивного компонента канальцевої реабсорбції [10]. Це підтверджується від'ємним кореляційним зв'язком між концентрацією білка в плазмі і величиною фракції Na^+ , що екскретується ($r = -0,571$, $p < 0,05$). Добовий натрійурез у середньому не перевищував 30 % споживання Na^+ з питною рідиною. Калійурез також різко знижувався. Відношення концентрацій Na^+/K^+ в сечі значно зростало, що можна пов'язати з характерним для надмірного споживання $NaCl$ пригніченням продукції альдостерону.

Об'єм розподілу тіоціанату натрію у «кавальних» щурів, які отримували надмірну кількість $NaCl$, був різко збільшений, перевищуючи відповідний контрольний показник у середньому на 60 % ($p < 0,001$) і показник щурів з набряками, що споживають воду, — на 33 % ($p < 0,01$). Це відповідає максимальній виразності набряків: коефіцієнт кореляції між приростом маси тіла та об-

’ємом позаклітинної рідини дорівнює 0,543 ($p < 0,05$). Гіпергідратація печінки досягла максимальних значень — $76,6 \pm 0,39$ %. Про виразну гемодилюцію, ступінь якої в середньому становила 1,33, свідчило зниження гематокриту до $25,4 \pm 2,0$ %. Вміст білка в плазмі зменшувався більшою мірою, ніж це могло бути обумовлено гідремією, а саме в 1,6 разу. У разі звичайного раціону такої невідповідності не було. Очевидно, гіпопротеїнемія пояснюється не лише гемодилюцією, але й трансудацією білка в асцитичну рідину, а також, можливо, порушенням синтезу білка в печінці.

Рівень Na^+ в плазмі крові мав тенденцію до збільшення, K^+ статистично значуще ($p < 0,05$) знижувався на 16 % (табл. 3). Перевищення розрахункової «належної» концентрації для Na^+ було дуже великим — 40 ммоль/л, для калію воно становило 0,5 ммоль/л. Це свідчить про масивну внутрішньосудинну затримку Na^+ , яка через гідремію мало позначалася на абсолютній концентрації його в крові. Тим не менш, у двох випадках з 11 визначень гіпернатріємія досягала 163 та 168 ммоль/л.

Отже, підвищене споживання $NaCl$ грубо порушує компенсаторні механізми водно-сольового гомеостазу в умовах експериментальної ПК. Формується тяжкий набряковий синдром. Збільшення об’єму позаклітинної рідини досягає надзвичайно високих значень і перетворюється з компенсаторної реакції на зменшення серцевого викиду, викликані обмеженням венозного повернення крові, на фактор декомпенсації. Це сприяє високій летальності тварин (до 30 %). Отже, запропонована модель набрякового синдрому високочутлива до підвищеного споживання

вання $NaCl$.

Дослідження 44 щурів із субдіафрагмальним стенозом НПВ, що пили розчин $NaCl$, показало, що в переважній більшості випадків масивний набряковий синдром, сформований протягом першої післяопераційної доби, до другої-третьої доби дещо наростає або не зазнає змін. Після цього набряки швидко спадають, і зазвичай до п’ятої доби їх візуальні ознаки виражені дуже незначно. Затримку рідини в цей період підтверджує маса тіла, що не встигла нормалізуватися (табл. 4). Тільки в 5 випадках з 44 видимі набряки значною мірою або повністю зникли на 2 добу, а в одного щура, сформувавшись на 3 день, вони поступово зменшувалися, але були помітні до 10 дня.

У решти тварин вже до 6-7 доби набряки підшкірної клітковини та асцит фізикально не визначалися. Щури з найтяжчими набряками, що майже не зменшувалися протягом 3-4 днів, зазвичай гинули, але є й приклади виживання тварин із 4-5-денним персистуванням значних набряків, коли приріст маси тіла становив 60-75 %. Маса тіла 15 щурів, що пили воду, в ці терміни, як і на 2-3 день, не відрізнялась від контрольних значень (табл. 4).

Механізм спонтанного зникнення тяжких набряків, безперечно, складний. Бурхлива натрій- і гідроуретична реакція після періоду різко додатного балансу Na^+ і води разом із зменшенням питної активності тварин дозволяє їм долати цей баланс. Я.Ю. Багров [10] у дослідах із стенозуванням грудного відділу НПВ

Таблиця 4

Зміна маси тіла (% до вихідної) у щурів на 4-10 добу субдіафрагмального кавального стенозу залежно від споживання $NaCl$

Час після операції (доби)	Контроль (псевдооперація), вода	Кавальний стеноз	
		$NaCl$	вода
4-5	$+2,6 \pm 2,9$	$+11,9 \pm 3,3^*$	$+1,7 \pm 1,0$
6-7	не визначали	$+3,8 \pm 2,0$	$+3,7 \pm 1,3$
10	$+9,8 \pm 5,8$	$+5,0 \pm 2,9$	$+0,1 \pm 1,4$

Примітка. * — статистично значущі відмінності з контролем ($p < 0,05$).

за гіпернатрієвого раціону виділив щурів із транзиторним набряковим синдромом, що швидко зменшується до 2-3 дня після операції, на відміну від наростаючих набряків. Як показують наші дослідження, виконані на близькій моделі, ця група щурів лише випереджає основну частину тварин із набряком на 1-3 дні. Якщо масивний набряковий синдром не призводить до смерті, він неминуче зникає. У спонтанному зменшенні набряків на різних етапах перебігу стенозу НПВ, очевидно, можуть брати участь пригнічення пасивного компоненту канальцевої реабсорбції внаслідок зниження перитубулярного онкотичного тиску за рахунок гіпопротеїнемії, а також вплив натрійуретичного гормону [10] і зниження значно збільшеного венозного тиску [27], що створює умови для зростання ШКФ та обмежує екстравазацію рідини за механізмом Старлінга. Отримати стійкі тяжкі набряки, що

зберігаються хоча б протягом тижня, стенозування НПВ навіть у поєднанні з гіпернатрієвим раціоном не дозволяє.

Однак відсутність явних ознак набряку не означає, що затримки рідини в організмі немає. Наприкінці 30-денного спостереження про неї об'єктивно свідчило збільшення обсягу позаклітинної рідини (табл. 5).

Визначення тіоціанатного простору показало, що це збільшення статистично значуще в групах щурів, які отримували для пиття як воду, так і розчин $NaCl$ ($p < 0,05$). До 30 доби кавального стенозу в щурів, що отримували звичайний раціон, відбувався значний перерозподіл рідини між окремими секторами позаклітинного простору. Дещо зменшувалась його рухома частина, що відповідає об'єму розподілу інуліну. Це означає скорочення сектора позаклітинного простору, доступного для великих молекул полісахариду; різниця "тіоціанат-інулін" достовірно зростала. Відповідно до зниження інулінового простору зменшувався об'єм внутрішньосудинної рідини, що визначається за синім Еванса (табл. 5). Таким чином, надмірна кількість води накопичувалася в інтерстиційному просторі. Гіпернатрієвий раціон усував гіповолемію, але не сприяв збільшенню інулінового об'єму, і частка рухомої частини позаклітинної рідини була, як і при питті

води, дещо зменшена.

Динаміка зовнішнього балансу ріди-

Таблиця 5

Вплив високонатрієвого раціону на показники водно-солевого обміну та функції нирок у щурів із хронічним (30 діб) субдіафрагмальним кавальним стенозом ($n = 8-10$)

Показники	Контроль (псевдооперація), вода	Кавальний стеноз	
		вода	$NaCl$
Споживання рідини, мл/доба на 100 г	$5,9 \pm 0,5$	$5,0 \pm 0,5$	$5,3 \pm 0,9$
Діурез, мл/доба на 100 г	$2,41 \pm 0,29$	$2,02 \pm 0,22$	$3,18 \pm 0,57$
Відносний діурез (виділено/випито), %	$44,2 \pm 6,7$	$40,8 \pm 6,2$	$72,3 \pm 6,3^{*\wedge}$
ШКФ, мл/хв на 100 г	$0,07 \pm 0,012$	$0,07 \pm 0,006$	$0,07 \pm 0,009$
Добова екскреція, мкмоль/100 г			
– Na^+	778 ± 103	629 ± 58	$1127 \pm 101^{*\wedge}$
– K^+	133 ± 20	166 ± 16	152 ± 12
Об'єм позаклітинної рідини (за тіоціанатом), мл/100 г	$28,3 \pm 0,61$	$30,4 \pm 0,87^*$	$31,4 \pm 1,10^*$
Рухливий сектор позаклітинного простору (за інуліном), мл/100 г	$13,0 \pm 1,09$	$10,9 \pm 0,99$	$11,0 \pm 0,81$
Об'єм внутрішньосудинної рідини (за синім Еванса), мл/100 г	$7,18 \pm 0,36$	$5,50 \pm 0,67^*$	$6,93 \pm 0,58$
Активність реніну плазми, нг/мл за год	$7,13 \pm 1,05$	$10,8 \pm 2,43$	$2,51 \pm 0,53^{*\wedge}$
Альдостерон плазми, пг/мл	$146 \pm 18,0$	$297 \pm 35,4^*$	$65 \pm 11,2^{*\wedge}$
Na^+ плазми, ммоль/л	$146 \pm 1,55$	$149 \pm 2,05$	$149 \pm 1,79$
K^+ плазми, ммоль/л	$5,15 \pm 0,11$	$4,71 \pm 0,09^*$	$4,61 \pm 0,09^*$

Примітка. Статистично значущі відмінності ($p < 0,05$): * — щодо контролю; \wedge — щодо тварин із кавальним стенозом, що отримували воду.

ни також була неоднаковою. У групі щурів із кавальним стенозом на стандартному раціоні інтенсивність гідроуретичної реакції спочатку збільшувалась і до кінця другого тижня досягала контрольного рівня, що могло дещо зменшити затримку рідини, а надалі майже не змінювалася. Відповідно об'єм позаклітинної води, збільшений у підгострому періоді в середньому на 19 %, до кінця експерименту (30 діб) достовірно (на 9 %, $p < 0,05$) перевищував норму.

На тлі споживання надлишку $NaCl$ відносний діурез поступово збільшувався, і на 30 добу він був утричі вище, ніж на 2-3 день. Це відповідає значному зменшенню затримки позаклітинної рідини: її кількість перевищувала контрольну в середньому на 12 % проти 59 % у періоді масивних набряків. Але, очевидно, для більш ефективного виведення надлишкової води з позаклітинного простору приріст відносного діурезу був недостатнім. Можливо, це пов'язано з тяжкістю первинної гіпергідратації.

Стан електролітовидільної функції нирок у групах порівняння мав суттєві відмінності. За близьких значень фільтраційного заряду Na^+ натрійурез був максимальним при питті розчину $NaCl$ (табл. 5), коли відношення між екскрецією та споживанням Na^+ становило 1,3. За характером змін вмісту Na^+ та K^+ в плазмі крові хронічна стадія кавальної обструкції нагадує підгостру. В умовах звичайного та надмірного споживання $NaCl$ зберігалася гіпокаліємія та збільшення натрій-калієвого коефіцієнта, але тепер вони були достовірними в обох групах.

Мінеральні іони можуть бути водіями активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), тому проаналізовано її стан в умовах циркуляторної недостатності. Про відмінності стану РААС свідчило співвідношення натрій- і калійурезу. У контролі воно становило 5,8, за кавального стенозу при

стандартному раціоні знижувалося до 3,8, а на тлі гіпернатрієвого, навпаки, зростало до 7,4, вказуючи на типове для натрієвого навантаження пригнічення АРП та ослабленням мінералокортикоїдного контролю електролітовидільної функції нирок (табл. 5).

Це відповідає результатам визначення АРП та концентрації альдостерону в плазмі крові. Дійсно, в умовах звичайного раціону в щурів із 30-денною кавальною обструкцією дещо зростала АРП і мав місце виразний альдостеронізм (табл. 5). Додаткове споживання $NaCl$ викликало високодостовірне зниження обох показників ($p < 0,001$). Кореляційний аналіз не виявив суттєвого зв'язку між досліджуваними показниками та добовою екскрецією Na^+ , що визначалася напередодні аналізу активності РААС. Однак у тварин з кавальним стенозом на тлі стандартного раціону з'являвся зворотний зв'язок середньої сили між вмістом альдостерону в крові та концентрацією Na^+ в сечі ($r = -0,659$, $p < 0,05$), що свідчить про посилений мінералокортикоїдний контроль натрійурезу. Останній може бути пов'язаний як з підвищеним утворенням альдостерону, так і з порушенням його руйнування в печінці в умовах кавального стенозу.

Оклюзійна патологія НПВ у субдіафрагмальній ділянці трапляється в людини. Вона виникає при вроджених аномаліях цієї судини, а також при набутому стенозі на рівні печінкових вен — альвеококозі та пухлинних ураженнях печінки та заочеревинного простору зі стисканням або проростанням НПВ [29], при синдромі Бадда-Кіарі, що характеризується обструкцією печінкового венозного відтоку, зокрема, внаслідок ущемлення діафрагмальної грижі Морганьї [30]. У цих випадках розвиваються регіонарні та загальні розлади кровообігу.

Слід зазначити, що субдіафраг-

мальне стенозування НПВ як таке в експериментальній медицині не нове. У щурів його використовували для створення венозного застою та морфологічного дослідження внутрішніх органів [31, 32]. Останнім часом надпечінкову обструкцію НПВ у щурів використовують для досліджень шунтування кровоплину по непарній вні, тромбозу та аритмії [33]. Однак для отримання циркуляторної недостатності з масивним набряковим синдромом, що індукується сольовим навантаженням, підгострий та хронічний субдіафрагмальний кавальний стеноз іншими авторами не застосовувався. Ми використовуємо цю модель для досліджень протинабрякової дії діуретиків, замінників кухонної солі, досліджень гемореологічних показників [34]. Важливо зазначити, що підвищення сольового апетиту спостерігається в щурів при перев'язуванні не лише НПВ, а й жовчної протоки, але не портальної вени [35].

Отже, субдіафрагмальний кавальний стеноз у щурів дозволяє швидко й технічно просто, але ефективно моделювати в щурів генералізовані набряки, особливо тяжкі на 2-3 добу за умови високонатрієвого раціону. Ступінь звуження НПВ (до 1/3 вихідного просвіту) забезпечує як достатню виразність набрякового синдрому, так і прийнятну летальність тварин від декомпенсації порушень водно-сольового обміну (близько 30 %). Менш тяжкий набряковий синдром спостерігається на тлі стандартного раціону. У хронічній стадії набряковий синдром на тлі як стандартного, так і високонатрієвого раціону не тяжкий, визначається за збільшенням позаклітинного простору та перебігає в першому випадку з активацією РААС, виразним вторинним альдостеронізмом, а в другому — з пригніченням РААС.

Висновок

Проаналізовано стан водно-сольо-

вого обміну та видільної функції нирок при стенозуванні різних ділянок черевного відділу НПВ у щурів. За супраренального стенозування НПВ набряковий синдром виражено помірно, виразні набряки формуються не у всіх тварин навіть за гіпернатрієвого раціону. Запропоновано для використання в експериментальній медицині модель набрякового синдрому, що створюється шляхом субдіафрагмального кавального стенозу до 1/3 вихідного просвіту, добре відтворюється, має чітку періодизацію перебігу та високу чутливість до підвищеного споживання *NaCl*. Підгостра стадія (2-3 доба) характеризується тяжким набряковим синдромом, який протягом декількох днів регресує. У хронічній стадії набряки фізикально не виявляються, але відбувається помірна ретенція рідини в позаклітинному просторі. За стандартного раціону має місце вторинний альдостеронізм, за гіпернатрієвого активність РААС знижена. Модель є адекватною та зручною при доклінічному вивченні протинабрякової дії лікарських препаратів, сольового складу раціону. Ця модель може також з успіхом використовуватися для досліджень механізмів регуляції сполученої регуляції кровообігу, водно-сольового обміну та видільної функції. Її висока ефективність визначається виразними порушеннями кровообігу, функції нирок і водно-сольового обміну, що дозволяє отримати значні результати за відносно невеликих затрат на відтворення моделі.

Література

1. Kimura G. Pathogenesis of edema and its classification / G. Kimura // *Nihon Rinsho*. — 2005. — Vol. 63, No 1. — P. 11-16.
2. Menegatti E. The Effects of Thermal Water Physical Exercise in Patients with Lower Limb Chronic Venous Insufficiency Monitored by Bioimpedance Analysis / E. Menegatti, A. Pagani, G. Avruscio et al. // *Diagnostics* (Basel). — 2020. — Vol. 10, No 11. — P. 889.
3. Lent-Schochet D., Jialal I. *Physiology, Edema*

- Режим доступу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537065/>
4. Milnes R.F. Constriction of thoracic inferior vena cava in rabbits following two stage portal ligation / R.F. Milnes // Proc. Soc. Biol. Med. — 1951. — Vol. 76. — P. 147-149.
 5. Frank C.W. An experimental study of the immediate hemodynamic adjustments to acute arteriovenous fistulae of various sizes / C.W. Frank, H.H. Wang, J. Lamerant et al. // J. Clin. Invest. — 1955. — Vol. 34. — P. 722-731.
 6. Davis J.O. Renal origin of an aldosterone-stimulating hormone in dogs with thoracic caval constriction and in sodium-depleted dogs / J.O. Davis, C.R. Ayers, C.C.J. Carpenter // J. Clin. Invest. — 1961. — Vol. 40. — P. 1466-1474.
 7. Cirksena W.G. Effect of thoracic cava obstruction on response of proximal tubule sodium reabsorption to saline infusion / W.G. Cirksena, G.H. Dirks, R.W. Berliner // J. Clin. Invest. — 1966. — Vol. 24. — Pt. 1. — P. 743-753.
 8. Schrier R.W. Role of cardiac output and the autonomic nervous system in the antinatriuretic response to acute constriction of the thoracic superior vena cava / R.W. Schrier, M.H. Humphreys, R.C. Ufferman // Circ. Res. — 1971. — Vol. 29. — P. 490-498.
 9. Koch K.M. High output cardiac failure in rats / K.M. Koch, U. Frei, B. Kunkel, W.A. Meyer-Sabellek // Contribution to nephrology. — Basel, 1980. — Vol. 19. — P. 155-161.
 10. Багров Я.Ю. Водно-солевой гомеостаз при недостаточности кровообращения. — Л.: Наука, 1984. — 176 с.
 11. Lee R.W., Gay R.G., Neffett C. et al. Atrial natriuretic peptide levels during development of chronic heart failure after myocardial infarction in rats // Life Sci. — 1987. — Vol. 40, No 20. — P. 2025-2030.
 12. Медведев О.С. Длительное введение периндоприла улучшает гемодинамический статус у крыс с сердечной недостаточностью, но не у контрольных животных / О.С. Медведев, Н.В. Захарова // Эксперим. и клин. фармакол. — 1994. — No 6. — С. 26-29.
 13. Cantin M. The heart and the atrial natriuretic factor / M. Cantin, J. Genest // Endocr. Rev. — 1985. — Vol. 6, No 2. — P.107-127.
 14. Лебедев А.А. Фармакологическая активность фурфуриламиновой соли 4-хлор-N-(2-фурилметил)-5-сульфоилантраниловой кислоты / А.А. Лебедев, Л.И. Миронова, М.Г. Плешаков, А.К. Матвеева // Фармакол. и токсикол. — 1986. — № 6. — С. 58-61.
 15. Миронова Л.И. Зависимость изменения водно-солевого обмена при различных состояниях от химической структуры вновь синтезированных натрийуретических соединений / Л.И. Миронова // VIII Всесоюзн. конф. по физиологии почек и водно-солевого обмена. — Харьков, 1989. — С. 121-122.
 16. Кузьмин О.Б. Влияние дофамина и его комбинации с фуросемидом на транспорт натрия в почке крысы / О.Б. Кузьмин, А.Н. Косарев // Фармакол. и токсикол. — 1988. — № 2. — С. 89-91.
 17. Гинецинский А.Г. Эфферентная иннервация канальцев почки / А.Г. Гинецинский, В.Ф. Васильева // Докл. АН СССР. — 1956. — № 6. — С. 1382-1384.
 18. Di Bona G.F. Renal neural activity in the pathophysiology of congestive heart failure / G.F. Di Bona // Nephrology Forum: Heart Failure. — 1986. — Pt. 2. — P. 3-5.
 19. Kilcoyne M.M. Influence of thoracic caval occlusion on intrarenal blood flow distribution and sodium excretion / M.M. Kilcoyne, P.J. Cannon // Amer. J. Physiol. — 1971. — Vol. 220. — P. 1220-1230.
 20. Белов Ю.В. Динамика кровообращения при временной окклюзии нижней полой вены / Ю.В. Белов // Пат. физиол. — 1983. — № 2. — С. 36-39.
 21. Поздняков О.М. Ультраструктурные изменения стенки задней полой вены крыс при остром нарушении оттока крови / О.М. Поздняков, О.Я. Кауфман // Бюл. эксперим. биол. — 1980. — № 7. — С. 111-114.
 22. Финкинштейн Я.Д. Осморегулирующая система высших животных. — Новосибирск, 1983. — 126 с.
 23. Иванов Ю.И. К фармакологии натрийуретического гормона печеночного происхождения / Ю.И. Иванов, Р.Б. Косуба, В.И. Кучер и др. // Фармакология и научно-технический прогресс: VI Всесоюзный съезд фармакологов: Тез. докл. — Ташкент, 1988. — С. 143-144.
 24. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes. Official Journal of the European Union 20.10.2010. Режим доступу: <http://data.europa.eu/eli/dir/2010/63/oj>
 25. Берхин Е.Б., Иванов Ю.И. Методы экспериментального исследования почек и вод-

- но-солевого обмена. — Барнаул, 1972. — 199 с.
26. Парин В.В., Меерсон Ф.З. Очерки клинической физиологии кровообращения. — М., 1960. — 427 с.
27. Fitzsimons J.T. Drinking and antidiuresis in response to reductions in venous return in the dog: neural and endocrine mechanisms / J.T. Fitzsimons, M.J. Moore-Gillon // *J. Physiol* (London). — 1980. — Vol. 308. — P. 403-406.
28. Кауфман О.Я. Гипертрофия и регенерация гладких мышц. — М.: Наука, 1979. — 184 с.
29. Моргунов Г.А., Стрельцова Г.П., Прохоров М.Ю. Регионарные и общие нарушения кровообращения при портальной гипертензии. — Новосибирск: Наука, Сибирское отделение. — 1987. — 190 с.
30. Wcislo K.M. Acute Budd–Chiari syndrome caused by inferior vena cava compression from a congenital diaphragmatic hernia / K.M. Wcislo, C.E. Hall, N. Abbassi-Ghadi // *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* — 2020. Vol.102. — No 8. — P. e202–e204.
31. Русина А.К. Изменения клеточного состава брыжеечных лимфатических узлов при экстремальном венозном застое / А.К. Русина // *Арх. анат., гистол. и эмбриол.* — 1977. — № 4. — С.65-69.
32. Tanabayeva Sh. Study of Morphological Changes in Rat Liver Caused by Occlusion of Inferior Vena Cava / Sh. Tanabayeva, Y. Almabayev, M. Kamyspaev et al. // *Journal of Clinical and Experimental Hepatology.* — 2022. — Vol. 12. — Issue 6. — P. 1451-1462.
33. Gojkovic S. Su1532 — Complications of Suprahepatic Inferior Caval Vein Obstruction in Rats. Pentadecapeptide Bpc 157 Induces Inferior-Superior Caval Vein Shunt Through Azygos Vein and Counteracts Venous Thrombosis and Arrhythmias / S. Gojkovic, I. Krezic, H. Zizek et al. // *Gastroenterology.* — 2019. — Vol. 156. — No 6. — P. S-563-S-564.
34. Штрыголь С.Ю. Модуляция фармакологических эффектов при различных солевых режимах. — Х.: Авеста-ВЛТ, 2007. — 360 с.
35. Lane J.R. Drinking in sodium-depleted rats with bile duct, vena cava or portal vein obstruction / J.R. Lane, K.K. Purhar, D.A. Fitts // *Physiol. Behav.* — 1997. Vol. 62. — No 5. — P. 1145-1154.
1. Kimura G. Pathogenesis of edema and its classification. *Nihon Rinsho.* 2005. Vol. 63, No 1: 11-16.
2. Menegatti E., Pagani A, Avruscio G. et al. The Effects of Thermal Water Physical Exercise in Patients with Lower Limb Chronic Venous Insufficiency Monitored by Bioimpedance Analysis. *Diagnostics* (Basel). 2020. Vol. 10, No 11: 889.
3. Lent-Schochet D., Jialal I. *Physiology, Edema* URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537065/>
4. Milnes R.F. Constriction of thoracic inferior vena cava in rabbits following two stage portal ligation. *Proc. Soc. Biol. Med.* 1951. Vol. 76: 147-149.
5. Frank C.W., Wang H.H., Lamerant J. et al. An experimental study of the immediate hemodynamic adjustments to acute arteriovenous fistulae of various sizes. *J. Clin. Invest.* 1955. Vol. 34: 722-731.
6. Davis J.O., Ayers C.R., Carpenter C.C.J. Renal origin of an aldosterone-stimulating hormone in dogs with thoracic caval constriction and in sodium-depleted dogs. *J. Clin. Invest.* 1961. Vol. 40: 1466-1474.
7. Cirksena W.G., Dirks G.H., Berliner R.W. Effect of thoracic cava obstruction on response of proximal tubule sodium reabsorption to saline infusion. *J. Clin. Invest.* 1966. Vol.24. Pt.1: 743-753.
8. Schrier R.W., Humphreys M.H., Ufferman R.C. Role of cardiac output and the autonomic nervous system in the antinatriuretic response to acute constriction of the thoracic superior vena cava. *Circ. Res.* 1971. Vol. 29: 490-498.
9. Koch K.M., Frei U., Kunkel B., Meyer-Sabellek W.A. High output cardiac failure in rats. Contribution to nephrology. *Basel*, 1980. Vol. 19: 155-161.
10. Bagrov Ya. Yu. *Vodno-solevoy gomeostaz pri nedostatochnosti krovoobrashcheniya. L.: Nauka*, 1984. — 176 p. [In Russian]
11. Lee R.W., Gay R.G., Neffett C. et al. Atrial natriuretic peptide levels during development of chronic heart failure after myocardial infarction in rats. *Life Sci.* 1987. Vol.40, No 20: 2025-2030.
12. Medvedev O.S. Zakharova N.V. Dlitel'noye vvedeniye perindopriila uluchshayet gemodinamicheskiy status u krysa s serdechnoy nedostatochnost'yu, no ne u kontrol'nykh zhivotnykh. *Eksperim. i klin. farmakol.* 1994. No 6: 26-29. [In Russian]
13. Cantin M., Genest J. The heart and the atrial natriuretic factor. *Endocr. Rev.* 1985. Vol.6. No 2: 107-127

References

14. Lebedev AA, Mironova L.I., Pleshakov M.G., Matveyeva A.K. Farmakologicheskaya aktivnost' furfurilaminovoy soli 4-khlor-N- (2-furilmetil)-5-sul'famoilantranilovoy kisloty Farmakol. i toksikol. 1986. No 6: 58-61. [In Russian]
15. Mironova L.I. Zavisimost' izmeneniya vodno-solevogo obmena pri razlichnykh sostoyaniyakh ot khimicheskoy struktury vnov' sintezirovannykh natriureticheskikh soyedineniy. VIII Vsesoyuzn. konf. po fiziologii pochek i vodno-solevogo obmena. Khar'kov, 1989: 121-122. [In Russian]
16. Kuz'min O.B., Kosarev AN. Vliyaniye dofamina i yego kombinatsii s furosemidom na transport natriya v pochke krysy. Farmakol. i toksikol. 1988. No 2: S. 89-91. [In Russian]
17. Гинецинский Ginetsinskiy AG., Vasil'yeva V.F. Efferentnaya innervatsiya kanal'tsev pochki. Dokl. AN SSSR. 1956. No 6: 1382-1384. [In Russian]
18. Di Bona G.F. Renal neural activity in the pathophysiology of congestive heart failure. Nephrology Forum: Heart Failure. 1986. Pt. 2: 3-5.
19. Kilcoyne M.M., Cannon P.J. Influence of thoracic caval occlusion on intrarenal blood flow distribution and sodium excretion. Amer. J. Physiol. 1971. Vol. 220: 1220-1230.
20. Belov Yu.V. Dinamika krovoobrashcheniya pri vremennoy okklyuzii nizhney poloy veny. Pat. fiziol. 1983. No 2: 36-39. [In Russian]
21. Поздняков О.М. Pozdnyakov O.M., Kaufman O.Ya. Ul'trastrukturnyye izmeneniya stenki zadney poloy veny krysa pri ostrom narushenii ottoka krovi. Byul. eksperim. biol. 1980. No 7: 111-114. [In Russian]
22. Finkinshteyn Ya.D. Osmoreguliruyushchaya sistema vysshikh zhivotnykh. –Novosibirsk, 1983. — 126 p. [In Russian]
23. Иванов Ю.И. Ivanov Yu.I., Kosuba R.B., Kucher V.I. i dr. K farmakologii natriureticheskogo gormona pechenochnogo proiskhozhdeniya Farmakologiya i nauchno-tekhnicheskii progress: VI Vsesoyuznyy s'yezd farmakologov: Tez. dokl. — Tashkent, 1988: 143-144. [In Russian]
24. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes. Official Journal of the European Union 20.10.2010. URL: <http://data.europa.eu/eli/dir/2010/63/oj>
25. Berkhin Ye.B., Ivanov Yu.I. Metody eksperimental'nogo issledovaniya pochek i vodno-solevogo obmena — Barnaul, 1972. — 199 p. [In Russian]
26. Parin V.V., Meyerson F.Z. Ocherki klinicheskoy fiziologii krovoobrashcheniya — M., 1960. — 427 p. [In Russian]
27. Fitzsimons J.T. Moore-Gillon M.J. Drinking and antidiuresis in response to reductions in venous return in the dog: neural and endocrine mechanisms. J. Physiol (London). 1980. Vol. 308: 403-406.
28. Kaufman O.Ya. Gipertrofiya i regeneratsiya gladkikh myshts. — M.: Nauka, 1979. — 184 p. [In Russian]
29. Morgunov G.A., Strel'tsova G.P., Prokhorov M.YU. Regionarnyye i obshchiye narusheniya krovoobrashcheniya pri portal'noy gipertenzii. — Novosibirsk: Nauka, Sibirskoye otdeleniye. — 1987. — 190 p. [In Russian]
30. Wcislo K.M., Hall C.E., Abbassi-Ghadi N. Acute Budd–Chiari syndrome caused by inferior vena cava compression from a congenital diaphragmatic hernia Ann. R. Coll. Surg. Engl. 2020. Vol. 102. No 8: e202–e204.
31. Rusina AK. Izmeneniya kletochnogo sostava bryzheychnykh limfaticheskikh uzlov pri ekstremal'nom venoznom zastoye. Arkh. anat., gistol. i embriol. 1977. No 4: 65-69. [In Russian]
32. Tanabayeva Sh., Almabayev Y., Kamyspaev M. et al. Study of Morphological Changes in Rat Liver Caused by Occlusion of Inferior Vena Cava Journal of Clinical and Experimental Hepatology. 2022. Vol. 12. Issue 6: 1451-1462.
33. Gojkovic S., Krezic I., Zizek H. et al. Su1532 — Complications of Suprahepatic Inferior Caval Vein Obstruction in Rats. Pentadecapeptide Bpc 157 Induces Inferior-Superior Caval Vein Shunt Through Azygos Vein and Counteracts Venous Thrombosis and Arrhythmias. Gastroenterology. 2019. Vol. 156. No 6: S-563-S-564.
34. Shtrygol' S.Yu. Modulyatsiya farmakologicheskikh effektov pri razlichnykh solevykh rezhimakh. — Kh.: Avista-VLT, 2007. — 360 p. [In Russian]
35. Lane J.R., Purhar K.K., Fitts D.A. Drinking in sodium-depleted rats with bile duct, vena cava or portal vein obstruction. Physiol. Behav. 1997. Vol. 62. No 5: 1145-1154.

*Вперше надійшла до редакції 26.12.2022 р.
Рекомендована до друку на засіданні
редакційної колегії після рецензування*

УДК 616.24+616.092.9+616.379-008.64
DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.7617874>

ОКИСНА МОДИФІКАЦІЯ БІЛКІВ У СИРОВАТЦІ КРОВІ ЩУРІВ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

Заяць Л.М., Федорченко Ю.В.

*Івано-Франківський національний медичний університет,
patfisiology@ifnmu.edu.ua*

ОКИСЛИТЕЛЬНАЯ МОДИФИКАЦИЯ БЕЛКОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ КРЫС В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА

Заяц Л.М., Федорченко Ю.В.

*Івано-Франковський національний медичинський університет,
patfisiology@ifnmu.edu.ua*

OXIDATIVE MODIFICATION OF PROTEINS IN BLOOD SERUM OF RATS IN EXPERIMENTAL DIABETES MELLITUS

Zaiats L.M., Fedorchenko Yu.V.

Ivano-Frankivsk National Medical University, patfisiology@ifnmu.edu.ua

Summary/Резюме

Nowadays, diabetes mellitus is regarded as a global medical and social problem and occupies one of the main places in the structure of endocrine pathology.

Aim. To study the dynamics of indicators of oxidative modification of proteins in experimental diabetes mellitus.

The experiments were performed on 88 white male Wistar rats weighing 170-210 g. Animals were divided into three groups: 1 - intact; 2 - control; 3 - experimental with a model of diabetes mellitus, which was reproduced by intraperitoneal injection of streptozotocin by "Sigma" company (USA), diluted in 0.1 M citrate buffer with a pH of 4.5, at a rate of 60 mg/kg body weight. The control group of animals received an intraperitoneal injection with an equivalent dose of 0.1 M citrate buffer solution with a pH of 4.5.

All studies were performed under thiopental-sodium anesthesia at a rate of 60 mg/kg body weight. To determine OMP indicators blood sampling was carried out 14, 28, 42 and 70 days after the streptozotocin injection. The optical density of dinitrophenylhydrazones was recorded on a spectrophotometer at wavelengths of 370 nm (ketone products of a neutral character) and at 430 nm (aldehyde products of a basic character). The STATISTICA 10 program was used for statistical processing of the obtained results.

Biochemical studies of blood serum showed an increase in the content of neutral and basic aldehyde- and ketone-dinitrophenylhydrazines in the blood serum in animals with streptozotocin-induced diabetes in comparison with the similar indicators of the control group of animals at all stages of the experiment: after 14 days by 19,3% - OMP₃₇₀, by 66,9% - OMP₄₃₀, after 28 days by 48,0% - OMP₃₇₀, by 92,4% - OMP₄₃₀, after 42 days by 117,3% - OMP₃₇₀, by 127,9% - OMP₄₃₀, and after 70 days by 124,4% - OMP₃₇₀, by

168,7% - OMP₄₃₀.

Experimental diabetes mellitus is accompanied by the intensification of the processes of oxidative modification of proteins during the entire period of the study, which is indicated by a significant increase in the content of neutral and basic aliphatic aldehyde- and ketonedinitrophenylhydrazines in the blood serum. The most pronounced changes in the indicators of oxidative modification of proteins are noted on the 70th day of the experiment.

Key words: *experimental diabetes mellitus, oxidative modification of proteins.*

На сьогодні цукровий діабет належить до глобальних медико-соціальних проблем і посідає одне з головних місць у структурі ендокринної патології.

Мета. Вивчення динаміки показників окисної модифікації білків при експериментальному цукровому діабеті.

Експерименти виконані на 88-и білих щурах-самцях лінії Вістар масою 170-210 г. Тварини були розділені на три групи: 1 – інтактна, 2 – контрольна, 3 – експериментальна з моделлю цукрового діабету, який відтворювали шляхом внутрішньоочеревинного введення стрептозотоцину фірми «Sigma» (США), розведеного в 0,1 М цитратному буфері з рН 4,5, з розрахунку 60 мг/кг маси тіла. Контрольній групі тварин внутрішньоочеревинно вводили еквівалентну дозу 0,1 М цитратного буферного розчину з рН 4,5. Усі дослідження здійснювались під тіопентал-натрієвим знеболенням із розрахунку 60 мг/кг ваги. Забір крові для визначення показників OMB проводили через 14, 28, 42 і 70 діб після ін'єкції стрептозотоцину. Оптичну щільність динітрофенілгідрозонів реєстрували на спектрофотометрі при довжинах хвиль 370 нм (кетонні продукти нейтрального характеру) та при 430 нм (альдегідні продукти основного характеру). При проведенні статистичної обробки отриманих результатів була використана програма STATISTICA 10.

Проведені біохімічні дослідження сироватки крові показали, що у тварин із стрептозотозин-індукованим діабетом спостерігається підвищення вмісту в сироватці крові альдегідо- і кетондинітрофенілгідрозонів нейтрального та основного характеру у порівнянні з аналогічними показниками контрольної групи тварин на всіх етапах експерименту: через 14 діб на 19,3% - OMB₃₇₀, 66,9% - OMB₄₃₀, через 28 діб на 48,0% - OMB₃₇₀, на 92,4% - OMB₄₃₀, через 42 доби на 117,3% - OMB₃₇₀, 127,9% - OMB₄₃₀, і через 70 діб на 124,4% - OMB₃₇₀, на 168,7% - OMB₄₃₀.

Експериментальний цукровий діабет протягом усього періоду дослідження супроводжується інтенсифікацією процесів окисної модифікації білків, на що вказує достовірне підвищення вмісту в сироватці крові аліфатичних альдегідо- і кетондинітрофенілгідрозонів нейтрального та основного характеру. Найбільше виражені зміни показників окисної модифікації білків відмічаються на 70-у добу експерименту.

Ключові слова: *експериментальний цукровий діабет, окисна модифікація білків.*

Сахарный диабет относится к глобальным медико-социальным проблемам и занимает одно из главных мест в структуре эндокринной патологии.

Цель. Изучение динамики показателей окислительной модификации белков при экспериментальном сахарном диабете.

Эксперименты выполнены на 88 белых крысах-самцах линии Вистар массой 170-210 г. Животные были разделены на три группы: 1 – интактная, 2 – контрольная,

3 – експериментальна с моделью сахарного діабета, который воспроизводили путем внутривентриального введения стрептозотоцина. (США), разведенного в 0,1 М цитратном буфере с рН 4,5, из расчета 60 мг/кг массы тела. Контрольной группе животных внутривентриально вводили эквивалентную дозу 0,1 М буферного цитратного раствора с рН 4,5. Все исследования проводились под тиопентал-натриевым обезболиванием из расчета 60 мг/кг. Забор крови для определения показателей ОМБ проводился через 14, 28, 42 и 70 суток после инъекции стрептозотоцина. Оптическую плотность динитрофенилгидразонов регистрировали на спектрофотометре при длинах волн 370 нм (кетонные продукты нейтрального характера) и 430 нм (альдегидные продукты основного характера). При проведении статистической обработки полученных результатов использовалась программа STATISTICA 10.

Проведенные биохимические исследования сыворотки крови показали, что у животных со стрептозотоцин-индуцированным диабетом наблюдается повышение содержания в сыворотке крови альдегидо- и кетондинитрофенилгидразонов нейтрального и основного характера по сравнению с аналогичными показателями контрольной группы животных на всех этапах эксперимента: через 14 - ОМБ370, 66,9% - ОМБ430, через 28 суток на 48,0% - ОМБ370, на 92,4% - ОМБ430, через 42 суток на 117,3% - ОМБ370, 127,9% - ОМБ430, и через 72 суток на 124,4% - ОМБ370, на 168,7% - ОМБ430.

Экспериментальный сахарный диабет на протяжении всего периода исследования сопровождается интенсификацией процессов окислительной модификации белков, что указывает достоверное повышение содержания в сыворотке крови алифатических альдегидо- и кетондинитрофенилгидразонов нейтрального и основного характера. Наиболее выраженные изменения показателей окислительной модификации белков отмечаются на 70-е сутки эксперимента.

Ключевые слова: экспериментальный сахарный диабет, окислительная модификация белков.

Вступ

На сьогодні цукровий діабет (ЦД) належить до глобальних медико-соціальних проблем і посідає одне з головних місць у структурі ендокринної патології [1, 2, 9, 13].

Гостроту проблеми визначає не лише прогресуюче зростання кількості хворих на ЦД, але й надзвичайно високий розвиток ускладнень, які призводять до втрати працездатності, інвалідизації та передчасної смерті цієї категорії хворих [4, 10, 12, 15]. Як свідчать клінічні та експериментальні дослідження ЦД відноситься до групи метаболічних захворювань, що характеризуються порушенням усіх видів обміну речовин, відповідно антиоксидантний захист не може справитись зі значним навантаженням [3, 16]. У зв'язку з цим є доцільним вив-

чення однієї з патогенетичних ланок ЦД, а саме окисної модифікації білків (ОМБ). Результатом ОМБ є зміна структури та фізико-хімічних властивостей білків. На сьогодні опубліковано багато наукових праць стосовно ролі ОМБ клітинних мембран при різних патологічних станах [6, 7, 8, 11]. Проте недостатньо вивченим залишається роль ОМБ при ЦД.

Мета роботи полягала у вивченні динаміки показників окисної модифікації білків при експериментальному цукровому діабеті.

Матеріал і методи дослідження

Експерименти виконані на 88-и білих щурах-самцях лінії Вістар масою 170-210 г, яких утримували на стандартному харчовому раціоні з вільним доступом до води. Тварини були розділені на

три групи: 1 – інтактна (n=10); 2 – контрольна (n=40); 3 – експериментальна (n=38) з моделлю цукрового діабету, який відтворювали шляхом внутрішньоочередового введення стрептозотоцину фірми «Sigma» (США), розведеного в 0,1 М цитратному буфері з рН 4,5, з розрахунку 60 мг/кг маси тіла. Контрольній групі тварин внутрішньоочередово вводили еквівалентну дозу 0,1 М цитратного буферного розчину з рН 4,5.

Утримання тварин та дослідження проводилися відповідно до положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986), Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (2006), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» ухвалених П'ятим національним конгресом з біоетики (Київ, 2013).

Усі дослідження здійснювались під тіопентал-натрієвим знеболенням із розрахунку 60 мг/кг ваги. Забір крові для біохімічного дослідження проводили через 14, 28, 42 і 70 діб після ін'єкції стрептозотоцину. Визначення ОМБ сироватки крові проводили за методом О.Є. Дубініної [5]. Оптичну щільність динітрофенілгідразонів реєстрували на спектрофотометрі при довжинах хвиль 370 нм (кетонні продукти нейтрального характеру) та при 430 нм (альдегідні продукти основного характеру).

При проведенні статистичної обробки отриманих результатів була використана програма STATISTICA 10. З допомогою можливостей описової статистики усі отримані в дослідженні кількісні дані спочатку перевірили на тип їх розподілу за тестом Шапіро-Уїлка. Оскільки абсолютна більшість цих даних відповідала нормальному закону

Гауса, для описання центральної тенденції обрано середнє арифметичне \pm стандартна похибка ($M \pm m$), а для оцінки достовірності відмінностей отриманих результатів у групах порівняння (дослідна і контрольна) та перевірки нульової гіпотези - параметричний t-тест (критерій Стюдента). Для оцінки достовірності змін даних у динаміці (14, 28, 42, 70 діб) всередині кожної з груп порівняння застосували непараметричний метод для трьох і більше груп порівняння - дисперсійний аналіз Фрідмана та коефіцієнт конкордантності Кендала (Friedman ANOVA and Kenall Coef. of Concordance).

Результати та обговорення

Проведені нами дослідження показали, що у тварин із стрептозотиніндукованим діабетом спостерігається підвищення вмісту у сироватці крові альдегідо- і кетондинітрофенілгідразонів нейтрального та основного характеру у порівнянні з аналогічними показниками контрольної групи тварин на всіх етапах експерименту (табл. 1, рис. 1; табл. 2, рис. 2).

Зокрема було встановлено, що через 14 діб після початку експерименту, вміст у сироватці крові кетопохідних нейтрального характеру перевищував показники контрольної групи тварин на 19,3% ($p < 0,001$). Рівень у сироватці крові альдегідопхідних основного характеру зростав на 66,9% відносно показників контрольної групи тварин. Через 28 діб експерименту концентрація у сироватці крові кетопохідних нейтрального характеру збільшувалася стосовно контролю на 48,0% ($p < 0,001$). Вміст у сироватці

Таблиця 1

Концентрація кетопохідних нейтрального характеру (ОМБ_{370нм}, ум.од.) у сироватці крові білих щурів при експериментальному цукровому діабеті

Група	14 діб		28 діб		42 доби		70 діб		p ₂
	M	$\pm m$	M	$\pm m$	M	$\pm m$	M	$\pm m$	
Дослід	1,210*	0,002	1,510*	0,002	2,210*	0,001	2,287*	0,002	<0,001
Контроль	1,020	0,001	1,020	0,001	1,017	0,001	1,019	0,001	>0,05
p ₁	<0,001		<0,001		<0,001		<0,001		
Інтактні	1,014 \pm 0,001								

Примітка: 1. p₁ – достовірність різниці даних дослідної і контрольної груп.
 2. p₂ – достовірність даних всередині групи в динаміці
 3. * – достовірність різниці даних у порівнянні з інтактною групою

крові $ОМБ_{430}$ основного характеру зростав на 92,4% відносно показників контрольної групи тварин. Зі збільшенням терміну дослідження (42 доби) рівень $ОМБ_{370}$ перевищував аналогічні показники контрольної групи тварин на 117,3% ($p < 0,001$).

На даний період дослідження концентрація $ОМБ_{430}$ у сироватці крові збільшувалася на 127,9% ($p < 0,001$). Максимальне підвищення у сироватці крові альдегідо- та кетопохідних як нейтрального, так і основного характеру відмічається на 70-у добу дослідження. При цьому, вміст у сироватці крові $ОМБ_{370}$ зростав на 124,4% ($p < 0,001$). Також збільшувалася концентрація у сироватці крові $ОМБ_{430}$ на 168,7% ($p < 0,001$).

Отримані нами дані динаміки вмісту у сироватці крові альдегідо- та кетопохідних білків нейтрального та основного характеру свідчать про їх однонаправлені зміни. Згідно наших результатів дослідження, концентрація окисномодифікованих білків (як нейтрального - $ОМБ_{370}$, так і основного характеру - $ОМБ_{430}$) у тварин із змодельованим ЦД значно зростала відповідно до збільшення термінів спостереження порівняно з показниками контрольної групи тварин. Аналогічне

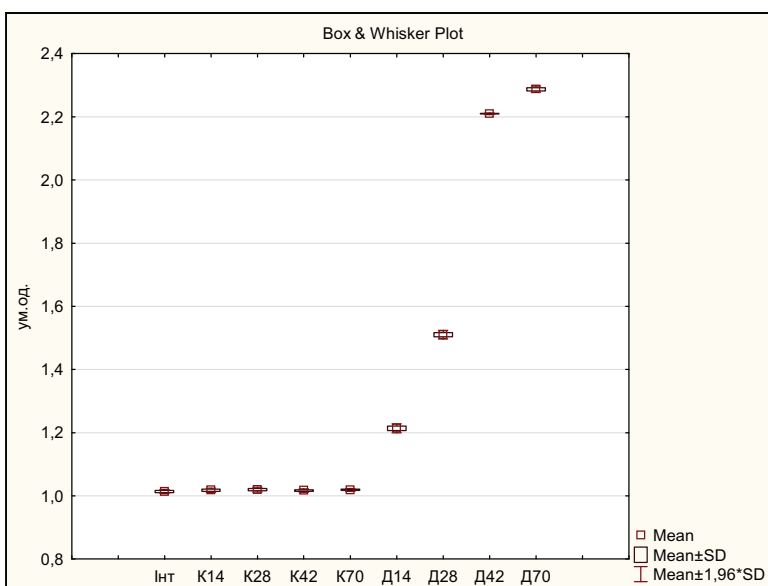


Рис. 1. Динаміка вмісту кетопохідних нейтрального характеру ($ОМБ_{370}$ nm, ум.од.) у сироватці крові білих щурів при експериментальному цукровому діабеті

Примітка: групи тварин: Інт – інтактна; К – контрольна; Д – дослідна. 14, 28, 42, 70 – доби дослідження

підвищення концентрації $ОМБ$ у сироватці крові відмічають і ряд інших дослідників при різних патологічних станах [3, 6]. $ОМБ$ є одним із ранніх індикаторів ушкодження клітин. У результаті $ОМБ$ змінюються структури, фізико-хімічні та біологічні властивості білкової молекули. Інтенсивність $ОМБ$ визначається особливостями амінокислотного складу білків. Накопичення модифікованих білків порушує нормальне функціонування клітини та сприяє розвитку різних патологічних станів в організмі в цілому [14]. Разом з тим, необхідно відмітити, що інтенсифікація $ОМБ$ була більш виражена за показниками основного ніж нейтрального характеру, що узгоджується з результатами досліджень інших науковців [3, 6, 7, 11].

Таблиця 2

Концентрація альдегідопихідних основного характеру ($ОМБ_{430}$ nm, ум.од.) у сироватці крові білих щурів при експериментальному цукровому діабеті

Група	14 діб		28 діб		42 доби		70 діб		p_2
	M	$\pm m$	M	$\pm m$	M	$\pm m$	M	$\pm m$	
Дослід	0,599*	0,003	0,687*	0,002	0,825*	0,002	0,970*	0,002	<0,001
Контроль	0,359	0,002	0,357	0,001	0,362	0,002	0,361	0,001	>0,05
p_1	<0,001		<0,001		<0,001		<0,001		
Інтактні	0,380 \pm 0,004								

Примітка: 1. p_1 – достовірність різниці даних дослідної і контрольної груп.
 2. p_2 – достовірність даних всередині групи в динаміці
 3. * – достовірність різниці даних у порівнянні з інтактною групою

Висновки

1. Експериментальний цукровий діабет протягом усього періоду дослідження супроводжується інтенсифікацією процесів окисної модифікації білків на що вка-

зує достовірне підвищення вмісту в сироватці крові аліфатичних альдегідо- і кетондинітрофенілгідрозонів нейтрального та основного характеру.

2. Найбільш виражені зміни показників окисної модифікації білків відмічаються на 70-у добу експерименту.

Література

1. Бухтіярова ІП, Щокіна КГ, Дроговоз СМ, Іщенко ОМ. Антиоксидантна дія ралейкіну на моделі діабету стрептозотоцинового діабету в щурів. Фармокологія та лікарська токсикологія. 2015; 6(46): 47-52.
2. Глоба ЄВ, Зелінська НБ, Шевченко Ю. Моногенний діабет в Україні: гени, фенотип, лікування. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2017; 3(59):41-49. doi: [https://doi.org/10.24026/1818-1384.3\(59\).2017.110893](https://doi.org/10.24026/1818-1384.3(59).2017.110893).
3. Дзюбановський ІЯ, Вервега БМ, Підручна СР, Мельник НА, Гудима АА. Динаміка показників окиснювальної модифікації білків за умов експериментального перитоніту на тлі цукрового діабету. Медична та клінічна хімія. 2019; 21(2):49-54. doi:10.11603/mcch.2410-681X.2019.v.i2.10293.
4. Добреля НВ, Хромов ОС. Цукровий діабет та мале коло кровообігу (частина 1). Фізіол. журн. 2019; 65(2):97-107.
5. Дубинина ЕЕ, Бурмистров СО, Ходов ДА, Поротов ІГ. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека, метод ее определения. Вопросы медицинской химии. 1995;41(107):24-26.
6. Кузьмак ІП, Дмухальська ЄБ, Підручна СР, Ярошенко ТЯ, Криницька ІЯ, Куліцька МІ. Окиснювальна модифікація білків у щурів різного віку за умов гострого отруєння токсинами блідої поганки. Медична та клінічна хімія. 2017; 19(1):114-117. doi:10.11603/mcch.2410-681X.2017.v0.i1.7680.
7. Ліснянська НВ. Роль оксидативного стресу в патогенезі хронічного ентероколіту на фоні експериментального стрептозотоцинового діабету. Медична та клінічна хімія. 2017; 19(1): 53-59. doi:10.11603/mcch.2410-681X.2017.v0.i1.7414.
8. Маньковський ДС. Окисна деструкція білків при гіпоксично-ішемічних ураженнях головного мозку на етапах кардіохірургічних втручань з використанням штучного кровообігу. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2021;3:115-119. doi: 10.11603/1811-2471.2021.v.i3.12524.
9. Садогурська КВ, Косуба РБ, Яремій ІМ, Зеленик ВГ. Вивчення гіпоглікемічної активності нанохрому цитрату в тварин з експериментальним цукровим діабетом 2 типу. Фармокологія та лікарська токсикологія. 2017; 4-5(55): 82-88.
10. Ситник ІМ, Хайтович МВ. Застосування антиоксидантів за цукрового діабету I типу. Фармокологія та лікарська токсикологія. 2015; 6(46): 3-11.
11. Черкасова ВВ. Роль окисної модифікації білків при експериментальному гострому панкреатиті та за умов корекції дексаметазоном. Буковинський медичний вісник. 2017; 21(2):110-114. doi:10.24061/2413-0737/XXI.2.82.2.2017.70
12. Щеголь ІМ. Цукровий діабет. Медсестринство. 2019; 1:52-54. doi:10.11603/2411-1597.2019.1.9989.
13. Akasaka H, Ohnishi H, Narita Y, Kameda M, Miki T, Takahashi H, et al. The Serum Level of KL-6 Is Associated with the Risk of Insulin Resistance and New-onset Diabetes Mellitus:

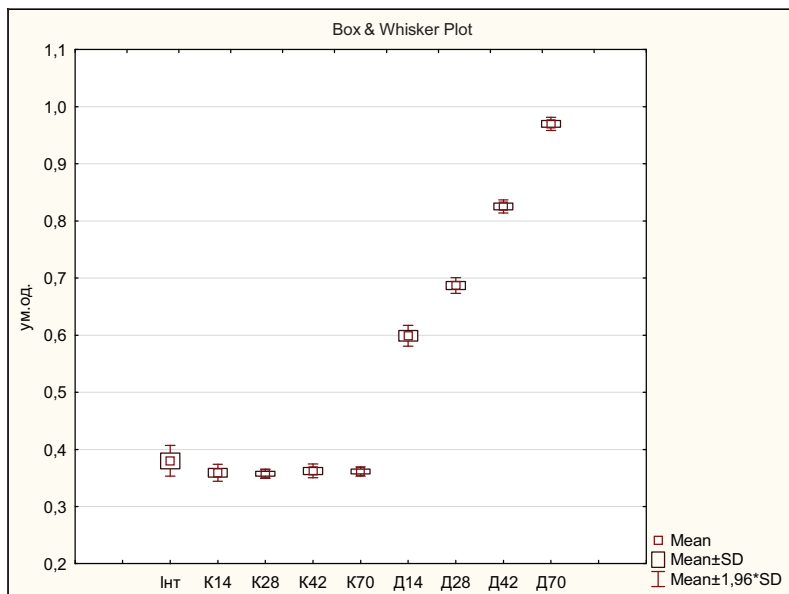


Рис. 2. Динаміка вмісту альдегідопохідних основного характеру (ОМБ_{430нм}, ум.од.) у сироватці крові білих щурів при експериментальному цукровому діабеті

The Tanno-Sobetsu Study. Intern Med. 2017; 56: 3009-3018. doi: 10.2169/internalmedicine.8716-16

14. Breusing N, Grune T. Biomarkers of protein oxidation from a chemical, biological and medical point of view. Experimental Gerontology. 2010;45(10): 733-737. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>
15. Rajasurya V, Gunasekaran K, Surani S. Interstitial lung disease and diabetes. World Journal of Diabetes. 2020; 11(8):351-357. doi: 10.4239/wjd.v11.i8.351.
16. Scharbarg E, Daenens M, Lemaitre F. Astrocyte-derived adenosine is central to the hypnogenic effect of glucose. Scientific Reports. 2016; 6: 191-207. doi: 10.1038/srep19107.

References

1. Buhtiyarova IP, Shchokina KG, Drogovoz SM, Ischenko AM. Antioxidant action of raleukin on the model of streptozotocine diabetes in rats [in Ukrainian]. Pharmacology and Drug Toxicology. 2015; 6(46): 47-52.
2. Globa EV, Zelinska NB, Shevchenko IYu. MODY in Ukraine: genes, clinical phenotypes and treatment [in Ukrainian]. Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery. 2017; 3(59):41-49. doi: [https://doi.org/10.24026/1818-1384.3\(59\).2017.110893](https://doi.org/10.24026/1818-1384.3(59).2017.110893).
3. Dzyubanovsky Ya, Verveha BM, Pidruchna SR, Melnyk NA, Hudyma AA. Dynamics of indicators of oxidative modification of proteins under the experimental peritonitis against diabetes mellitus [in Ukrainian]. Medical and Clinical Chemistry. 2019; 21(2):49-54. doi:10.11603/mcch.2410-681X.2019.v.i2.10293.
4. Dobrelia NV, Khromov AS. Diabetes mellitus and pulmonary circulation (part 1) [in Ukrainian]. Fiziologichnyi Zhurnal. 2019; 65(2):97-107.
5. Dubinina EE, Burmistrov SO, Khodov DA, Porotov IG. Oxidative modification of human serum proteins. A method of determining it [in Russian]. Vopr Med Khim. 1995;41(107):24-26.
6. Kuzmak IP, Dmukhalska YB, Pydruchna SR, Yaroshenko TY, Krynytska IY, Kulitska MI. Protein oxidative modification in white rats of different ages under acute poisoning by amanita phalloides toxins [in Ukrainian]. Medical and Clinical Chemistry. 2017; 19(1):114-117. doi: 10.11603/mcch.2410-681X.2017.v0.i1.7680.
7. Lisnianska NV. Role of oxidative stress in pathogenesis of chronic enterocolitis on the background of streptozotocin-induced diabetes [in Ukrainian]. Medical and Clinical Chemistry. 2017; 19(1): 53-59. doi:10.11603/mcch.2410-681X.2017.v0.i1.7414.
8. Mankovsky DS. Oxidative destruction of proteins in hypoxic-ischemic brain losses at the stages of cardiosurgical interventions with the use of artificial blood circulation [in Ukrainian]. Achievements of Clinical and Experimental Medicine. 2021;3:115-119. doi: 10.11603/1811-2471.2021.v.i3.12524.
9. Sadohurska KV, Kosuba RB, Yaremiy IM, Zeleniuk VG. Study of hypoglycemic activity of nanochromium citrate in animals with experimental type 2 diabetes mellitus [in Ukrainian]. Pharmacology and Drug Toxicology. 2017; 4-5(55): 82-88.
10. Sytnik IM, Khaitovych MV. The use of antioxidants in type I diabetes mellitus [in Ukrainian]. Pharmacology and Drug Toxicology. 2015; 6(46): 3-11.
11. Cherkasova VV. Role of oxidative modification of proteins in experimental acute pancreatitis with dexamethasone correction [in Ukrainian]. Bukovinian Medical Herald. 2017; 21(2):110-114. doi:10.24061/2413-0737/XXI.2.82.2.2017.70
12. Shchegol IM.. Diabetes mellitus [in Ukrainian]. Nursing. 2019; 1:52-54. doi:10.11603/2411-1597.2019.1.9989.
13. Akasaka H, Ohnishi H, Narita Y, Kameda M, Miki T, Takahashi H, et al. The Serum Level of KL-6 Is Associated with the Risk of Insulin Resistance and New-onset Diabetes Mellitus: The Tanno-Sobetsu Study. Intern Med. 2017; 56: 3009-3018. doi: 10.2169/internalmedicine.8716-16
14. Breusing N, Grune T. Biomarkers of protein oxidation from a chemical, biological and medical point of view. Experimental Gerontology. 2010;45(10): 733-737. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>
15. Rajasurya V, Gunasekaran K, Surani S. Interstitial lung disease and diabetes. World Journal of Diabetes. 2020; 11(8):351-357. doi: 10.4239/wjd.v11.i8.351.
16. Scharbarg E, Daenens M, Lemaitre F. Astrocyte-derived adenosine is central to the hypnogenic effect of glucose. Scientific Reports. 2016; 6: 191-207. doi: 10.1038/srep19107.

*Вперше надійшла до редакції 27.12.2022 р.
Рекомендована до друку на засіданні
редакційної колегії після рецензування*

УДК 616-002-02-092.9: 664.022.33: 615.37
DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.7617884>

ОСОБЛИВОСТІ КЛІТИННО-ТКАНИННОЇ ДИНАМІКИ ВОГНИЩА ВТОРИННО ХРОНІЧНОГО КАРАГІНАНОВОГО ЗАПАЛЕННЯ НА ТЛІ ЗАСТОСУВАННЯ ГЛЮКОЗАМІНІЛМУРАМІЛДИПЕПТИДУ

Шевченко¹ О.М., Бібіченко¹ В.О., Шевченко² О.О.

¹Харківський національний медичний університет

²Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна

ОСОБЕННОСТИ КЛЕТочно-ТКАНЕВОЙ ДИНАМИКИ ОЧАГА ВТОРИЧНОГО ХРОНИЧЕСКОГО КАРАГИНАНОВОГО ВОСПАЛЕНИЯ НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ ГЛЮКОЗАМИНИЛМУРАМИЛДИПЕПТИДА

Шевченко¹ А. М., Бибиченко¹ В.А., Шевченко² А. А.

¹Харьковский национальный медицинский университет

²Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина

PECULIARITIES OF CELL-TISSUE DYNAMICS OF THE FOCUS OF SECONDARY CHRONIC CARRAGEENAN INFLAMMATION DURING TREATMENT WITH GLYUKOZAMINILMURAMILDIPEPTID

Shevchenko¹ O.M. , Bibichenko¹ V. O. , Shevchenko² O.O.

¹Kharkov national medical university

²V. N. Karazin Kharkiv National University

197

Summary/Резюме

The experiment has shown that in inflammation after administration of glucosaminylmuramyl dipeptide, alternative and exudative reactions prevail in the early stages, which are subsequently replaced by proliferation of cell-tissue elements with the formation of granulomas. The formation of granulomas begins on the 5th day of the experiment. The peculiarity of the cell-tissue dynamics of the inflammation focus during treatment with glyukozaminilmuramildipeptid is a greater number of lympho-macrophage elements, as well as fibroblastic cells and more pronounced collagen formation compared to the usual course of inflammation, which indicates the effectiveness of its use for the prevention of chronic inflammation.

Key words: *secondary chronic carrageenan inflammation, cell-tissue dynamics of inflammation focus, glyukozaminilmuramildipeptid.*

В експерименте показано, что при воспалении на фоне введения глюкозаминилмурамилдипептида в ранние сроки преобладают альтеративные и экссудативные реакции, которые в дальнейшем сменяются пролиферацией клеточно-тканевых элементов с формированием гранул. Начало формирования гранул происходит на 5-е сутки эксперимента. Особенностью клеточно-тканевой динамики очага воспаления на фоне введения глюкозаминилмурамилдипептида является

большее количество лимфо-макрофагальных элементов, а также клеток фибробластического ряда и более выраженное коллагенообразование по сравнению с обычным течением воспаления, что свидетельствует об эффективности его использования для профилактики.

Ключевые слова: вторичное хроническое карагинановое воспаление, клеточно-тканевая динамика очага воспаления, глюкозаминилмурамилдипептид.

В експерименті показано, що при запаленні на тлі введення глюкозамінілмураміддипептиду переважають у ранні терміни альтеративні й ексудативні реакції, які в подальшому змінюються проліферацією клітинно-тканинних елементів з формуванням гранулем. Початок формування гранулем відбувається на 5-ту добу експерименту. Особливістю клітинно-тканинної динаміки вогнища запалення на тлі введення глюкозамінілмураміддипептида є більша кількість лімфо-макрофагальних елементів, а також клітин фібробластичного ряду і більш виражене колагеноутворення в порівнянні зі звичайним перебігом запалення, що свідчить про ефективність його використання для профілактики хронічного запалення.

Ключові слова: вторинно хронічне карагінанове запалення, клітинно-тканинна динаміка вогнища запалення, глюкозамінілмураміддипептид.

Вступ

Запалення є реакцією імунної системи на шкідливі подразники, такі як патогени, пошкоджені клітини, токсичні сполуки або опромінення [1], і діє шляхом усунення шкідливих подразників та ініціювання процесу загоєння [2]. Таким чином, запалення є захисним механізмом, який є життєво важливим для здоров'я [3]. Зазвичай під час гострої запальної реакції клітинні та молекулярні реакції та взаємодії ефективно мінімізують травму або інфекцію. Цей процес мінімізації сприяє відновленню гомеостазу тканин і завершенню гострого запалення. Однак неконтрольоване гостре запалення може стати хронічним, сприяючи розвитку різноманітних хронічних запальних захворювань [4]. На тканинному рівні запалення характеризується почервонінням, набряком, підвищенням температури, болем і втратою функції тканин, які є результатом місцевої імунної, судинної та запальної реакції клітин на інфекцію або травму [5]. Важливими мікроциркуляторними явищами, що відбуваються під час запального процесу, є зміни проникності судин, рекрутування та накопичення лейкоцитів і вив-

ільнення медіаторів запалення [2, 6]. У відповідь на пошкодження тканин організм запускає медіаторний каскад, який стимулює реакції, спрямовані на загоєння уражених тканин. Ці сигнали активують хемотаксис лейкоцитів із загального кровообігу до місць пошкодження. Ці активовані лейкоцити виробляють цитокіни, які індукують запальні реакції [7].

Запалення характеризується активацією імунних та неімунних клітин, які захищають організм від бактерій, вірусів, токсинів та інфекцій, усуваючи патогенні мікроорганізми та сприяючи відновленню та репарації тканин. Залежно від ступеня і масштабу запальної реакції, в тому числі від того, чи є вона системною або місцевою, можуть відбуватися метаболічні та нейроендокринні зміни, спрямовані на збереження метаболічної енергії та виділення більшої кількості поживних речовин для активованої імунної системи [8].

Незважаючи на велику кількість досліджень, присвячених вивченню хронічних запальних захворювань, загальна патологія, лікування, профілактика хронічного запалення вивчені недо-

статньо [9].

У зв'язку з цим представляє інтерес вивчення клітинно-тканинної динаміки вогнища вторинно хронічного запалення на тлі імуномодуляторів.

Метою дослідження є з'ясування особливостей клітинно-тканинної динаміки вогнища вторинно хронічного карагінанового запалення на тлі застосування глюкозамінілмураміддипептиду.

Матеріал і методи

Досліди проведено на 132 щурах-самцях лінії Вістар масою тіла 180-200 г. Вторинно хронічне карагінанове запалення викликали внутрішньом'язовим введенням у ділянку стегна 10 мг л-карагінену (Sigma, США) в 1 мл ізотонічного розчину хлориду натрію [10, 11].

Глюкозамінілмураміддипептид вводили під шкіру спини щурам у дозі 0,1 мг у 0,5 мл ізотонічного розчину натрію хлориду щоденно протягом усього експерименту. Дозу для щурів визначали за константою біологічної активності за формулою Риболовлева.

Контролем для природного перебігу запалення були інтактні щури, для запалення на тлі застосування глюкозамінілмураміддипептиду — щури, яким вводили препарат без наступного викликання запалення.

Тварин забивали декапітацією під наркозом на 6-ту годину, 1-шу, 2-гу, 3-тю, 5-ту, 7-му, 10-ту, 14-ту, 21-шу і 28-му добу запалення.

Для морфологічного дослідження вогнища запалення вирізали шматочки м'яких тканин, які фіксували в 10 % розчині забуферованого (нейтрального) формаліну. З приготованих блоків робили серійні зрізи товщиною $4-5 \times 10^{-6}$ м. У всіх випадках використовували традиційне гістологічне забарвлення гематоксиліном і еози-

ном, а також забарвлення пікрофуксином за ван Гізоном.

Мікропрепарати вивчали за допомогою мікроскопа "Olympus BX-41".

Результати досліджень та їх обговорення

Під час мікроскопічного дослідження зразків м'язової тканини стегна щурів груп контролю було виявлено дистрофічні зміни м'язових волокон, дифузний помірно виражений набряк інтерстицію й прошарків пухкої волокнистої сполучної тканини зі слабко вираженою поліморфноклітинною інфільтрацією лімфоцитами, моноцитами, макрофагами, плазмоцитами, поліморфноядерними лейкоцитами зі значною кількістю серед них еозинофілів (рис. 1).

При забарвленні пікрофуксином за ван Гізоном колагенові волокна виявляються в зонах пухковолонистості і неформленої сполучної тканини.

На 6-ту годину як за звичайного перебігу запалення, так і на тлі введення глюкозамінілмураміддипептиду в м'язовій тканині виявляється виражена запальна інфільтрація, представлена переважно нейтрофільними, а також еозинофільними лейкоцитами, і наявністю

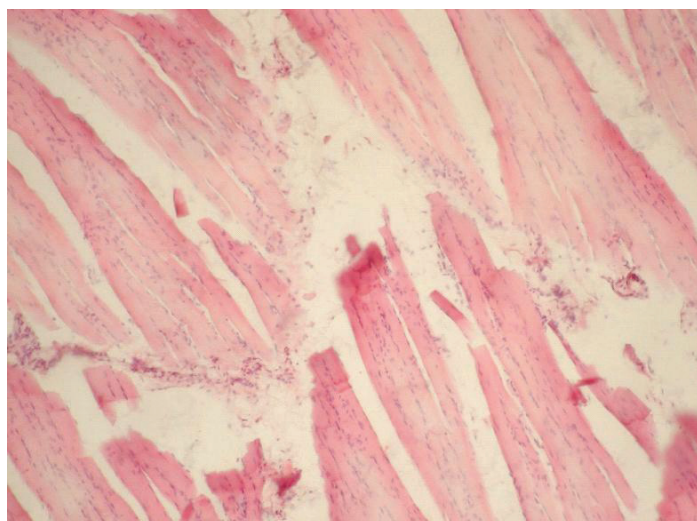


Рис. 1. Помірний набряк інтерстицію зі слабкою поширеною поліморфноклітинною запальною інфільтрацією у групі контролю на тлі введення глюкозамінілмураміддипептиду. Забарвлення гематоксиліном і еозином, $\times 100$

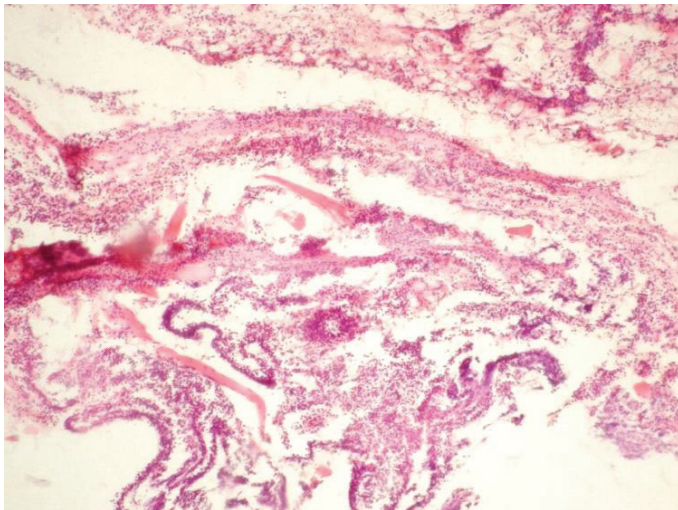


Рис. 2. Виражена запальна переважно лейкоцитарна інфільтрація в прошарках набряку пухкої волокнистої сполучної тканини між пучками м'язових волокон на 6-у годину на тлі введення глюкозамінілмураміддипептиду. Забарвлення гематоксиліном і еозином, x100

базофільних лейкоцитів, лімфоцитів, моноцитів, плазмоцитів (рис. 2).

На 1-у добу спостереження на тлі введення глюкоза-мінілмураміддипептиду клітинний склад запального інфільтрату, розташованого в прошарках набряклої, з явищами дезорганізації, пухкої волокнистої сполучної тканини між пучками м'язових волокон, зберігається, однак, порівняно з 6-ю годиною на тлі введення глюкозамінілмурам-

іддипептиду виражена дифузна інфільтрація виявляється в набряклих перимізії і ендомізії (рис. 3).

Колагенові волокна виявляються у відповідних зонах розташування пухкої волокнистої та неоформленої сполучної тканини.

Клітинно-тканинна динаміка вогнища запалення на тлі введення глюкозамінілмураміддипептиду на 2-у добу є більш схожою з клітинно-тканинною динамікою на 3-ю добу за звичайного перебігу запалення: в інфільтраті виявляється знижена кількість нейтрофільних лейкоцитів по-

рівняно з таким самим терміном при звичайному перебігу запалення. В інтерстиції виявляється виражена лейкоцитарно-лімфоцитарна інфільтрація. Однак, у запальній інфільтрації кількість лімфоцитів, моноцитів, плазмоцитів, макрофагів, тканинних базофілів, гістіоцитів, фібробластів порівняно з попереднім терміном на тлі застосування глюкозамінілмураміддипептиду вище, з'являються поодинокі клітини фібробластичного ряду. У периферичних зонах запальних інфільтратів у прошарках пухкої волокнистої сполучної тканини між пучками м'язових волокон лімфо-макрофагальні елементи розташовуються більш щільно.

На 3-ю добу спостереження на фоні введення глюкозамінілмурамід-дипептиду зберігається клітинно-тканинна динаміка, описана на 2-у добу, проте в осередках розрідження в центральних ділянках запального інфільтрату в прошарках пухкої волокнистої в процесі дезорганізації спо-

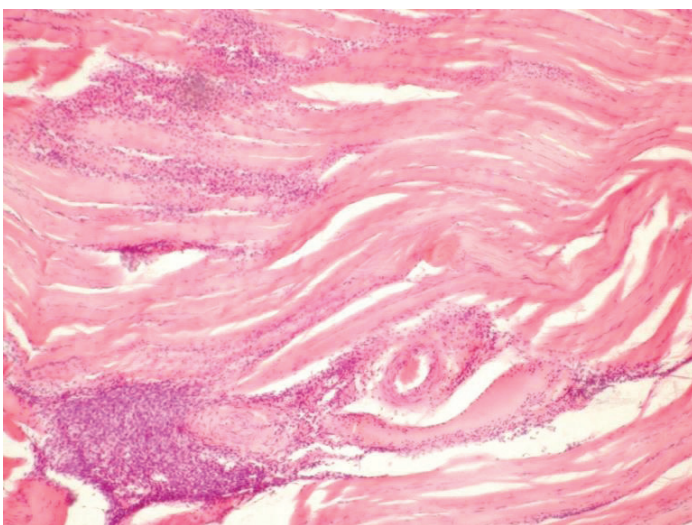


Рис. 3. Виражена дифузна переважно лейкоцитарна інфільтрація в перимізії і ендомізії на 1-у добу на тлі введення глюкозамінілмураміддипептиду. Забарвлення гематоксиліном і еозином, x100

лучної тканини між пучками м'язових волокон відмічається дещо більша кількість нейтрофільних лейкоцитів порівняно з попереднім терміном спостереження.

На 5-ту — 7-му добу спостереження на тлі застосування глюкоза-мінлмураміддипептиду виявляється клітинно-тканинна динаміка, схожа з такою за звичайного перебігу запалення цих термінів спостереження: кількість лімфоцитів, моноцитів, плазмоцитів, макрофагів, базофілів у прошарках дезорганізованої пухкої волокнистої сполучної тканини між пучками м'язових волокон подекуди продовжує збільшуватися. Подекуди в центрах таких вогнищ виявляється фібринозно-гнійний ексудат і геморагії. В інтерстиції відзначається виражена дифузна лейкоцитарно-лімфоцитарна інфільтрація. У ці самі терміни у складі запальної інфільтрації виявляють нечисленні клітини фібробластичного ряду.

Колагенові волокна у відповідних місцях їх розташування так само різко

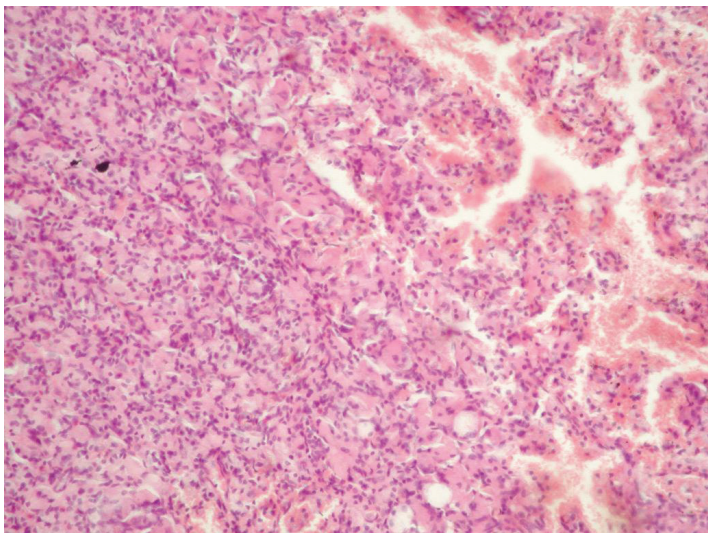


Рис. 5. Велика кількість макрофагів у клітинному складі інфільтратів по периферії запального вогнища в прошарку пухкої волокнистої сполучної тканини між пучками м'язових волокон на 28-у добу вторинно хронічного запалення на фоні введення глюкозамінлмураміддипептиду. Забарвлення гематоксиліном та еозином, ×200

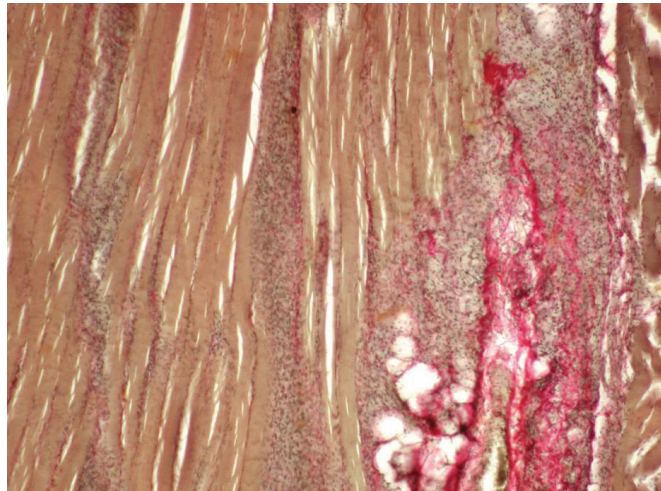


Рис. 4. Виражене колагенутворення в перимізії на 14-у добу на тлі введення глюкозамінлмураміддипептиду. Забарвлення пікрофуксином за ван Гізеном, × 100

стоншені й укорочені, відсутні на значних ділянках.

На 10-у — 14-ту добу клітинно-тканинна динаміка на тлі введення глюкозамінлмураміддипептиду схожа з клітинно-тканинною динамікою при звичайному перебігу запалення. Проте колагенутворення більш виражене на фоні введення глюкозамінлмураміддипептиду (рис. 4).

На 21-у — 28-у добу при запаленні на тлі введення глюкозамінлмураміддипептиду порівняно зі звичайним перебігом запалення відзначається зростання кількості макрофагів по периферії і між запальними вогнищами у прошарках пухкої волокнистої сполучної тканини між пучками м'язових волокон (рис. 5).

Там же і в ендо- й перимізії виявляють помірні склеротичні зміни (рис. 6).

Висновок

Таким чином, при запаленні на тлі введення глюкозамінлмураміддипептиду переважать у ранні терміни альтеративні й ексудативні реакції, які в подальшому зміню-

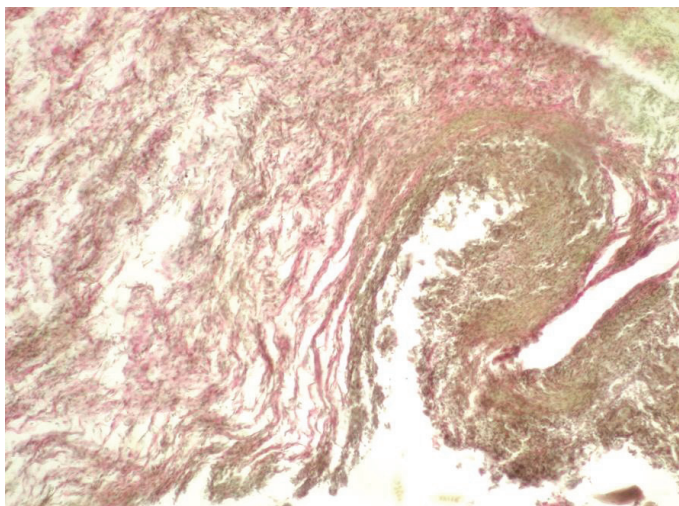


Рис. 6. Помірні склеротичні зміни навколо запального осередку в прошарку пухкої волокнистої сполучної тканини між пучками м'язових волокон на 28-у добу вторинно хронічного запалення на фоні введення глюкозамінілмураміддипептиду. Забарвлення пікрофуксином за ван Гізеном, x100

ються проліферацією клітинно-тканинних елементів з формуванням гранулем. Початок формування гранулем відбувається на 5-ту добу експерименту. Особливістю клітинно-тканинної динаміки вогнища запалення на тлі введення глюкозамінілмураміддипептида є більша кількість ліфо-макрофагальних елементів, а також клітин фібробластичного ряду і більш виражене колагеноутворення в порівнянні зі звичайним перебігом запалення, що свідчить про ефективність його використання для профілактики хронічного запалення.

References/Література

1. Medzhitov R. Inflammation 2010: new adventures of an old flame. *Cell*. 2010. Vol. 140. P. 771–776.
2. Ferrero-Miliani L, Nielsen O, Andersen P, Girardin S. Chronic inflammation: importance of NOD2 and NALP3 in interleukin-1 β generation. *Clin Exp Immunol*. 2007. Vol. 147. P. 227–235.
3. Nathan C, Ding A. Nonresolving inflammation. *Cell*. 2010. Vol. 140. P.871–882.
4. Zhou Y, Hong Y, Huang H. Triptolide Attenuates Inflammatory Response in Membranous Glomerulo-Nephritis Rat via Downregulation of NF- κ B Signaling Pathway. *Kidney and Blood Pressure Res*. 2016. Vol. 41. P. 901–910.
5. Takeuchi O, Akira S. Pattern Recognition Receptors and Inflammation. *Cell*. 2010. Vol. 140. P. 805–820.
6. Chertov O, Yang D, Howard O, Oppenheim JJ. Leukocyte granule proteins mobilize innate host defenses and adaptive immune responses. *Immunol Rev*. 2000. Vol. 177. P. 68–78.
7. Jabbour HN, Sales KJ, Catalano RD, Norman JE. Inflammatory pathways in female reproductive health and disease. *Reprod*. 2009. Vol. 138. P. 903–919.
8. David Furman, Judith Campisi, Eric Verdin et al. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. *Nat Med*. 2019 Dec. Vol. 25 (12). P. 1822–1832.
9. Linlin Chen, Huidan Deng, Hengmin Cui. Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget*. 2018. Vol. 9, №. 6. P. 7204–7218.
10. Обоснование модели хронизирующегося (вторично хронического) воспаления. Н. А. Клименко, С. В. Татарко, А. Н. Шевченко, Г. И. Губина-Вакулик. *Эксперим. і клініч. медицина*. 2007. № 2. С. 24–28.
Substantiation of the model of chronic (secondarily chronic) inflammation. N. A. Klimenko, S. V. Tatarko, A. N. Shevchenko, G. I. Gubina-Vakulik. *Experiment. and clinical medicine*. 2007. No. 2. С. 24–28.
11. Клименко Н. А. Роль лейкоцитов в реакции тучных клеток очага воспаления. *Бюл. эксперим. биологии и медицины*. 1993. № 9. С. 249–253.
Klimenko N. A. The role of leukocytes in the reaction of mast cells in inflammation. *Bull. experimental biology and medicine*. 1993. No. 9. S. 249–253.

*Вперше надійшла до редакції 03.01.2023 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування*

УДК 616.441:599.323.4-008.64:615.459 +616-001.17

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.7617890>

ЗАЛУЧЕННЯ ПЕРОКСИДНИХ МЕХАНІЗМІВ ДО ПАТОГЕНЕЗУ ДИСФУНКЦІЇ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ПРИ ОПІКОВІЙ ХВОРОБИ

Тирон О.І., Вастьянов Р.С.

Одеський національний медичний університет, chekina.o@ukr.net

ВОВЛЕЧЕНИЕ ПЕРОКСИДНЫХ МЕХАНИЗМОВ В ПАТОГЕНЕЗ ДИСФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ОЖОГОВОЙ БОЛЕЗНИ

Тирон О.И., Вастьянов Р.С.

Одесский национальный медицинский университет, chekina.o@ukr.net

PEROXIDE MECHANISMS INVOLVEMENT INTO PATHOGENESIS OF THYROID GLAND DYSFUNCTION IN BURN DISEASE

Tiron O.I., Vastyanov R.S.

Odessa National Medical University, chekina.o@ukr.net

Summary/Резюме

Thermal lesions are one of the most urgent medical and social problems of modern medicine in the world including Ukraine. A number of pathological processes develop in the body in response to a burn injury during which almost all organs and systems are involved contributing to a pronounced disruption of homeostasis, adaptative mechanisms, etc. Other organs and systems dysfunction, i.e., the blood, cardiovascular, respiratory, etc., involved in the pathological process mediation in response to burn influence (including the thyroid gland). The aim of the study is to investigate the severity of lipid peroxidation and antioxidant protection processes in the blood and vital organs of animals in the thermal skin burn dynamics.

The authors studied changes in the lipid peroxidation intermediate products concentration and the activity of antioxidant enzymes in the post-burn period dynamics. Deep disturbances in functional system "lipid peroxidation - antioxidant protection" activity with its breakdown in the direction of lipid peroxidation products accumulation and antioxidant enzymes activity associated inhibition were demonstrated. The revealed peroxide shifts during hyperthermic exposure were registered in the blood, in rats erythrocytes as well as in the thyroid and pancreatic gland tissues, liver and kidneys. The authors came to the conclusion about the leading pathogenetic role of lipid peroxidation processes activation and the antioxidant enzymes activity inhibition in hyperthermic effect on the animal body mediating and blood cells damage together with thyroid gland and pancreas, liver and kidneys involving in the pathogenetic mechanisms. Emphasis is placed on the possibility of thermal skin burns and thyroid function restoration complex pathogenetical correction scheme developing according to the detailed mechanisms of cell membrane damage during hyperthermic exposure.

Key words: *thyroid gland, thermal burn, post-burn period, lipid peroxidation,*

antioxidant protection, pathogenetic mechanisms

Термічні ураження є однією з найактуальніших медико-соціальних проблем сучасної медицини у світі, в тому числі, в Україні. У відповідь на опікову травму в організмі розвивається низка патологічних процесів, до маніфестації яких залучені практично всі органи і системи, приводячи до вираженого порушення гомеостазу, зриву адаптаційних процесів, тощо. При структурно-функціональних змінах органів ураженого та/або опеченого організму, в тому числі й щитоподібної залози, до опосередкування патологічного процесу залучаються дисфункції інших органів та систем, зокрема, системи крові, серцево-судинної, дихальної та ін. Метою дослідження є вивчення вираженості процесів ліпопероксидації та антиоксидантного захисту в крові та життєво важливих органах тварин в динаміці відтвореної термічної травми шкіри. Автори вивчили зміни концентрації проміжних продуктів ліпопероксидації та активності антиоксидантних ферментів в динаміці післяопікового періоду. Було продемонстровано глибинні порушення активності функціональної системи «перекисне окислення ліпідів – антиоксидантний захист» з її поломкою у бік гіперактивації накопичення продуктів ліпопероксидації та спряженим пригніченням активності антиоксидантних ферментів. Виявлені пероксидні зрушення за умов гіпертермічного впливу зареєстровані в крові, в еритроцитах щурів, а також в тканинах щитоподібної та підшлункової залози, печінки та нирок. Автори дійшли висновку про провідну патогенетичну роль активації процесів перекисного окислення ліпідів та пригнічення активності антиоксидантних ферментів в опосередкуванні гіпертермічного впливу на організм тварин та залучення до патогенетичних механізмів ураження клітин крові, щитоподібної та підшлункової залози, печінки та нирок. Акцент робиться на можливості розробки схеми комплексної патогенетично обґрунтованої корекції термічного опіку шкіри та відновлення функції щитоподібної залози на підставі з'ясування детальних механізмів ураження клітинних мембран при гіпертермічному впливі.

204

Ключові слова: щитоподібна залоза, термічний опік, післяопіковий період, перекисне окислення ліпідів, антиоксидантний захист, патогенетичні механізми

Термические поражения являются одной из самых актуальных медико-социальных проблем современной медицины в мире, в том числе в Украине. В ответ на ожоговую травму в организме развивается ряд патологических процессов, в течение которых вовлечены практически все органы и системы, способствуя выраженному нарушению гомеостаза, срыву адаптационных механизмов и т.д. При структурно-функциональных изменениях органов подвергшегося ожогу организма, в том числе и щитовидной железы, к опосредованию патологического процесса вовлекаются дисфункции других органов и систем, в частности системы крови, сердечно-сосудистой, дыхательной и др. Целью исследования является изучение выраженности процессов липопероксидации и антиоксидантной защиты в крови и жизненно важных органах животных в динамике воспроизводимого термического ожога кожи. Авторы изучили изменения концентрации промежуточных продуктов липопероксидации и активности антиоксидантных ферментов в динамике послеожогового периода. Были продемонстрированы глубинные нарушения активности функциональной системы «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» с ее поломкой в сторону гиперактивации накопления продуктов липопероксидации и сопряженным угнетением активности антиоксидантных ферментов.

Выявленные пероксидные сдвиги при гипертермическом воздействии зарегистрированы в крови, в эритроцитах крыс, а также в тканях щитовидной и поджелудочной железы, печени и почек. Авторы пришли к выводу о ведущей патогенетической роли активации процессов перекисного окисления липидов и угнетении активности антиоксидантных ферментов в опосредовании гипертермического воздействия на организм животных и вовлечении в патогенетические механизмы поражения клеток крови, щитовидной и поджелудочной железы, печени и почек. Акцент делается на возможности разработки схемы комплексной патогенетически обоснованной коррекции термического ожога кожи и восстановления функции щитовидной железы на основании выяснения детальных механизмов поражения клеточных мембран при гипертермическом воздействии.

Ключевые слова: щитовидная железа, термический ожог, послеожоговый период, перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита, патогенетические механизмы

Вступ.

Термічні ураження є однією з найактуальніших медико-соціальних проблем сучасної медицини у світі, в тому числі, в Україні [5, 14, 20]. Актуальність проблеми опікової травми визначається частим ураженням дорослих і дітей, складністю та тривалістю лікування, довготривалою втратою працездатності та порівняно високою летальністю. В нашій країні від опіків щорічно страждає більше 45 тис. людей, вони займають третє місце в структурі смертності, внаслідок усіх отриманих травм, поступаючись за частотою лише транспортному травматизму [5, 21]. Незважаючи на значні успіхи, що були досягнуті у лікуванні даної патології, летальність серед важкоопечених залишається високою, особливо при критичних (40 - 50 % поверхні тіла) та надкритичних (понад 50 %) глибоких опіках [5, 14].

Зрозуміло, що дисфункція або патологічна дизрегуляція, яка виникає при опіковому процесі в організмі, «запускає» за механізмами «хибного кола», позитивного зворотного зв'язку та за системно-антисистемною регуляцією системні дисфункції, осторонь від чого не може бути пероксидні механізми, які є важливими за умов нормального перебігу всіх життєво важливих процесів та

регуляторних функцій, а за умов патології є обов'язковими ланцюгами патогенетичних механізмів всіх функціональних «зламів» та порушень в кожному конкретному випадку [6, 7, 31]. У цьому аспекті нас зацікавили зміни в функціональній активності системи перекисного окислення ліпідів та антиоксидантного захисту, перебіг яких у крові та життєво важливих органах ми враховували патогенетично значущим за умов досліджуваної патології. При структурно-функціональних змінах органів ураженого та/або опеченого організму, в тому числі й щитоподібної залози, до опосередкування патологічного процесу залучаються дисфункції багатьох органів та систем, зокрема, системи крові, серцево-судинної, дихальної інших [22, 27, 28]. Патогенетичні механізми індукованих опіковим ушкодженням щитоподібної залози первинних та спряжених з цим патологічних процесів є недостатньо дослідженими, що є наслідком, поперше, нез'ясованих морфо-функціональних дисфункцій паренхіми залози в динаміці опікового впливу та, по-друге, недослідженими ланцюгами «хибного кола» патологічних процесів, які детермінуються тиреоїдною дисфункцією та відбуваються за участю інших органів та систем органів організму.

Раніше патоморфологічні зміни будови щитоподібної залози та перизало-

зистого оточення були досліджені протягом 30 діб патологічного процесу, починаючи з 24-72 год термічного впливу [35, 36]. Такий значний термін дослідження був обраний через широкий діапазон регулюючих, в тому числі й гормональних впливів щитоподібної залози на органи, систем органів та регуляторні системи біологічного організму, що, наш погляд, детермінує першочергові реакції у відповідь на термічні ураження [1, 10, 16, 32, 34, 37].

Проте, дослідження патогенетичних механізмів опікових уражень організму за участі пероксидних механізмів, особливо у відтермінованих за часом стадіях після нанесення термічного впливу, є недостатніми і потребують подальшого дослідження особливо з акцентом на те, які зміни відбуваються у крові та інших життєво важливих органах, з намаганнями подальшої розробки схеми патогенетично обґрунтованої корекції сформованих при опіковій травмі функціональних порушень в функціональній системі «перекисне окислення ліпідів – антиоксидантний захист».

Метою дослідження є вивчення вираженості процесів ліпопероксидації та антиоксидантного захисту в крові та життєво важливих органах тварин в динаміці відтвореної термічної травми шкіри.

Матеріали і методи дослідження

Експериментальні дослідження проводили на 138 білих щурах-самцях вагою 160-180 г, які утримувалися за умов віварію. Утримання, обробка та маніпуляції з тваринами проводились відповідно із «Загальними етичними принципами експериментів на тваринах», ухваленими П'ятим національним конгресом з біоетики (Київ, 2013), при цьому керувалися рекомендаціями Європейської конвенції про Захист хребетних тварин для експериментальних

та інших наукових цілей (Страсбург, 1985), методичним рекомендаціями ДФЦ МОЗ України «Доклінічні дослідження препаратів» (2001) та правилами гуманного поводження з піддослідними тваринами та умовами, затвердженими Комісією з біоетики Одеського національного медичного університету (протокол №17-С від 12.11.2021 р.).

Термічні опіки шкіри 2-3 ступеня моделювали шляхом притискання чотирьох мідних пластин (площа поверхні кожної становила 13,86 см²) до одночасно депільованих бокових поверхонь тіла щурів протягом 10 с. Експериментальних тварин до початку досліду протягом 6 хв нагрівали у воді з температурою 100°C [25]. Загальна площа ураження шкіри дорівнювала 21-23 %. Протягом перших 7 діб післяопікового періоду щурам у нижню порожнисту вену вводили 0,9 % фізіологічний розчин NaCl. Тварин виводили із досліду через декапітацію (після 1, 3, 7, 14, 21 та 30 діб). Гоління, катетеризація вен, опіки шкіри та евтаназію щурам проводили під пропофоловим (в/в, 60 мг/кг) наркозом.

У щурів після евтаназії збирали кров. У крові щурів, а також в еритроцитах загальноприйнятими методами визначали концентрацію малонового діальдегіду (МДА), дієнових кон'югат (ДК) [2, 13], а також активність антиоксидантних ферментів – супероксиддісмутази (СОД), каталази, глутатіонпероксидази (ГПР), глутатіонредуктази (ГР) та тіолових антиоксидантів (ТА, вміст S-H/S-S груп) [19]. Із природних антиоксидантів, що відносяться до неферментної системи антиоксидантного захисту, досліджували концентрацію а-токоферолу [12, 18].

В окремих серіях досліджень після евтаназії тварин видаляли щитоподібну та підшлункову залози, печінку та нирки та виготовляли гомогенат цих органів. Зразки тканин гомогенізували в середовищі 10 мМ трис-НCl буферу (pH=7.4)

у співвідношенні 1:9 Для отримання цільної фракції гомогенат центрифугували 10 хв при 3000 g ($t=0\pm 2^\circ\text{C}$). Супернатант використовували для визначення концентрації МДА, ДК та активності антиоксидантних ферментів – глутатіону, СОД, ГРП та ГР. Вміст продуктів ПОЛ визначали за методикою [2, 13]. Активність СОД визначали за рівнем інгібування відновлення нітросинього тетразолію в присутності NADH і феназинметасульфату [9]. Активність ГРП визначали за швидкістю окислення глутатіону в присутності гідроперекису третинного бутилу [17], активність NADPH-глутатіонредуктази - за швидкістю відновлення окисленого глутатіону в присутності

NADPH [4]. Активність каталази визначали методом [15].

Отримані результати обчислювали статистично із застосуванням параметричного критерію АНОВА, який супроводжувався у якості відповідності критерієм Ньюман-Кулліза. Мінімальну статистичну вірогідність визначали при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Перебіг опікового ураження шкіри відбивався відразу же на концентрації продуктів ліпопероксидації в крові. Вміст МДА та ДК через 24 год після термічного опіку дорівнював $3,34\pm 0,28$ нмоль/л та $1,12\pm 0,11$

мкмоль/л, відповідно, що в 2,3 рази та

в 2,4 рази перевищувало відповідні показники в групі інтактних щурів ($P < 0,01$, табл. 1). Активність досліджуваних антиоксидантних ферментів – каталази, ТА, СОД та а-токоферола – також була суттєво зниженою в діапазоні від 41% (у випадку каталази, $P < 0,01$) до 223% (у випадку ТА, $P < 0,001$) порівняно з відповідними показниками у щурів контрольної групи. Досліджувані показники в крові щурів з термічним ураженням, яким було введено розчин NaCl, були співставні з такими даними в крові щурів після термічного опіку без уве-

Таблиця 1 Зміни в системі ПОЛ-АОЗ в крові щурів в динаміці опікового ураження шкіри

N	Групи щурів	Вміст досліджуваних речовин (M±m)					
		МДА, нмоль/л	ДК, мкмоль/л	Каталаза, од./10 ⁶ еритроц.	ТА, співвідн. S-H/S-S груп	СОД, од/мл	α-токоферол, (мкмоль/мл)
1 доба							
1	Контроль (інтактні щури), n=9	1,48±0,09	0,47±0,08	1,90±0,11	0,76±0,07	2,79±0,16	52,08±4,06
2	Щури з опіком, n=7	3,34±0,28***	1,12±0,11**	1,34±0,09**	0,34±0,04***	1,46±0,13**	27,73±2,21***
3	Щури з опіком + NaCl, n=7	3,19±0,24**	1,09±0,09**	1,41±0,09**	0,37±0,04***	1,51±0,14**	28,21±2,27***
3 доба							
1	Контроль (інтактні щури), n=9	1,44±0,11	0,46±0,06	1,83±0,13	0,81±0,07	2,82±0,19	51,69±4,27
2	Щури з опіком, n=7	2,87±0,26***	0,91±0,09**	1,31±0,11**	0,36±0,06***	1,49±0,14**	27,59±2,26***
3	Щури з опіком + NaCl, n=7	2,78±0,21**	0,88±0,08*	1,44±0,11**	0,41±0,04**	1,62±0,14**	29,37±2,32**
7 доба							
1	Контроль (інтактні щури), n=9	1,50±0,12	0,44±0,04	1,92±0,16	0,77±0,08	2,76±0,21	51,94±4,14
2	Щури з опіком, n=7	2,21±0,19**	0,74±0,06*	1,38±0,12**	0,39±0,04***	1,44±0,14**	32,16±2,54***
3	Щури з опіком + NaCl, n=7	2,31±0,22**	0,69±0,06*	1,47±0,12*	0,46±0,05**	1,67±0,13**	31,88±2,44**
14 доба							
1	Контроль (інтактні щури), n=9	1,46±0,11	0,48±0,05	1,87±0,14	0,76±0,08	2,81±0,23	51,26±4,31
2	Щури з опіком, n=7	1,92±0,19	0,61±0,05	1,41±0,13*	0,54±0,04**	1,96±0,17*	35,59±2,49**
3	Щури з опіком + NaCl, n=7	1,87±0,18	0,62±0,04	1,52±0,13*	0,57±0,05*	2,04±0,16*	37,11±2,34*
21 доба							
1	Контроль (інтактні щури), n=9	1,48±0,13	0,47±0,04	1,85±0,16	0,77±0,08	2,74±0,26	52,08±4,26
2	Щури з опіком, n=7	1,77±0,16	0,54±0,04	1,67±0,14	0,65±0,06	2,32±0,18	38,62±2,46*
3	Щури з опіком + NaCl, n=7	1,69±0,16	0,51±0,05	1,59±0,14	0,69±0,07	2,47±0,19	39,62±2,37
30 доба							
1	Контроль (інтактні щури), n=9	1,41±0,14	0,44±0,04	1,88±0,14	0,76±0,08	2,77±0,21	51,58±4,43
2	Щури з опіком, n=7	1,52±0,14	0,51±0,05	1,72±0,16	0,69±0,06	2,66±0,17	44,71±2,52
3	Щури з опіком + NaCl, n=7	1,48±0,16	0,49±0,06	1,77±0,17	0,74±0,07	2,69±0,23	48,71±2,48

Примітки: * - $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$ і *** - $P < 0,001$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними даними в контрольних спостереженнях (АНОВА тест).

Зміни в системі ПОЛ-АОЗ в еритроцитах щурів в динаміці опікового ураження шкіри

N	Групи щурів	Вміст досліджуваних речовин (M±m)				
		МДА, мкмоль/л	ГТП, мкмоль/хв/л	ГР, мккат НАДФН/л	Каталаза, мккат/мл/с	СОД, ум. од.
1 доба						
1	Контроль (інтактні щури), n=9	2,07±0,19	3,2±0,4	1,65±0,12	3,9±0,4	2,4±0,3
2	Щури з опіком, n=7	3,92±0,27**	7,8±0,7***	0,49±0,05***	1,9±0,2**	1,1±0,1***
3	Щури з опіком + NaCl, n=7	3,87±0,26**	7,2±0,6***	0,44±0,06***	2,1±0,2**	1,4±0,2***
3 доба						
1	Контроль (інтактні щури), n=9	2,11±0,17	3,1±0,4	1,71±0,13	3,8±0,4	2,3±0,3
2	Щури з опіком, n=7	3,67±0,31**	7,4±0,6***	0,57±0,05***	1,7±0,2**	1,2±0,1***
3	Щури з опіком + NaCl, n=7	3,59±0,24**	6,9±0,6***	0,62±0,06***	2,0±0,3**	1,3±0,2***
7 доба						
1	Контроль (інтактні щури), n=9	2,06±0,18	3,0±0,4	1,69±0,13	3,7±0,4	2,5±0,3
2	Щури з опіком, n=7	3,19±0,26**	5,1±0,5***	0,69±0,06***	1,9±0,2**	1,5±0,2**
3	Щури з опіком + NaCl, n=7	3,07±0,24**	4,6±0,4**	0,76±0,07***	2,4±0,2**	1,6±0,2*
14 доба						
1	Контроль (інтактні щури), n=9	2,12±0,16	3,1±0,4	1,68±0,14	4,1±0,4	2,7±0,3
2	Щури з опіком, n=7	2,72±0,24*	4,3±0,4*	0,81±0,07**	2,3±0,2**	1,8±0,2*
3	Щури з опіком + NaCl, n=7	2,66±0,23*	4,1±0,4*	0,87±0,08*	2,7±0,2*	1,8±0,2*
21 доба						
1	Контроль (інтактні щури), n=9	2,11±0,17	2,9±0,3	1,66±0,13	3,8±0,4	2,6±0,3
2	Щури з опіком, n=7	2,47±0,19	3,5±0,4	1,17±0,08*	2,7±0,2*	1,7±0,2*
3	Щури з опіком + NaCl, n=7	2,43±0,21	3,4±0,4	1,27±0,08*	2,9±0,3	2,1±0,2
30 доба						
1	Контроль (інтактні щури), n=9	2,06±0,14	2,8±0,3	1,63±0,14	3,7±0,4	2,7±0,3
2	Щури з опіком, n=7	2,29±0,16	3,3±0,3	1,44±0,14	3,2±0,3	1,8±0,2*
3	Щури з опіком + NaCl, n=7	2,32±0,17	3,1±0,3	1,47±0,11	3,5±0,4	2,4±0,2

Примітки: * - P<0,05, ** - P<0,01 і *** - P<0,001 – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними даними в контрольних спостереженнях (АНОВА тест).

Таблиця 2 рольних вимірюваннях (P<0,01), Активність цього ферменту неферментативної ланки антиоксидантного захисту продовжувала бути меншою ще й на 21-й добі експерименту – шуканий показник залишався на 25,8% меншим, ніщо відповідний показник в контролі (P<0,05). На 30-й добі досліду величини всіх досліджуваних показників не відрізнялися суттєво від аналогічних даних, що ми їх реєстрували в контрольних вимірюваннях (P>0,05).

При вивченні активності системи «перекисне окислення ліпідів-антиоксидантний захист» в еритроцитах щурів, які підлягли термічному опіку, нами було виявлено приблизно однакову динаміку змін досліджуваних показників протягом усього досліду.

дення NaCl, та суттєво розрізнялися з аналогічними контрольними даними (P<0,01). Подібна ситуація спостерігалася протягом 7 діб післяопікового періоду. На 14-й добі досліду вміст продуктів перекисного окислення ліпідів дорівнював, відповідно, 1,92±0,19 нмоль/л та 0,61±0,05, що не розрізнялося з такими контрольними показниками (P<0,05). В цей термін спостереження лише активність досліджуваних антиоксидантних ферментів залишалася суттєво меншою – так активність каталази дорівнювала 1,41±0,13 од./10⁶ еритр., що виявилось на 25,8% менше контрольних показників (P<0,05), а вміст а-токоферолу становив 35,59±2,49 мкмоль/мл, що було на 32,0% менше ніж в конт-

му опіку, нами було виявлено приблизно однакову динаміку змін досліджуваних показників протягом усього досліду. Так, вже на 1-й добі післяопікового періоду вміст в еритроцитах крові МДА суттєво (в 1,9 рази, P<0,01) перевищував відповідні показники в контрольних вимірюваннях (таблиця 2). Такі ж самі показники вмісту МДА ми реєстрували на 3-й добі (в 1,8 разів, P<0,01), на 7-й добі (в 1,5 рази, P<0,01) та на 14-й добі досліду (на 31%, P<0,05). Активність досліджуваних антиоксидантних ферментів за вказаний період досліду була суттєво менше, ніж в контролі. Так, активність ГТП в еритроцитах крові на 1-й добі досліду була в 2,4 рази менше (P<0,001), ніж в контролі. Активність

цього ферменту 3-й добі в 2,3 рази, на 7-й добі в 1,6 рази (в обох випадках $P < 0,01$), а на 14-й добі досліду на 34% ($P < 0,05$) була менше такого показника в еритроцитах інтактних щурів. Жоден зі вказаних досліджуваних показників не виявився суттєво зміненим порівняно з відповідним за добу досліду після введення з метою корекції розчину NaCl ($P > 0,05$). Концентрація проміжних продуктів ліпопероксидації на 21 добу досліду вже була на нормальному рівні, проте, активність ГР, катали та СОД залишалася на суттєво меншому рівні, ніж у інтактних щурів ($P < 0,05$). Ще й на 30-й добі досліду активність СОД дорівнювала $1,8 \pm 0,2$ ум.

од., що виявилось на 25% менше, ніж в контролі ($P < 0,05$).

В паренхімі щитоподібної залози за умов досліду вміст МДА та ДК суттєво перевищував відповідні показники в контрольних вимірюваннях протягом перших 14 діб дослідження ($P < 0,05$, таблиця 3). Активність глутатіону, СОД, ГТП та ГР реєструвалася менше відповідних контрольних показників протягом перших 7 діб післяопікового періоду ($P < 0,05$). На 14-й добі досліду лише активність глутатіону та ГР була на 28,8% та на 26,2%, відповідно, менше таких результатів у інтактних щурів ($P < 0,05$).

Таблиця 3

Зміни в системі ПОЛ-АОЗ в паренхімі щитоподібної залози щурів в динаміці опікового ураження шкіри

N	Групи щурів	Вміст досліджуваних гормонів (M±m)					
		МДА, нмоль/г	ДК, мкмоль/г	Глутатіон загальн., мМ	СОД, од/г	ГТП, од/г	ГР, од/г
1 доба							
1	Контроль (інтактні щури), n=9	3,16±0,24	0,47±0,08	19,8±1,7	1,79±0,16	2,71±0,17	2,52±0,19
2	Щури з опіком, n=7	7,11±0,64***	3,54±0,29***	9,6±0,8**	0,91±0,06**	1,38±0,11***	1,68±0,16**
3	Щури з опіком + NaCl, n=7	6,79±0,66***	3,37±0,31***	9,4±0,8**	0,89±0,08**	1,43±0,12***	1,63±0,16**
3 доба							
1	Контроль (інтактні щури), n=9	3,22±0,23	0,46±0,05	19,6±1,6	1,74±0,16	2,61±0,19	2,39±0,21
2	Щури з опіком, n=7	6,72±0,61***	3,29±0,27***	11,7±1,1**	1,22±0,11*	1,52±0,13***	1,81±0,16**
3	Щури з опіком + NaCl, n=7	6,11±0,54***	2,81±0,24***	11,4±1,1**	1,31±0,12*	1,61±0,14**	1,67±0,17**
7 доба							
1	Контроль (інтактні щури), n=9	3,17±0,21	0,44±0,04	18,9±1,7	1,67±0,17	2,73±0,21	2,48±0,22
2	Щури з опіком, n=7	5,18±0,47***	2,11±0,18***	14,1±1,3*	1,43±0,12	2,16±0,17	1,86±0,17*
3	Щури з опіком + NaCl, n=7	4,82±0,41**	1,69±0,16***	13,7±1,4*	1,39±0,14	2,09±0,18	1,69±0,18*
14 доба							
1	Контроль (інтактні щури), n=9	3,21±0,22	0,49±0,05	19,3±1,8	1,71±0,17	2,68±0,18	2,47±0,23
2	Щури з опіком, n=7	4,49±0,44*	1,02±0,11**	16,2±1,3	1,51±0,14	2,32±0,18	2,14±0,16
3	Щури з опіком + NaCl, n=7	3,71±0,31	0,88±0,08*	16,7±1,4	1,49±0,16	2,41±0,19	2,07±0,14
21 доба							
1	Контроль (інтактні щури), n=9	3,17±0,21	0,43±0,04	19,1±1,7	1,66±0,14	2,63±0,17	2,34±0,21
2	Щури з опіком, n=7	3,61±0,29	0,62±0,06	17,3±1,6	1,49±0,16	2,41±0,19	2,21±0,17
3	Щури з опіком + NaCl, n=7	3,36±0,31	0,54±0,05	17,8±1,6	1,52±0,14	2,47±0,17	2,26±0,16
30 доба							
1	Контроль (інтактні щури), n=9	3,18±0,26	0,42±0,06	19,4±1,6	1,72±0,16	2,74±0,19	2,49±0,21
2	Щури з опіком, n=7	3,33±0,27	0,54±0,05	18,2±1,6	1,58±0,14	2,47±0,21	2,33±0,21
3	Щури з опіком + NaCl, n=7	3,39±0,29	0,51±0,04	18,7±1,7	1,61±0,16	2,51±0,23	2,38±0,19

Примітки: * - $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$ і *** - $P < 0,001$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними даними в контрольних спостереженнях (АНОВА тест).

Починаючи з 21-ї доби післяопікового періоду величини всіх досліджуваних показників виявилися спів ставники з відповідними результатами в паренхімі щитоподібної залози інтактних щурів. Знову таки в жодному випадку застосований нами розчин NaCl ніяк не вплинув на нормалізацію вмісту продуктів ліпопероксидації та активності антиоксидантних ферментів в тканині щитоподібної залози.

В паренхімі печінки в динаміці 1-7 діб післяопікового періоду вміст МДА та ДК суттєво перевищував відповідні контрольні показники ($P < 0,05$, таблиця 4).

Таблиця 4 трьох днів дослідження

Зміни в системі ПОЛ-АОЗ в паренхімі печінки щурів в динаміці
 опікового ураження шкіри

N	Групи щурів	Вміст досліджуваних речовин (M±m)					
		МДА, нмоль/г	ДК, мкмоль/г	Глутатіон загальн., мМ	СОД, од/г	ГТП, од/г	ГР, од/г
1 доба							
1	Контроль (інтактні шури), n=9	3,11±0,26	0,44±0,06	19,6±1,7	1,75±0,17	2,64±0,18	2,47±0,19
2	Щури з опіком, n=7	5,87±0,53 ***	2,18±0,21 ***	12,2±1,1**	1,17±0,11**	1,72±0,17**	1,67±0,19*
3	Щури з опіком + NaCl, n=7	5,71±0,52 ***	2,22±0,19 ***	13,1±1,3**	1,08±0,09**	1,67±0,18**	1,59±0,16*
3 доба							
1	Контроль (інтактні шури), n=9	2,98±0,28	0,48±0,05	18,8±1,8	1,68±0,16	2,69±0,23	2,54±0,21
2	Щури з опіком, n=7	4,61±0,42 ***	1,96±0,17 ***	10,72±1,2**	1,21±0,11**	1,81±0,16*	1,89±0,18*
3	Щури з опіком + NaCl, n=7	4,17±0,39 ***	1,73±0,18 ***	12,82±1,3**	1,27±0,11*	1,89±0,17*	1,96±0,18*
7 доба							
1	Контроль (інтактні шури), n=9	3,07±0,24	0,45±0,05	19,2±1,8	1,72±0,16	2,61±0,21	2,41±0,22
2	Щури з опіком, n=7	4,31±0,37 *	0,76±0,06 **	13,5±1,2*	1,33±0,12	2,07±0,17	2,07±0,17
3	Щури з опіком + NaCl, n=7	4,04±0,36 *	0,71±0,06 **	14,7±1,3	1,47±0,13	2,21±0,16	2,09±0,18
14 доба							
1	Контроль (інтактні шури), n=9	3,12±0,24	0,41±0,04	18,9±1,8	1,81±0,17	2,67±0,21	2,43±0,19
2	Щури з опіком, n=7	3,61±0,34	0,59±0,07	15,1±1,3	1,44±0,16	2,19±0,18	2,27±0,21
3	Щури з опіком + NaCl, n=7	3,47±0,29	0,52±0,05	17,1±1,6	1,52±0,17	2,27±0,21	2,33±0,19
21 доба							
1	Контроль (інтактні шури), n=9	3,07±0,27	0,45±0,05	18,4±1,7	1,77±0,18	2,63±0,23	2,56±0,19
2	Щури з опіком, n=7	3,37±0,29	0,51±0,06	16,9±1,7	1,54±0,16	2,32±0,21	2,41±0,18
3	Щури з опіком + NaCl, n=7	3,26±0,27	0,49±0,04	17,3±1,8	1,61±0,17	2,46±0,23	2,39±0,21
30 доба							
1	Контроль (інтактні шури), n=9	3,17±0,27	0,41±0,04	20,2±1,8	1,72±0,16	2,56±0,22	2,42±0,19
2	Щури з опіком, n=7	3,21±0,26	0,47±0,07	18,7±1,8	1,61±0,17	2,47±0,19	2,46±0,21
3	Щури з опіком + NaCl, n=7	3,09±0,24	0,42±0,05	19,2±2,1	1,58±0,16	2,41±0,18	2,38±0,21

Примітки: * - P<0,05, ** - P<0,01 і *** - P<0,001 – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними даними в контрольних спостереженнях (АНОВА тест).

За цих умов активність досліджуваних антиоксидантних ферментів залишалася пригніченою протягом перших трьох днів дослідження (P<0,05). Починаючи з 7-ї доби післяопікового періоду показники активності СОД, ГТП та ГР, а з 14-ї доби – концентрації МДА та ДК та активності глутатіону не розрізнялися з такими контрольними показниками (P>0,05). В цьому разі введення NaCl також не вплинуло на нормалізацію досліджуваних показників процесів ліпопероксидації в паренхімі печінки.

В тканині нирок величини всіх досліджуваних показників протягом перших

були відхилені від норми (P<0,05, таблиця 5). На 7-й добі післяопікового періоду лише активність ГР була на 30% менше відповідного показника у інтактних щурів (P<0,05). Починаючи з 14-ї доби, величини всіх досліджуваних проміжних речовин ліпопероксидації та активності глутатіону, СОД, ГТП та ГР не розрізнялися з відповідними показниками в паренхімі нирок щурів контрольної групи (P>0,05). Застосування з корегуючою метою розчину NaCl не спричинило суттєвих відмінностей у досліджуваних показниках (P>0,05).

Таким чином, відзначимо, що у щурів із опіком шкіри реєструються гли-

бинні порушення активності функціональної системи «перекисне окислення ліпідів – антиоксидантний захист» з її поломкою у бік гіперактивації накопичення продуктів ліпопероксидації та спряженим пригніченням активності антиоксидантних ферментів. Подібні зрушення, які є одним із універсальних механізмів гибелі клітин за пероксидним механізмом [30, 31] за умов гіпертермічного ушкоджуючого впливу нами зареєстровані в крові, в еритроцитах щурів, а також в тканинах щитоподібної та підшлункової залози, печінки та нирок. Звичайно, що все відзначене нами є типовим універсальним патофізіологі-

чним механізмом загибелі клітин, але в даному випадку подібні процеси продемонстровано за умов конкретного гіпертермічного впливу, що, з одного боку, висвітлює патогенетичні механізми перебігу післяопікового періоду, а, з іншого, свідчить про системність процесів ураження, до яких залучені кров, клітини крові та життєво важливі органи.

В цьому контексті цікаво, що аналогічні патогенетичні механізми травматичного і гіпоксичного ураження організму нами були досліджені у тварин з черепно-мозковою травмою, ішемічним інсультом і гострим панкреатитом [3].

Аналізуючи ці попередні результати й ті, що отримані нами зараз, зрозумілими є складні ланцюги патобіохімічних та/або патоморфологічних реакцій, які у своїй сукупності сприяють розвиткові незворотних некротичних змін клітин при гіпертермічному ураженні шкіри.

Отриманий нами зараз цілий масив фактичних результатів доцільно розглянути з декількох сторін. По-перше, принциповим є висвітлений нами механізм залучення процесів прискорення ліпопероксидації до патогенетичних механізмів опосередкування гіпертермічного впливу на шкіру тварин. Інтенсифікація патобіохімічних процесів за модельних умов свідчить про достат-

Таблиця 5
Зміни в системі ПОЛ-АОЗ в паренхімі нирок щурів в динаміці опікового ураження шкіри

N	Групи щурів	Вміст досліджуваних речовин (M±m)					
		МДА, нмоль/г	ДК, мкмоль/г	Глутатіон загальн., мМ	СОД, од/г	ГТП, од/г	ГР, од/г
1 доба							
1	Контроль (інтактні щури), n=9	2,07±0,17	0,26±0,03	11,4±1,1	1,14±0,11	1,89±0,16	2,03±0,17
2	Щури з опіком, n=7	3,82±0,31***	0,67±0,07***	6,8±0,7**	0,71±0,07**	1,08±0,11*	1,17±0,11**
3	Щури з опіком + NaCl, n=7	3,91±0,32***	0,63±0,08***	6,9±0,7**	0,74±0,07**	1,03±0,12*	1,21±0,09**
3 доба							
1	Контроль (інтактні щури), n=9	2,11±0,19	0,27±0,04	11,3±1,2	1,21±0,12	1,84±0,14	2,11±0,19
2	Щури з опіком, n=7	3,19±0,29**	0,51±0,06*	8,1±0,6*	0,84±0,07*	1,26±0,12*	1,23±0,13**
3	Щури з опіком + NaCl, n=7	2,96±0,26*	0,46±0,06	9,2±0,8	0,91±0,08	1,33±0,14*	1,36±0,13*
7 доба							
1	Контроль (інтактні щури), n=9	2,04±0,18	0,22±0,03	10,9±1,3	1,17±0,13	1,94±0,16	2,07±0,18
2	Щури з опіком, n=7	2,67±0,24	0,39±0,05	8,9±0,7	0,98±0,07	1,51±0,13	1,42±0,14*
3	Щури з опіком + NaCl, n=7	2,48±0,23	0,32±0,03	9,6±0,9	1,03±0,08	1,59±0,16	1,71±0,18
14 доба							
1	Контроль (інтактні щури), n=9	2,09±0,19	0,17±0,04	11,3±1,4	1,24±0,14	1,88±0,17	2,17±0,17
2	Щури з опіком, n=7	2,41±0,22	0,27±0,03	9,8±0,8	1,09±0,09	1,66±0,17	1,68±0,17
3	Щури з опіком + NaCl, n=7	2,27±0,19	0,21±0,04	10,4±1,1	1,17±0,11	1,71±0,18	1,82±0,16
21 доба							
1	Контроль (інтактні щури), n=9	2,04±0,21	0,21±0,03	11,8±1,3	1,31±0,14	1,74±0,16	2,23±0,21
2	Щури з опіком, n=7	2,19±0,23	0,19±0,04	10,9±1,1	1,16±0,11	1,57±0,17	1,81±0,19
3	Щури з опіком + NaCl, n=7	2,09±0,18	0,16±0,03	11,4±1,2	1,24±0,12	1,46±0,16	2,02±0,18
30 доба							
1	Контроль (інтактні щури), n=9	2,11±0,18	0,23±0,06	10,9±1,3	1,09±0,11	1,87±0,19	1,98±0,19
2	Щури з опіком, n=7	2,21±0,19	0,16±0,05	11,6±1,2	1,04±0,12	1,72±0,18	1,77±0,16
3	Щури з опіком + NaCl, n=7	2,14±0,21	0,24±0,04	10,7±1,4	1,12±0,11	1,96±0,17	2,11±0,19

Примітки: * - P<0,05, ** - P<0,01 і *** - P<0,001 – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними даними в контрольних спостереженнях (АНОВА тест).

ньо інтенсивний патологічний вплив температурного етіологічного чинника, в разі дії якого ініціюються ланцюгові спряжені патологічні реакції, спрямовані на ураження клітин організму.

По-друге, системність подібного патологічного впливу на організм тварин за відтворених умов підкреслюється тим, що патологічний злам у функціональній системі «перекисне окислення ліпідів – антиоксидантний захист» відбувається у крові, у її клітинному апараті, еритроцитах, а також в окремих життєво важливих органах, які мають провідне значення у забезпеченні організму киснем, у детоксикації організму, у запро-

вадженні захисних, адаптаційних, компенсаторних в тому числі й регуляторних впливах. В цьому плані важливими постають наукові дані, в яких доведено ураження спінальних альфа-мотонейронів [33] та нейронів головного мозку [38] за умов гіпертермічного впливу, що висвітлює найширший діапазон патологічних процесів та, відповідно, виражене пригнічення захисних мобілізаційних резервів організму за досліджуваних умов. Зрозуміло, що все відзначене має бути враховане при розробці схеми патогенетично обґрунтованої корекції функціонування щитоподібної залози при її гіпертермічному ураженні.

По-третє, виражений комплекс агресивного накопичення проміжних продуктів ліпопероксидації в паренхімі щитоподібної залози та відповідне пригнічення активності антиоксидантних ферментів також свідчить про тяжкість гіпертермічного ураження залози внутрішньої секреції, краще дозволяє зрозуміти виражені патоморфологічні внутрішньозалозисті зміни та порушення її кровопостачання [36], а також додатково підкреслює формування патологічної дезінтеграції органів та систем органів в якості провідного патогенетичного механізму ураження щитоподібної залози за досліджуваних умов [8].

По-четверте, нами продемонстровано залучення до перебігу патологічного процесу при гіпертермічному ураженні щитоподібної залози ще й підшлункової залози, печінки та нирок. Отримані дані потребують детального аналізу, але, зрозуміло, що, виходячи з суто фундаментальних уявлень, участь підшлункової залози в опосередкуванні гіпертермічного впливу пояснюється формуванням гормональної дезінтеграції за вказаних умов [37]. Печінка, за нашою думкою, є провідним детоксикаційним органом, чим і пояснюється її максимальна участь та відповідне ушкодження при гіпертермічному впливі

[26]. Масивна гіпогідратація при термічних впливах на організм пояснює залучення нирок до опосередкування цього патологічного процесу [27, 29, 31], що нами й було продемонстроване через накопичення МДА та ДК та пригнічення активності ферментативної ланки антиоксидантного захисту при термічному опіку шкіри тварин.

По-п'яте, ми простежили загальні механізми реалізації гіпертермічного впливу на організм тварин, результатом яких є системна універсальна реакція прискорення ПОЛ та пригнічення антиоксидантного захисту, залучення до опосередкування патологічного процесу крові, клітинного її компоненту та паренхіми життєво важливих органів. Активація процесів ліпопероксидації внаслідок гіпертермічного впливу спричиняє гіпоксію завдяки «активній» участі в цьому патологічному процесі крові та безпосередньо еритроцитів. Гіпоксичне ушкодження паренхіми щитоподібної та підшлункової залози, печінки та нирок тощо «запускає», додатково до тих, які ініційовані термічним впливом, ланцюгові патологічні процеси, що сприяють деструкції фолікулярних клітин щитоподібної залози, ацинарних клітин підшлункової залози, гепатоцитів та нефронів. Розуміння фундаментальних механізмів дозволяє припустити наступну послідовність патофізіологічних процесів за вказаних умов: гіпертермічний вплив ® гіперактивація глутаматних (переважно іонотропних, наприклад, NMDA) рецепторів ® підвищення до токсичних рівнів внутрішньоклітинної концентрації вільного кальцію та азотовмісних компонентів (у тому числі і високореактивного оксиду азоту) ® активація системи цитокінової відповіді ® а також різке посилення утворення активних альтеруючих радикалів кисню зі спряженим зниженням активності ферментативної та неферментативної ланок антиоксидантного захисту [11, 24].

Досліджений нами механізм окислювального стресу за модельних умов, що є одним із провідних патогенетичних механізмів, ініціює загибель клітинного апарату крові та клітин паренхіми внутрішніх органів та розповсюджується по всьому організму [7]. За таких умов формується замкнене патологічне коло, в якому можна чітко простежити каскад взаємопов'язаних патологічних реакцій від ушкодження клітинних мембран паренхіматозних внутрішніх органів до підсилення вираженості процесів ліпопероксидації. Активні радикали при цьому ще в більшому ступені дестабілізують роботу клітинних мембран і сприяють надмірному надходженню глутамату, іонів кальцію та інших альтеруючих компонентів через мікрodefекти мембранної оболонки всередину клітини, що в сукупності своїй є патогенетичними механізмами апототичної та некротичної загибелі клітин внутрішніх органів [23].

Важливо відзначити, що незважаючи на те, що гіповолемія та гіпогідратація вважаються загальними процесами, характерними для опіків, застосування нами фізіологічного розчину не виявилось ефективним в корегуючому плані для нормалізації процесів антиоксидантного захисту.

Отже, отримані дані вважаємо експериментальним доказом провідної патогенетичної ролі активації процесів перекисного окислення ліпідів та пригнічення активності антиоксидантних ферментів в опосередкуванні гіпертермічного впливу на організм тварин та залучення до патогенетичних механізмів ураження клітин крові, щитоподібної та підшлункової залози, печінки та нирок. Подальше з'ясування детальних механізмів ураження клітинних мембран при гіпертермічному впливі надасть можливість експериментально розробити схему комплексної патогенетично обґрунтованої корекції термічного опіку шкіри та відновлення функції

щитоподібної залози.

Висновки

1. У щурів із опіком шкіри рееструються глибокі порушення активності функціональної системи «перекисне окислення ліпідів – антиоксидантний захист» з її поломкою у бік гіперактивації накопичення продуктів ліпопероксидації та спряженим пригніченням активності антиоксидантних ферментів.
2. Виявлені пероксидні зрушення за умов гіпертермічного впливу зареєстровані в крові, в еритроцитах щурів, а також в тканинах щитоподібної та підшлункової залози, печінки та нирок.
3. Прискорення процесів ліпопероксидації та пригнічення антиоксидантного захисту є типовим універсальним патофізіологічним механізмом загибелі клітин, але за умов гіпертермічного впливу це висвітлює патогенетичні механізми перебігу післяопікового періоду та свідчить про системність ураження, до якого залучені кров, клітини крові та життєво важливі органи.
4. Застосування фізіологічного розчину не виявилось ефективним в корегуючому плані для нормалізації процесів антиоксидантного захисту щурів із опіком шкіри.
5. Отримані дані є експериментальним доказом провідної патогенетичної ролі активації процесів перекисного окислення ліпідів та пригнічення активності антиоксидантних ферментів в опосередкуванні гіпертермічного впливу на організм тварин та залучення до патогенетичних механізмів ураження клітин крові, щитоподібної та підшлункової залози, печінки та нирок.
6. Подальше з'ясування детальних механізмів ураження клітинних мембран при гіпертермічному впливі

надасть можливість експериментально розробити схему комплексної патогенетично обґрунтованої корекції термічного опіку шкіри та відновлення функції щитоподібної залози.

Література

1. Акмаев И.Г. Нейро-иммунно-эндокринные взаимодействия: их роль в дизрегуляторной патологии / И.Г. Акмаев // Патол. физиология. – 2001. - №4. – С. 3-10.
2. Андреева Л.И. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой / Л.И. Андреева, Л.А. Кожемякин, А.А. Кишкун // Лаб. дело. - 1998. - №11. - С. 41-46.
3. Вастьянов Р.С. Повреждения травматического и гипоксического генеза: общность патогенетических механизмов / Р.С. Вастьянов, А.Н. Стоянов, В.М. Демидов, Д.В. Быльский, С.А. Антоненко, Н.В. Нескоромная, М.Ю. Сиволап, А.Р. Пулык // Journal of Education, Health and Sport. – 2016. – Vol. 6, N 9. – P. 285-304.
4. Власова С.Н. Активность глутатионзависимых ферментов эритроцитов при хронических заболеваниях печени у детей / С.Н. Власова, Е.И. Шабунина, И.А. Переслегина // Лаб. дело. - 1990. - №8. - С. 19-21.
5. Военно-польова хірургія. Ред. Я.Л. Заруцький, В.Я. Білий. – Київ : ФЕНІКС, 2018. – 544 с.
6. Воскресенский О.Н. Свободно-радикальное окисление, антиоксиданты и атеросклероз / О.Н. Воскресенский // Кардиология. - 1981. - №6. - С. 118-123.
7. Воскресенский О.Н. Антиоксидантная система в онтогенезе и старении / О.Н. Воскресенский, И.А. Шутаев, В.Н. Бобырев // Вопр. мед. химии. -1 982. - №1. - С. 14-27.
8. Дизрегуляционная патология нервной системы / под ред. Е. И. Гусева, Г. Н. Крыжановского. – М. : ООО «Медицинское информационное агенство. – 2009. - 512 с.
9. Дубинина Е.Е. Активность и изоферментный спектр супероксиддисмутазы эритроцитов и плазмы крови человека / Е.Е. Дубинина, Л.А. Сальникова, Л.Ф. Ефимова // Лаб. дело. - 1983. - №10. - С. 30-33.
10. Евдокимова О.В. Влияние йодсодержащих тиреоидных гормонов на синтез белков теплового шока в головном мозге крыс при стрессе и адаптации / О.В. Евдокимова, И.В. Городецкая // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2015. – Т. 14, №1. – С. 18-25.
11. Зяблицев С.В. Синдромы травматической хвороби при черпно-мозковій травмі / С.В. Зяблицев, В.М. Єльський. – Краматорськ : Каштан, 2020. – 240 с.
12. Кисилевич Р.Ш. Об определении витамина Е в крови / Р.Ш. Кисилевич, С.И. Скварко // Лабор дело. - 1972. - №8. - С. 473-475.
13. Коган В.С. Проблема анализа эндогенных продуктов перекисного окисления липидов / В.С. Коган, О.Н. Орлов, Л.Л. Прилипко. - М : Медицина, 1988. - 287 с.
14. Козинець Г.П. Нова концепція розвитку комбустіологічної служби в Україні / Г.П. Козинець, М.П. Комаров, А.В. Воронін // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2014. – Т. 15, №1. – С. 6-8.
15. Королюк М.А. Метод определения активности каталазы / М.А. Королюк, Л.И. Иванова, И.Г. Майорова, В.Е. Токарев // Лаб. дело. – 1988. - №1. – С. 16–19.
16. Крыжановский Г.Н. Некоторые общebiологические закономерности и базовые механизмы развития патологических процессов / Г.Н. Крыжановский // Архив патологии. - 2001. - № 6. - С. 44-49.
17. Моин В.М. Простой и специфический метод определения активности глутатионпероксидазы в эритроцитах / В.М. Моин // Лаб. дело. - 1986. - №12. - С. 724-727.
18. Рудакова-Шилина Н.К. Оценка антиоксидантной системы организма / Н.К. Рудакова-Шилина, Н.П. Матюхова // Лабор. дело. - 1982. - №1. - С. 19-22
19. Стальная И.Д. Современные методы в биохимии / И.Д. Стальная, Т.Г. Гаришвили. –М : Медицина, 1977. - С. 66-68.
20. Фісталь Е.Я. Комбустіологія / Е.Я. Фісталь, Г.П. Козинець, В.М. Носенко, Н.Н. Фісталь, Г.Е. Самойленко, В.В. Солошенко. – Донецк, 2005. – 272 с.
21. Чернякова Г.М. Сучасний погляд на місце ве лікування опіків з інфекційною складовою / Г.М. Чернякова, В.В. Мінухін, Є.П. Воронін // Вісник проблем біології і медицини. – 2016. - №4(133). – С. 68-72.
22. Barrett L.W. Understanding acute burn injury

- as a chronic disease / LW Barrett, V.S. Fear, J.C. Waithman, F.M. Wood, M.W. Fear // *Burns Trauma* – 2019. – Vol. 7. – P. 23. doi: 10.1186/s41038-019-0163-2.
23. Bonfoco E. Apoptosis and necrosis: two distinct events induced, respectively, by mild and intense insults with N-methyl-d-aspartate or nitric oxide superoxide in cortical cell cultures / E. Bonfoco, D. Krainc, M. Ankarcona, P. Nicotera, S.A. Lipton // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* - 1995. - Vol. 92. - P. 7162–7166.
24. Bramlett H.M. Патофизиология ишемического и травматического поражения мозга: сходство и различия / H.M. Bramlett, W.D. Dietrich // *Медицина неотложных состояний*. - 2006. - № 4 (5). - С. 32-34
25. Gunas I. Method of thermal burn trauma correction by means of cryoinfluence / I. Gunas, I. Dovgan, O. Masur. Abstracts are presented in *zusammen mit der Polish Anatomical Society with the participation of the Association des Anatomistes Verhandlungen der Anatomischen Gesellschaft, Olsztyn. Jena - Munchen : Der Urban & Fischer Verlag, 1997. – P. 105.*
26. Jeschke M.G. The hepatic response to thermal injury: is the liver important for postburn outcomes? / M.G. Jeschke // *Mol. Med.* – 2009. – Vol. 15. – P. 337–351.
27. Jeschke M.G. Long-Term Persistence of the Pathophysiologic Response to Severe Burn Injury / M.G. Jeschke, G.G. Gauglitz, G.A. Kulp, C.C. Finnerty, F.N. Williams, R. Kraft, O.E. Suman [et al.] // *PLoS One*. – 2011. – Vol. 6, N 7. – e21245. doi: 10.1371/journal.pone.0021245
28. Jeschke M.G. Burn injury / M.G. Jeschke, M.E. van Baar, M.A. Choudhry, K.K. Chung, N.S. Gibran, S. Logsetty // *Nat Rev Dis Primers*. – 2020. – Vol. 6, N1. – P. 11. doi: 10.1038/s41572-020-0145-5
29. Kallinen O. Multiple organ failure as a cause of death in patients with severe burns / O. Kallinen, K. Maisniemi, T. Buchling, E. Tukiainen, V. Koljonen // *J. Burn Care Res*. – 2012. – Vol. 33. – P. 206–211.
30. Keck M. Pathophysiology of burns / M. Keck, D.H. Herndon, L.P. Kamolz, M. Frey, M.G. Jeschke // *Wien. Med. Wochenschr.* – 2009. – Vol. 159. – P. 327–336.
31. Moroz V.M. Physiology / V.M. Moroz, O.A. Shandra, R.S. Vastyanov, M.V. Yoltukhivsky, O.D. Omelchenko. – Vinnytsia : Nova Knyha, 2016. – 722 с.
32. Nielson C.B. Burns: pathophysiology of systemic complications and current management / C.B. Nielson, N.C. Duethman, J.M. Howard, M. Moncure, J.G. Wood // *J. Burn Care Res*. – 2017. – Vol. 38. – P. 469–481.
33. Patwa S. Spinal cord motor neuron plasticity accompanies second-degree burn injury and chronic pain / S. Patwa, C.A. Benson, L. Dyer, K.L. Olson, L. Bangalore, M. Hill, S.G. Waxman, A.M. Tan // *Physiol Rep*. – 2019. – Vol. 7, N23. – e14288. doi: 10.14814/phy2.14288.
34. Robbins J. The movement of thyroid hormones in the central nervous system / J. Robbins, M. Lakshmanan // *Ada Med. Austriaca* – 1992. – Vol. 19, N1. – P.21–25.
35. Tiron O.I. Features of morphological changes in the thyroid gland of white male rats 1 day after thermal trauma of the skin on the background of the introduction of 0.9 % NaCl solution / O.I. Tiron // *Biomedical and Biosocial Anthropology*. – 2019. – N37. – P. 55-59.
36. Tiron O.I. Thyroid gland parenchyma morphological abnormalities in rats on the third day after skin thermal burning / O.I. Tiron, O.F. Dzygal, O.V. Onufryenko, O.M. Komlevoi, V.Yu. Shapovalov, O.I. Yatsyna // *World of Medicine and Biology*. – 2022. – N3(81). – P. 231-235.
37. Tiron O.I. Pathophysiological mechanisms of thyroid gland hormonal dysregulation during experimental thermal exposure / O.I. Tiron, R.S. Vastyanov, V.Yu. Shapovalov, O.I. Yatsyna, M.M. Kurtova // *World of Medicine and Biology*. – 2022. – N4(82). – P. 246-251.
38. Zhang Q.H. Burn injury induces gelsolin expression and cleavage in the brain of mice / Q.H. Zhang, J.C. Li, N. Dong, L.M. Tang, X.M. Zhu, Z.Y. Sheng, Y.M. Yao // *Neuroscience*. – 2013. – Vol. 228. – P. 60-72.

References

1. Akmaev I.G. Neyro-immuno-endokrinnyye vzaimodeystviya: ikh rol' v dizregulyatornoy patologii. *Patol. fiziologiya* 2001; 4: 3-10 [In Russian].
2. Andreeva L.I., Kozhemyakin L.A., Kishkun AA. Modifikatsiya metoda opredeleniya perekisey lipidov v teste s tiobarbiturovoy kislotoy. *Lab. delo*. 1998; 11 : 41-46 [In Russian].
3. Vastyanov R.S., Stoyanov AN., Demidov V.M., Bylsky D.V., Antonenko S.A.,

- 216
- Neskoromnaya N.V., Sivolap M.Yu., Pulyk A.R. Povrezhdeniya travmaticheskogo i gipoksicheskogo geneza: obshchnost' patogeneticheskikh mekhanizmov. *Journal of Education, Health and Sport*. 2016; 6(9) : 285-304 [In Russian].
4. Vlasova S.N., Shabunina E.I., Pereslegina I.A. Aktivnost' glutationzavisimyykh fermentov eritrotsitov pri khronicheskikh zabolevaniyakh pecheni u detey. *Lab. delo*. 1990; 8 : 19-21 [In Russian].
 5. Voyenno-poln^oova khirurgiya Ред. Я.Л. Заруцький, В.Я. Білий. – Київ : ФЕНІКС, 2018: 544 [In Ukrainian].
 6. Voskresensky O.N. Svobodno-radikal'noye okisleniye, antioksidanty i ateroskleroz. *Kardiologiya*. 1981; 6: 118-123 [In Russian].
 7. Voskresensky O.N., Shutaev I.A., Bobyrev V.N. Antioksidantnaya sistema v ontogeneze i stareniiu *Vopr. med. khimii*. 1982; 1: 14-27 [In Russian].
 8. Dizregulyatsionnaya patologiya nervnoy sistemy / Ye.I. Gusev, G.N. Kryzhanovskiy (Eds.). M : ООО "Meditsinskoye informatsionnoye agenstvo", 2009: 512 [In Russian]
 9. Dubinina E.E., Salnikova L.A., Efimova L.F. Aktivnost' i izofermentnyy spektr superoksiddismutazy eritrotsitov i plazmy krovi cheloveka *Lab. delo*. 1983; 10: 30-33 [In Russian].
 10. Evdokimova O.V., Gorodetskaya I.V. Vliyaniye yodsoderzhashchikh tireoidnykh gormonov na sintez belkov teplovogo shoka v golovnom mozge krysa pri stresse i adaptatsii. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2015; 14(1): 18-25 [In Russian].
 11. Zyablitzev S.V., Yelskiy V.M. Syndromy travmatichnoy khvoroby pry chernpno-mozkoviy travmi. *Kramatorsk* : Kashtan, 2020: 240 [In Ukrainian].
 12. Kisilevich R.Sh., Skvarko S.I. Ob opredelenii vitamina Ye v krovi. *Labor delo*. 1972; 8: 473-475 [In Russian].
 13. Kogan V.S., Orlov O.N., Prilipko L.L. Problema analiza endogennykh produktov perekisnogo okisleniya lipidov. M : Meditsina, 1988: 287 [In Russian].
 14. Kozynets G.P., Komarov M.P., Voronin A.V. Nova kontseptsiya rozvytku kombustiolohichnoy sluzhby v Ukrayini. *Vestnik neotlozhnoy i vosstanovitel'noy meditsiny*. 2014;15(1): 6-8 [In Ukrainian].
 15. Korolyuk M.A., Ivanova L.I., Mayorova I.G., Tokarev V.E. Metod opredeleniya aktivnosti katalazy. *Lab. delo*. 1988; 1: 16–19 [In Russian].
 16. Kryzhanovsky G.N. Nekotoryye obshchebiologicheskiye zakonomernosti i bazovyye mekhanizmy razvitiya patologicheskikh protsessov. *Arkhiv patologii*. 2001; 6: 44-49 [In Russian].
 17. Moin V.M. Prostoy i spetsificheskyy metod opredeleniya aktivnosti glutationperoksidazy v eritrotsitakh. *Lab. delo*. 1986; 12: 724-727 [In Russian].
 18. Rudakova-Shilina N.K., Matyukhova N.P. Otsenka antioksidantnoy sistemy organizma *Labor. delo*. 1982; 1: 19-22 [In Russian].
 19. Stalnaya I.D., Garishvili T.G. Sovremennyye metody v biokhিমii. M : Meditsina, 1977: 66-68 [In Russian].
 20. Fital E.Ya., Kozynets G.P., Nosenko V.M., Fital N.N., Samoilenko G.E., Soloshenko V.V. *Kombustologiya – Donetsk*, 2005: 272 [In Russian].
 21. Chernyakova H.M., Minukhin V.V., Voronin E.P. Suchasnyy pohlyad na mistseve likuvannya opikiv z infektsiynoyu skladovoyu. *Visnyk problem biolohiyi i medytsyny*. 2016; 4(133): 68-72 [In Ukrainian].
 22. Barrett LW, Fear VS, Waithman JC, Wood FM, Fear MW. Understanding acute burn injury as a chronic disease. *Burns Trauma*. 2019; 7: 23. doi: 10.1186/s41038-019-0163-2.
 23. Bonfoco E, Krainc D, Ankarcona M, Nicotera P, Lipton SA Apoptosis and necrosis: two distinct events induced, respectively, by mild and intense insults with N-methyl-d-aspartate or nitric oxide D superoxide in cortical cell cultures. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1995; 92: 7162–7166.
 24. Bramlett HM, Dietrich WD. Pathophysiology of ischemic and traumatic brain injury: similarities and differences. *Emergency Medicine*. 2006; 4(5): 32-34
 25. Gunas I, Dovgan I, Masur O. Method of thermal burn trauma correction by means of cryoinfluence. Abstracts are presented in zusammen mit der Polish Anatomical Society with the participation of the Association des Anatomistes *Verhandlungen der Anatomischen Gesellschaft, Olsztyn. Jena - Munchen* : Der Urban & Fischer Verlag, 1997: 105.
 26. Jeschke MG. The hepatic response to thermal injury: is the liver important for

- postburn outcomes? Mol. Med. 2009; 15: 337–351.
27. Jeschke MG, Gauglitz GG, Kulp GA, Finnerty CC, Williams FN, Kraft R, Suman OE. [et al.] Long-Term Persistence of the Pathophysiologic Response to Severe Burn Injury. PLoS One. 2011; 6(7): e21245. doi: 10.1371/journal.pone.0021245
28. Jeschke MG, van Baar ME, Choudhry MA, Chung KK, Gibran NS, Logsetty S. Burn injury. Nat Rev Dis Primers. 2020; 6(1):11. doi: 10.1038/s41572-020-0145-5
29. Kallinen O, Maisniemi K, Böhling T, Tukiainen E, Koljonen V. Multiple organ failure as a cause of death in patients with severe burns. J. Burn Care Res. 2012; 33: 206–211.
30. Keck M, Herndon D.H, Kamolz L.P., Frey M, Jeschke M.G. Pathophysiology of burns. Wien. Med. Wochenschr. 2009; 159: 327–336.
31. Moroz VM, Shandra OA, Vastyanov RS, Yoltukhivsky MV, Omelchenko OD. Physiology. Vinnytsia : Nova Knyha, 2016: 722.
32. Nielson CB, Duethman NC, Howard JM, Moncure M, Wood J.G. Burns: pathophysiology of systemic complications and current management. J. Burn Care Res. 2017; 38: 469–481.
33. Patwa S, Benson CA, Dyer L, Olson KL, Bangalore L, Hill M, Waxman SG, Tan AM. Spinal cord motor neuron plasticity accompanies second-degree burn injury and chronic pain. Physiol Rep. 2019; 7(23): e14288. doi: 10.14814/phy2.14288.
34. Robbins J, Lakshmanan M. The movement of thyroid hormones in the central nervous system. Ada Med. Austriaca 1992; 19(1): 21–25.
35. Tiron OI. Features of morphological changes in the thyroid gland of white male rats 1 day after thermal trauma of the skin on the background of the introduction of 0.9 % NaCl solution. Biomedical and Biosocial Anthropology, 2019; 37: 55-59.
36. Tiron OI, Dzygal OF, Onufryenko OV, Komlevoi OM, Shapovalov VYu, Yatsyna OI. Thyroid gland parenchyma morphological abnormalities in rats on the third day after skin thermal burning. World of Medicine and Biology. 2022; 3(81): 231-235.
37. Tiron OI, Vastyanov RS, Shapovalov VYu, Yatsyna OI, Kurtova MM. Pathophysiological mechanisms of thyroid gland hormonal dysregulation during experimental thermal exposure. World of Medicine and Biology. 2022; 4(82): 246-251.
38. Zhang QH, Li JC, Dong N, Tang LM, Zhu XM, Sheng ZY, Yao YM. Burn injury induces gelsolin expression and cleavage in the brain of mice. Neuroscience. 2013; 228: 60-72.

*Вперше надійшла до редакції 05.01.2023 р.
Рекомендована до друку на засіданні
редакційної колегії після рецензування*

УДК 615.213.015.2+557.146.1

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.7617912>

ВПЛИВ МОДУЛЯЦІЇ АКТИВНОСТІ НЕЙРОМЕДІАТОРНИХ СИСТЕМ СТІАТУМУ НА ВИРАЖЕНІСТЬ ПОВЕДІНКИ ПРОТЯГОМ ПЛАВАННЯ ЩУРІВ ПРИ ПІЛОКАРПІН-ІНДУКОВАНІЙ ХРОНІЧНІЙ СУДОМНІЙ АКТИВНОСТІ

Кашченко О.А., Волохова Г.О., Стоянов О.М., Дзыгал О.Ф., Заяць Л.М.¹

Одеський національний медичний університет, oll.reliable@gmail.com

¹Івано-Франківський національний медичний університет

ВЛИЯНИЕ МОДУЛЯЦИИ АКТИВНОСТИ НЕЙРОМЕДИАТОРНЫХ СИСТЕМ СТИАТУМА НА ВЫРАЖЕННОСТЬ ПОВЕДЕНИЯ ПРИ ПЛАВАНИИ КРЫС ПРИ ПИЛОКАРПИН-ВЫЗВАННОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СУДОРОЖНОЙ АКТИВНОСТИ

Кашченко О.А., Волохова Г.А., Стоянов А.Н., Дзыгал А.Ф., Заяц Л.М.¹

Одесский национальный медицинский университет, oll.reliable@gmail.com

¹Ивано-Франковский национальный медицинский университет

THE INFLUENCE OF STRIATAL NEUROTRANSMITTER SYSTEMS ACTIVITY MODULATION ON SWIMMING BEHAVIOR OF RATS WITH PILOCARPINE-INDUCED CHRONIC SEIZURE ACTIVITY

Kashchenko O.A., Volokhova G.O., Stoyanov O.M., Dzygal O.F., Zayats L.M.¹

Odessa National Medical University, oll.reliable@gmail.com

¹Ivano-Frankivsk National Medical University,

218

Summary/Резюме

The cholinergic mechanisms involvement in convulsive activity pathogenetic mechanisms is interesting. Our interest has been drawn to pilocarpine-induced chronic seizure activity latent period since the lack of seizure manifestations in it should force researchers to study other correlates of seizure activity presence. The aim of work - to study the rats swimming behavior during interictal period of pilocarpine-induced seizure activity. It was found that nature of swimming behavior changes in rats during the interictal period of pilocarpine-induced chronic convulsive syndrome. These changes are characterized by an increase in the number of passive-adaptive swimming elements and a difficulty to switch to active-adaptive behavior in the swimming test. It was shown that the nature of animal behavior and the ability to switch to active-adaptive behavior in the swimming test changed after intrastriatal administration of substances that modulate the cholinergic, dopaminergic, and GABAergic neurotransmitter systems activity. The authors note that interictal behavioral disorders recorded in chronic brain epileptization are protective reactions in terms of regulatory sanogenic systems influence on the convulsive syndrome determinant. Additionally to likely diagnostic importance, the study of non-convulsive behavioral correlates of epileptiform activity is useful in the aspect of brain antiepileptic system mechanisms clarification. Further study of the chronic seizure activity non-convulsive behavioral correlates will provide clinicians with experimental evidence of epileptiform activity presence in patients

with certain behavioral disorders.

Key words: *pilocarpine, interictal period, swimming behavior, caudate nucleus, neurotransmitter systems, brain excitability*

Цікавим є залучення холінергічних механізмів до патогенетичних механізмів судомної активності. Нашу зацікавленість привернув латентний період пілокарпін-індукованої хронічної судомної активності, оскільки відсутні при ньому судомні прояви мають примусити дослідників вивчати інші кореляції наявності латентної форми судомної активності. Мета роботи - дослідження поведінки щурів протягом плавання за умов інтеріктального періоду пілокарпін-спричиненої судомної активності. Встановлено, що у щурів протягом інтеріктального періоду пілокарпін-викликаного хронічного судомного синдрому змінюється характер поведінки протягом плавання, що проявляється зростанням числа плавальних елементів пасивно-адаптивного характеру та утрудненням здатності до переключення на активно-адаптивну поведінку в плавальному тесті. Показано, що характер плавальної поведінки тварин та здатність до переключення на активно-адаптивну поведінку в плавальному тесті змінювався при внутрішньостріарному введенні речовин, які модулюють активність холінергічної, дофамінергічної та ГАМК-ергічної нейромедіаторних систем. Автори висловлюють, що інтеріктальні поведінкові розлади, які реєструються за умов хронічної епілептизації мозку, є захисними реакціями з точки зору впливу регуляторних саногенних систем на детермінанту судомного синдрому. Додатково до ймовірної діагностичної важливості, вивчення несудомних поведінкових корелятивів епілептиформної активності є корисним в аспекті з'ясування механізмів функціонування антиепілептичної системи мозку. Подальше вивчення несудомних поведінкових корелятивів хронічної судомної активності дозволить надати клініцистам експериментальні докази наявності епілептиформної активності у пацієнтів через виявлення певних поведінкових зрушень.

Ключові слова: *пілокарпін, інтеріктальний період, поведінка протягом плавання, хвостате ядро, нейротрансмітерні системи, збудливість мозку*

Интересно вовлечение холинергических механизмов в патогенетические механизмы судорожной активности. Наш интерес привлек латентный период пилокарпин-индуцированной хронической судорожной активности, поскольку отсутствующие при нем судорожные проявления должны заставить исследователей изучать другие корреляты наличия латентной формы судорожной активности. Цель работы – исследование поведения крыс при плавании в условиях интериктального периода пилокарпин-вызванной судорожной активности. Установлено, что у крыс в течение интериктального периода пилокарпин-вызванного хронического судорожного синдрома изменяется характер поведения при плавании, что проявляется увеличением числа плавательных элементов пассивно-адаптивного характера и затруднением способности к переключению на активно-адаптивное поведение в плавательном тесте. Показано, что характер поведения животных и способность к переключению на активно-адаптивное поведение в плавательном тесте изменялось при внутривентрикулярном введении веществ, модулирующих активность холинергической, дофаминергической и ГАМК-ергической нейромедиаторных систем. Авторы отмечают, что интериктальные поведенческие расстройства, регистрируемые при хронической эпилептизации мозга, являются защитными реакциями с точки зрения влияния регуляторных саногенных систем на детерминанту судорожного синдрома. Дополнительно к вероятной диагностической важности, изучение несудорожных поведенческих коррелятов эпилептиформной ак-

тивності являється полезним в аспекте выяснення механізмів функціонування антиепілептичної системи мозку. Дальніше дослідження несудорожних поведінкових корелятів хронічної судорожної активності дозволить надати клініцистам експериментальні доказателі наявності епілептиформної активності у пацієнтів при виявленні певних поведінкових порушень.

Ключевые слова: пілокарпін, інтеріктальний період, поведінка в теченні плавання, хвостатое ядро, нейротрансмітерні системи, збудимість мозку

Вступ

Останніми роками більшу зацікавленість приваблюють експериментальні та лабораторно-клінічні дослідження взаємозв'язку холінергічних механізмів з функціонуванням різних видів активностей в ЦНС, з акцентом в бік залучення холінергічних механізмів до патогенетичних механізмів судомної активності [10, 11]. Це пов'язано переважно з певною клініко-експериментальною аналогією між холінергічними моделями і деякими формами епілепсії в клініці [15, 16]. Важливими є роботи, у яких доведено, що внутрішньомігдалікове або системне введення різних М-холінолітичних препаратів спричиняє появу тривалих судорог, що поєднуються зі значним ушкодженням структур переднього мозку [6, 12]. Показано, що системне та внутрішньошлуночкове введення агоністу М-холінорецепторів пілокарпину у великих дозах щурам і мишам викликає поведінкові і електрографічні судомні прояви [13]. Пілокарпін при системному введенні викликає послідовні поведінкові і електрографічні зміни, які можуть бути розділені на три періоди [20]: гострий період – епілептичний статус – з тривалістю до 24 год; латентний період з прогресивною нормалізацією ЕЕГ і поведінки з тривалістю від 4 до 25 днів; хронічний період зі спонтанними повторюваними судомами 3-5 разів на тиждень.

Нашу зацікавленість привернув латентний період пілокарпін-індукованої хронічної судомної активності, оскільки відсутні при ньому судомні прояви мають примусити дослідників вивчати інші кореляти наявності прихованої (латентної форми) судомної активності. За нашим

припущенням, яке базується на концепції академіка Г.М. Крижановського про формування патологічної системи внаслідок розвитку детермінанти певного нейропатологічного синдрому, яким є судомний синдром, саме сформована нова патодинамічна організація у вигляді патологічної системи, розвиваючись прогресивно, є патофізіологічним підґрунтям подальшої динаміки формування нейропатологічного судомного синдрому [3]. До нової патодинамічної структури залучаються структури моторної кори головного мозку, частіше за все його іпсилатеральної півкулі, генеруючи потужні електричні потенціали, сукупним виходом чого є збільшення інтенсивності поведінкових судом [5]. Їх прояв, вираженість, динаміка протягом інтеріктального періоду, а також ймовірні механізми розвитку є недостатньо вивченими за умов хронічного епілептогенезу. Ці й інші дані та логічні припущення свідчать на користь подальших досліджень вираженості поведінкових порушень в динаміці інтеріктального періоду пілокарпін-спричиненої форми судомної активності, а також у з'ясуванні структур мозку та патофізіологічних механізмів, які детермінують їх прояви.

Метою дослідження є дослідження поведінки щурів протягом плавання за умов інтеріктального періоду пілокарпін-спричиненої судомної активності.

Матеріали і методи дослідження

Робота з експериментальними тваринами проводилася відповідно до вимог, викладених у вітчизняних та міжнародних

рекомендаціях, нормах і вимогах стосовно використання лабораторних тварин у експериментальних дослідженнях (Конвенція Ради Європи, 1986; Закон України «Про захист тварин від жорстокого поводження» від 21.02.2006, №3447-IV). Роботу з тваринами проводили, дотримуючись норм проведення дослідів, прийнятих комісією з етики проведення експериментальних досліджень ОНМедУ, та правил, що передбачені Європейською комісією з нагляду за проведенням лабораторних та інших дослідів з участю експериментальних тварин різних видів. Експериментальні дослідження проводилися за умов хронічного експерименту на 301 щурі-самці лінії Вістар статевозрілого віку масою від 180 до 250 г. З метою приручення тварин і відсутності у них стресової реакції у відповідь на взяття їх корнцангом, щурів перед початком експерименту тримали в руках по 2-3 хв. протягом 5 днів, що полегшувало подальші досліді.

Тваринам, наркотизованим кетаміном (2.0 мг/кг, в/оч), імплантували монополярні електроди (ніхромовий дріт, діаметр кінчика 0.10-0.15 мм, з лаковою ізоляцією, окрім кінчиків) за координатами стереотаксичного атласу [17] у хвостатому ядрі (AP=+0,2; L=3,0; H=5,5). З метою запобігання розвитку інфекції, тваринам щодня одноразово протягом 5 днів після операції вводили стрептоміцин дозою 30000 МО/кг (в/очер). Після операції тварин брали до дослідів через 7-10 діб.

Пілокарпін готували в розчині NaCl (р=7,4) безпосередньо перед початком досліджень і вводили внутрішньочеревно дозою 280 мг/кг. В окремі серії дослідів за 3 хв до ін'єкції пілокарпіну в/очер вводили атропін (50 мг/кг).

За 24 год після введення пілокарпіну (в інтеріктальному періоді, в дослідній групі) або фізіологічного розчину (в контрольній групі) у щурів оцінювали поведінку протягом плавання [8]. Зокрема, спостерігали за характером поведінки тварин протягом плавання протягом 6 хв

після розміщення їх у басейні з водою. Визначали такі різновиди пасивно-адаптивної поведінки протягом плавання щурів: кількість пасивно-адаптивних плавальних актів, показник варіабельності – відношення кількості тварин (у %), у яких спостерігалось 3 і більше поведінкових актів, до кількості тварин у групі, а також показник максимальної варіабельності – процентне відношення кількості тварин, у яких реєструвалися всі 6 пасивно-адаптивні плавальні акти, до загальної кількості тварин у групі. По закінченні дослідів вивчали здатність тварин щодо переведення на активно-адаптивну поведінку згідно з методикою [21].

В окремі серії експериментів досліджували особливості поведінки протягом плавання і здатність до переведення на активно-адаптивну поведінку щурів із контрольної і дослідної груп, яким здійснювали локальні внутрішньостриарні мікроін'єкції агоністів та антагоністів холінергічної (карбахол дозою 100 нг і скополамін – 500 нг), дофамінергічної (апоморфін – 250 нг і галоперидол – 500 нг) і ГАМК-ергічної (мусцимол – 2,0 нг і бікукулін – 20 нг) нейромедіаторних систем [21]. Щоб оцінити зміни чутливості до дії зазначених вище речовин, застосовували дози, які були на порядок меншими від початкових. Вказані препарати вводили в умовах вільної поведінки тварин через попередньо стереотаксично імплантовані канюлі за допомогою мікроін'єктора "SGE" (Австралія) об'ємом 2,0 мкл. До складу кожної групи входило не менш як 10 тварин.

Отримані дані обчислювали за допомогою програми статистичного аналізу "Statgraph" із використанням параметричних і непараметричних методів статистичного аналізу. $p < 0.05$ вважали мінімальною статистичною вірогідністю.

Результати дослідження та їх обговорення

1. Дослідження поведінки протягом пла-

вання в інтеріктальному періоді пілокарпін-індукованих судом

При розміщенні в басейн із водою щурів контрольної групи у 6 із 13 відзначалося по одному пасивно-адаптивному плавальному акті (плавання уздовж стінки, "топання" води в центрі або біля стінки басейну). Число пасивно-адаптив-

них плавальних актів у інших тварин перевищувало 3 елементи. Однак, усі 6 форм пасивно-адаптивного поведінки не відзначалися у жодної тварини. Середнє число пасивно-адаптивних актів у щурів контрольної групи складало $2,23 \pm 0,34$, показник варіабельності при цьому дорівнював 50% (таблиця).

Таблиця

Вплив модуляції нейромедіаторних систем стріатума на пасивно-адаптивну плавальну поведінку щурів в інтеріктальному періоді пілокарпін-викликаних судом

№	Групи тварин	Число пасивно-адаптивних елементів, $M \pm m$	Показник варіабельності, %	Показник макс. варіабельності, %
1.	Фізіологічний розчин, 2 мкл, в/стріарно, n=13	2,23±0,34	50	0
2.	Атропін (50 мг/кг, в/очер) + фізіол. р-н (2 мкл, в/стр.), n=10	1,90±0,28	30	0
3.	Пілокарпін судоми + фізіол. розчин, n=11	4.54±0.35@	92@@	23@@
4.	Пілокарпін судоми + атропін + фізіол. розчин (в/стр), n=11	2.00±0.30	40	0
5.	Карбахол, 10 нг, n=11	1,91±0,31	45	0
6.	Карбахол, 100 нг, n=11	3,64±0,24#	100**	0
7.	Пілокарпін судоми + карбахол, 10 нг, n=11	5,64±0,36#	91	91**
8.	Пілокарпін судоми + карбахол, 100 нг, n=11	5,82±0,18#	100	91**
9.	Скополамін, 50 нг, n=12	2,17±0,30	42	0
10.	Скополамін, 500 нг, n=12	1,17±0,11#	0*	0
11.	Пілокарпін судоми + скополамін, 50 нг, n=12	4,42±0,42	83	25
12.	Пілокарпін судоми + скополамін, 500 нг, n=12	3,17±0,56	42*	25
13.	Апоморфін, 25 нг, n=14	2,43±0,36	50	0
14.	Апоморфін, 250 нг, n=11	3,27±0,14	100*	0
15.	Пілокарпін судоми + апоморфін, 25 нг, n=14	5,64±0,29#	93	86**
16.	Пілокарпін судоми + апоморфін, 250 нг, n=11	5,91±0,09#	100	91**
17.	Галоперидол, 50 нг, n=12	2,33±0,28	50	0
18.	Галоперидол, 500 нг, n=10	1,20±0,13#	0*	0
19.	Пілокарпін судоми + галоперидол, 50 нг, n=12	1,17±0,11#	0***	0
20.	Пілокарпін судоми + галоперидол, 500 нг, n=10	1,50±0,22#	10**	0
21.	Мусцимол, 0,2 нг, n=12	2,33±0,28	50	0
22.	Мусцимол, 2,0 нг, n=11	1,18±0,12#	0*	0
23.	Пілокарпін судоми + мусцимол, 0,2 нг, n=12	1,92±0,29#	42*	0
24.	Пілокарпін судоми + мусцимол, 2,0 нг, n=11	1,09±0,09#	0***	0
25.	Бікукулін, 2,0 нг, n=13	2,31±0,29	54	0
26.	Бікукулін, 20 нг, n=13	3,31±0,17	100*	0
27.	Пілокарпін судоми + бікукулін, 2,0 нг, n=13	5,85±0,15#	100	92**
28.	Пілокарпін судоми + бікукулін, 20 нг, n=13	6,0±0#	100	100**

Примітки: * - $P < 0.05$, ** - $P < 0.01$ і *** - $P < 0.001$ – достовірні розходження досліджуваних показників порівняно з такими при введенні фізіологічного розчину (статистичний критерій АНОВА + Ньюман-Кулз).

- $P < 0.05$ достовірні розходження досліджуваних показників порівняно з такими при введенні фізіологічного розчину (статистичний критерій Крушквалл-Валліс).

@ - $P < 0.05$ – достовірні розходження досліджуваних показників порівняно з такими в контрольній групі (АНОВА + Ньюманн-Кулз).

@@ - $P < 0.05$ – достовірні розходження досліджуваних показників порівняно з такими в контрольній групі (статистичний критерій Крушквалл-Валліс).

Серед тварин дослідної групи тільки у одного щура з уведеним пілокарпінном відзначалися 2 пасивно-адаптивних плавальних акти, у інших щурів дослідної групи число пасивно-адаптивних плавальних актів перевищувало 3. При цьому, середнє число пасивно-адаптивних актів у щурів дослідної групи вдвічі перевищувало відповідний показник у щурів контрольної групи ($P < 0,05$). Показники варіабельності і максимальної варіабельності склали, відповідно, 92% і 23%, що також істотно ($P < 0,05$) перевищувало аналогічні дані, які були одержані в контрольних спостереженнях.

У випадку попереднього

введення атропіну (50 мг/кг) інтактним щурам середнє число пасивно-адаптивних плавальних актів складало $1,90 \pm 0,28$, що істотно не розрізнялося з аналогічними контрольними показниками. Показники варіабельності і максимальної варіабельності в обох досліджуваних групах щурів також не розрізнялися істотно ($P > 0,05$). Середнє число пасивно-адаптивних плавальних актів у щурів, яким пілокарпін вводили на фоні попереднього введення атропіну, не відрізнялося від аналогічного контрольного показника. Показники варіабельності і максимальної варіабельності у щурів за цих умов були, відповідно, 40% і 0%, і не розрізнялися з відповідними даними, які відзначалися у щурів без введення атропіну ($P > 0,05$).

Після введення карбахолу (10 нг) у хвостаті ядра щурів, яким попередньо було введено пілокарпін, у всіх тварин відзначалися по 6 елементів пасивно-адаптивного плавання. Число пасивно-адаптивних плавальних актів було на 25% більше, ніж до застосування карбахолу ($P < 0,05$). Дія карбахолу з цих умов сприяла зростанню показника максимальної варіабельності у щурів дослідної групи в 4 рази ($P < 0,01$). У випадку введення карбахолу більшою дозою (100 нг) в хвостаті ядра щурів дослідної групи у всіх тварин відзначалися по 6 пасивно-адаптивних плавальних елементів, що істотно перевищувало відповідні дані, зареєстровані до застосування карбахолу ($P < 0,05$). Дія карбахолу в цих умовах сприяла також зростанню показника максимальної варіабельності в щурів дослідної групи в 4 рази ($P < 0,01$).

Після введення в стріатум скополаміну (50 нг) щурам дослідної групи показники числа пасивно-адаптивних плавальних елементів, варіабельності і максимальної варіабельності також істотно не розрізнялися з відповідними показниками до його введення. У результаті мікроін'єкції скополаміну (500 нг) у хвостаті ядра щурів із уведеним пілокарпіном

у 7 з них відзначалися по 1–2 пасивно-адаптивних плавальних акти: показник варіабельності був у 2,2 рази менше за такий до введення препарату ($P < 0,05$).

Після введення в стріатум апоморфіну (25 нг) щурам дослідної групи у 13 з 14 щурів відзначалися всі 6 елементів пасивно-адаптивної плавальної поведінки, у 1 щура – 3 елементи. Число пасивно-адаптивних плавальних елементів за цих умов на 26% перевищувало відповідний показник в контрольних спостереженнях ($P < 0,05$). За цих умов показник максимальної варіабельності істотно (у 3,7 рази; $P < 0,01$) перевищував аналогічний показник, який був зареєстрований у щурів без введення апоморфіну. Внутрішньостріарне введення апоморфіну (250 нг) щурам дослідної групи викликало появу максимального числа пасивно-адаптивних плавальних елементів у всіх тварин, що на 32% перевищувало відповідний показник в контрольних спостереженнях ($P < 0,05$). За цих умовах показник максимальної варіабельності істотно ($P < 0,01$) перевищував аналогічний показник, отриманий у щурів без введення апоморфіну.

Внаслідок внутрішньостріарного введення галоперідолу (50 нг) у хвостаті ядро щурів із уведеним пілокарпіном у 5 щурів з 10 відзначалося по 2 і у 7 – по 1 пасивно-адаптивному плавальному елементу. Число пасивно-адаптивних плавальних актів було в 3.5 рази менше, ніж у контрольних спостереженнях ($P < 0,05$). Показник варіабельності за цих умов був істотно меншим щодо такого значення до застосування галоперідолу ($P < 0,01$). У випадку введення галоперідолу (500 нг) у хвостаті ядро щурів із уведеним пілокарпіном у 6 щурів з 10 відзначалося по 2, у 1 щура – 3 і у 3 – по 1 пасивно-адаптивному плавальному елементу. Число пасивно-адаптивних плавальних форм було в 3 рази менше, ніж у контрольних спостереженнях ($P < 0,05$). Показник варіабельності за цих умов був у 9 разів меншим щодо такого значення до застосу-

вання галоперідолу ($P < 0,01$).

В результаті введення мусцимолу (0,2 нг) у хвостаті ядра щурів дослідної групи число пасивно-адаптивних плавальних актів і показник варіабельності також були істотно меншими ($P < 0,05$), ніж до введення даного препарату. У випадку внутрішньостріарного введення мусцимолу (2,0 нг) щурам з раніше введеним пілокарпіном число пасивно-адаптивних плавальних елементів було на 47% менше, ніж у контрольних спостереженнях ($P < 0,05$). Показники варіабельності і максимальної варіабельності за цих умов дорівнювали 0, що дозволяє оцінити показник варіабельності як істотно менший ($P < 0,05$) у порівнянні з таким до введення мусцимолу.

Після внутрішньостріарного введення бікукуліну (2,0 нг) щурам дослідної групи у 10 щурів з 13 відзначалося по 6 пасивно-адаптивних плавальних елементів, в інших 3 – по 5: при цьому середнє число форм пасивно-адаптивного плавання на 23% перевищувало відповідний показник до введення препарату ($P < 0,05$). Показник максимальної варіабельності за цих умов був у 4 рази більший ($P < 0,01$) за такий до моменту введення бікукуліну. Після внутрішньостріарної мікроін'єкції бікукуліну (20 нг) щурам із введеним пілокарпіном у всіх щурів відзначалося по 6 пасивно-адаптивних плавальних актів: число пасивно-адаптивних елементів на 24% перевищувало аналогічний показник до введення препарату ($P < 0,05$). Показник максимальної варіабельності при цьому був максимальним та перевищував відповідний показник до введення бікукуліну у 4,3 рази ($P < 0,01$).

2. Дослідження здатності до

переключення на активно-адаптивну поведінку в інтеріктальному періоді пілокарпін-індукованих судом

По завершенню плавання 2 щура контрольної групи (з 13) уникали по мотузці з басейну відразу після безпосереднього візуального контакту, 8 – після торкання мотузкою кінчика морди, а інші взагалі не вибиралися з басейну. Ступінь контакту з мотузкою, необхідна для виходу тварин з води, складала, таким чином, $0,85 \pm 0,10$ балів. Ступінь контакту з мотузкою, яка була необхідна для виходу з води щурів дослідної групи з введеним пілокарпіном була в 3,4 рази більше відповід-

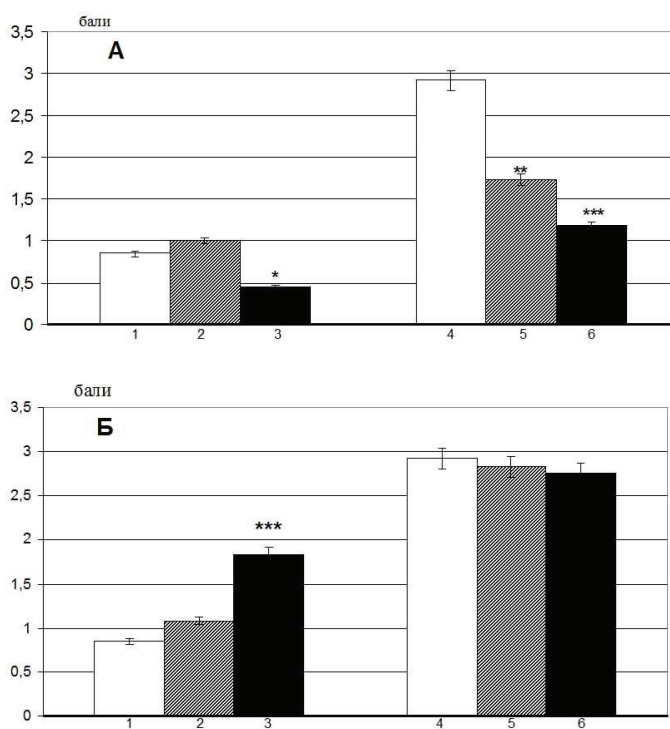


Рис. 1. Вплив модуляції холінергічної нейромедіаторної системи стріатума на уникання з басейну щурів з пілокарпін-викликаними судорогами.

За віссю абсцис – фрагмент А - 1-6, відповідно, групи щурів, яким вводили фізіологічний розчин в/чер і в/стр, фізіологічний розчин в/чер і карбахол (10 нг, в/стр), фізіологічний розчин в/чер і карбахол (100 нг, в/стр), пілокарпін в/чер і фізіол. р-н в/стр, пілокарпін і карбахол (10 нг, в/стр), пілокарпін і карбахол (100 нг, в/стр); фрагмент Б - 1-6, відповідно, групи щурів, яким вводили фізіологічний розчин в/чер і в/стр, фізіологічний розчин в/чер і скополамін (50 нг, в/стр), фізіологічний розчин в/чер і скополамін (500 нг, в/стр), пілокарпін в/чер і фізіол. р-н в/стр, пілокарпін і скополамін (50 нг, в/стр), пілокарпін і скополамін (500 нг, в/стр).

Примітки: * - $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$, *** - $P < 0,001$ – достовірні розходження досліджуваних показників щодо аналогічних даних у щурів контрольної групи (статистичний критерій АНОВА + Ньюман-Кулз).

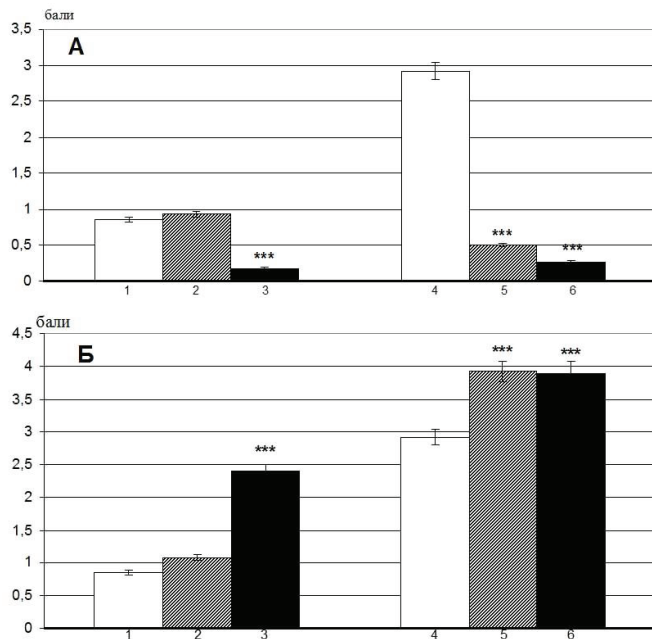


Рис. 2. Вплив модуляції дофамінергічної нейромедіаторної системи стріатума на уникання з басейну щурів з пілокарпін-викликаними судорогами.

За віссю абсцис – фрагмент А - 1-6, відповідно, групи щурів, яким вводили фізіологічний розчин в/чер і в/стр, фізіологічний розчин в/чер і апоморфін (25 нг, в/стр), фізіологічний розчин в/чер і апоморфін (250 нг, в/стр), пілокарпін в/чер і фізіол. р-н в/стр, пілокарпін і апоморфін (25 нг, в/стр), пілокарпін і апоморфін (250 нг, в/стр);

фрагмент Б - 1-6, відповідно, групи щурів, яким вводили фізіологічний розчин в/чер і в/стр, фізіологічний розчин в/чер і галоперідол (50 нг, у/стр), фізіологічний розчин в/чер і галоперідол (500 нг, у/стр), пілокарпін в/чер і фізіол. р-н в/стр, пілокарпін і галоперідол (50 нг, в/стр), пілокарпін і галоперідол (500 нг, в/стр).

Примітки: *** - $P < 0.001$ – достовірні розходження досліджуваних показників щодо аналогічних даних у щурів контрольної групи (статистичний критерій АНОВА + Ньюман-Кулз).

ного показника у щурів контрольної групи ($P < 0,001$). Досліджувані показники у щурів обох груп не змінювалися істотно у випадку попереднього введення атропіну.

Після внутрішньостріарного введення карбахолу (10 нг) щурам із уведеним пілокарпіном 7 щурів з 11 вибиралися з води після торкання мотузкою кінчиком морди, а інші 4 – після візуального контакту з мотузкою. Ступінь контакту з мотузкою, необхідний для виходу з води, за цих умов був на 41% менше відповідного показника в щурів до введення карбахолу ($P < 0,01$; Рис. 1). Ступінь контакту з мотузкою, необхідний для виходу з води, в групі щурів із уведеним пілокарпіном після внутрішньостріарного введення карбахолу

(100 нг) був у 2,5 рази меншу щодо аналогічної, зареєстрованої у щурів до моменту введення карбахолу ($P < 0,001$).

Після введення скополаміну (50 нг) у хвостаті ядра щурам, яким вводили пілокарпін, 10 з 12 щурів уникали з басейну після контакту з мотузкою кінчиком морди і передніх лап. Досліджуваний показник значно не відрізнявся в групах щурів до і після введення скополаміну. Внаслідок введення скополаміну (500 нг) у хвостаті ядра щурам, яким вводили пілокарпін, показник ступеня контакту з мотузкою, необхідний для уникання з води, істотно не відрізнявся від такого показника у щурів до введення препарату ($P > 0.05$).

Після внутрішньостріарного введення апоморфіну (25 нг) 8 щурів із уведеним пілокарпіном здійснювали уникання з басейну після візуального контакту з мотузкою, у інших 6 щурів – після торкання кінчика морди. За цих умов середній показник

ступеня контакту з мотузкою, необхідний для уникання з басейну, був у 5.8 разів менше порівняно з аналогічним показником до введення препарату ($P < 0,001$). 8 щурів із уведеним пілокарпіном після ін'єкції апоморфіну (250 нг) у стріатум уникали з басейну після візуального контакту з мотузкою, інші 3 щура – після торкання кінчика морди; при цьому середній показник ступеня контакту з мотузкою, необхідного для уникання з води, був у 10,8 разів менше порівняно з аналогічним показником до введення препарату ($P < 0,001$; Рис. 2).

Після внутрішньостріарного введення галоперідолу (50 нг) щурам, яким раніше ввели пілокарпін, вони практично не уникали з води і продовжували залишатися у воді, навіть коли контактували з мо-

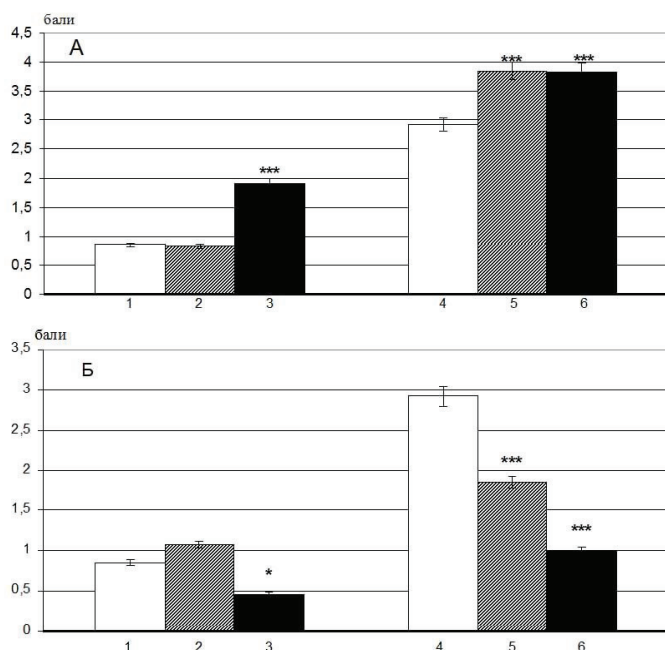


Рис. 3. Вплив модуляції ГАМК-ергічної нейромедіаторної системи стріатума на уникання з басейну щурів з пілокарпін-викликаними судорогами.

За віссю абсцис – фрагмент А - 1-6, відповідно, групи щурів, яким вводили фізіологічний розчин в/чер і в/стр, фізіологічний розчин в/чер і мусцимол (0.2 нг, в/стр), фізіологічний розчин в/чер і мусцимол (2.0 нг, в/стр), пілокарпін в/чер і фізіол. р-н в/стр, пілокарпін і мусцимол (0.2 нг, в/стр), пілокарпін і мусцимол (2.0 нг, в/стр);

фрагмент Б - 1-6, відповідно, групи щурів, яким вводили фізіологічний розчин в/чер і в/стр, фізіологічний розчин в/чер і мусцимол (0.2 нг, в/стр), фізіологічний розчин в/чер і мусцимол (2.0 нг, в/стр), пілокарпін в/чер і фізіологічний розчин в/стр, пілокарпін і бікукулін (2.0 нг, в/стр), пілокарпін і бікукулін (2.0 нг, у/стр).

Примітки: * - $P < 0.05$; *** - $P < 0.001$ – достовірні розходження досліджуваних показників щодо аналогічних даних у щурів контрольної групи (статистичний критерій АНОВА + Ньюман-Кулз).

тузкою за допомогою всіх кінцівок і мордою. За цих умов середній показник ступеня контакту з мотузкою, необхідний для виходу з басейну, на 26% перевищував відповідні дані в групі щурів, яким не вводили даний препарат ($P < 0,001$). Після ін'єкції галоперідолу (500 нг) щурам, яким раніше ввели пілокарпін, середній показник ступеня контакту з мотузкою, необхідний для виходу з басейну, на 25% перевищував відповідні дані в групі щурів, яким не вводили даний препарат ($P < 0,001$).

У щурів дослідної групи введення мусцимолу (0,2 нг) у хвостаті ядра значно утрудняло уникання з басейну – 3 щури з 12 вибиралися з нього після контакту мотузки з мордою, передніми і задніми лапами, утікання з води інших тварин не

здійснювалося взагалі. При цьому показник ступеня контакту з мотузкою, необхідний для виходу з басейну, на 33% перевищував такий у групі щурів, яким даний препарат не вводили ($P < 0,001$, Рис. 3). Уведення мусцимолу (2,0 нг) у хвостаті ядра щурам із уведеним пілокарпіном також значно утрудняло уникання з басейну – лише тільки 2 щури з 11 вибиралися з нього після контакту мотузки з мордою, передніми і задніми лапами. При цьому показник ступеня контакту з мотузкою, необхідний для виходу з басейну, на 31% перевищував аналогічний показник у групі щурів, яким даний препарат не вводили ($P < 0,001$).

Введення бікукуліну (2.0 нг) у хвостаті ядра щурів дослідної групи сприяло униканню з басейну 10 щурів з 13 тільки після безпосереднього контакту кінчика мотузки з мордою і передніми лапами щурів, інші щури уникали з басейну після торкання кінчика мотузки мор-

дою. Середній показник ступеня контакту з мотузкою, необхідний для уникання з води, був за цих умов на 37% менше щодо аналогічного показника до введення препарату ($P < 0,001$).

Середній показник ступеня контакту з мотузкою, необхідний для уникання з води, у групі щурів із введеним пілокарпіном після внутрішньостріарної ін'єкції бікукуліну (20 нг) був у 2,9 разів менше порівняно з відповідним показником до введення препарату ($P < 0,001$).

Таким чином, отримані дані свідчать про те, що у щурів протягом інтеріктального періоду пілокарпін-викликаного хронічного судомного синдрому суттєво змінюється характер поведінки протягом плавання. Відзначені зміни виражаються

суттєвим зростанням числа плавальних елементів пасивно-адаптивного характеру, про що свідчить збільшення числа щурів, які демонстрували 3 і більш пасивно-адаптивних плавальних акти. Важливо, що досліджувані показники у щурів не змінювалися у випадку попереднього введення атропіну.

Характер плавальної поведінки тварин значним чином змінювався у випадку внутрішньостріарного введення речовин, які модулюють активність холінергічної, дофамінергічної та ГАМК-ергічної нейромедіаторних систем. Показано, що введення в хвостаті ядра щурів карбахолу й апоморфіну (відповідно, агоністів холінергічної і дофамінергічної нейромедіаторних систем) сприяло збільшенню, а введення мусцимолу (агоніста ГАМК-ергічної нейромедіаторної системи) – зниженню числа щурів, які демонстрували 3 і більш форм пасивно-адаптивного плавання. У випадку введення антагоністів відповідних нейромедіаторних систем реєструвалися протилежні ефекти.

Більше того, у щурів за умов досліду реєструвалося утруднення здатності до переключення на активно-адаптивну поведінку в плавальному тесті, що виявлялося зростанням показників ступеня контакту з мотузкою, необхідного для уникання з води. Подібне утруднення здатності до переключення на активно-адаптивну поведінку в плавальному тесті гальмувалося за допомогою атропіну. Важливим моментом є такий, що досліджена здатність щурів до переключення на нові програми поведінки істотно змінювалося у випадку внутрішньостріарних мікроін'єкцій речовин, які модулюють активність окремих нейромедіаторних систем. Доведено, що введення в хвостаті ядра щурів карбахолу і апоморфіну (відповідно, агоністів холінергічної і дофамінергічної нейромедіаторних систем) полегшувало, а введення мусцимолу (агоніста ГАМК-ергічної нейромедіаторної системи) – утрудняло здатність тварин до переключення

на активно-адаптивну плавальну поведінку. Після введення антагоністів відповідних нейромедіаторних систем відзначалися протилежні ефекти. Як правило, введення щурам дослідної групи речовин, які досліджувалися, у хвостаті ядра в дозах, в 10 разів менших у порівнянні з тими, що вводили тваринам контрольних груп, спричиняло аналогічні за вираженістю ефекти, що свідчить про більш високий ступінь чутливості нейронів стріатума до модуляції активності його нейротрансмітерних систем в аспекті формування програми плавальної поведінки.

При обговоренні отриманих даних доцільно, на наш погляд, зупинитися на наступних трьох аспектах. По-перше, чому саме стріатум нами обраний для дослідження вираженості поведінки тварин протягом інтеріктального періоду пілокарпін-спричиненого хронічного судомного синдрому? Відомо, що хвостате ядро є релейним утворенням мозку, яке отримує низхідну інформацію від кори великих півкуль і низки підкоркових структур мозку і завдяки цьому виконує найважливіші інтегративні функції. За відомими фундаментальними даними, процеси надходження цієї інформації, її декодування, обробки та зворотної аферентації у напрямку кори великих півкуль опосередковані дофамінергічними нейронами компактної частини чорної речовини, блідю кулею і через неї – ретикулярною частиною чорної речовини [14]. Таким чином, ймовірно, що зміни функціональної активності стріатуму можуть опосередкувати порушення поведінки [21].

По-друге, виникає питання, наскільки подібні порушення поведінки протягом плавання є унікальними для хронічного епілептогенезу або вони демонструють лише пілокарпін-індуковані моторні розлади протягом інтеріктального періоду? Було доведено провідну роль орбітальної кори в модуляції судомної активності [4], що також підтверджує наявність

масивного надходження низхідної імпульсації за умов кіндлінг-спричиненої моделі експериментальної епілепсії, у тому числі й до хвостатого ядра. Отже, поведінка протягом плавання та її порушення є важливим елементом демонстрації динаміки збудження кори великих півкуль головного мозку та певних підкоркових ядерних утворень за умов інтеріктального періоду судомного синдрому, коли відсутні електроенцефалографічні докази патологічної гіперактивності мозку дозволяють при уважній реєстрації лише на поведінкових розладах орієнтуватися щодо наявності/відсутності надмірної епілептиформної активної в організмі.

По-третє, важливою є продемонстровано принципова можливість детермінування поведінки тварин за умов судом через зміну нейрональної активності нейромедіаторних систем хвостатого ядра. В цьому плані цікаво, що особливості формування програмованої нерухомої поведінки, детермінованої нечутливими стимулами, а також здатності мозку тварин до переведення на активно-адаптивну поведінку при плаванні досліджені у кіндлінгових щурів [7, 8]. Доведено, що за умов пікротоксинового кіндлінгу зростає кількість пасивно-адаптивних рухових актів і утруднюється переведення на поведінку активно-адаптивного характеру. Автори припустили, що нейромедіаторні системи хвостатого ядра різною мірою визначають кожен із названих видів поведінки. Отже, за умов хронічної епілептизації мозку триває спряжена зміна активності вказаних нейротрансмітерних систем. Продемонстровано, що у кіндлінгових щурів відбувається активація ГАМК-ергічної системи хвостатих ядер, що в свою чергу пригнічує викиду дофаміну нейрональними теримналями компактної частини чорної речовини, в результаті чого виникає розгальмування холінергічної системи [8].

Було досліджено зміни поведінки протягом плавання в динаміці безсудом-

ного періоду за умов хронічного епілептогенезу [1]. Доведено, що в середині безсудомного періоду, коли максимальної вираженості набуває активність антиепілептичної системи, активація холин- та дофамінергічної нейромедації стріатуму та пригнічення його ГАМК-ергічної активності за умов пікротоксинової моделі хронічного епілептогенезу призводила до найбільш виражених змін плавальної поведінки, які характеризувалися зменшенням варіабельності та погіршенням уникнення тварин із басейну. Аналогічні самі зміни плавальної поведінки – зменшення варіабельності та погіршення уникнення тварин із басейну по закінченню дослідів – були отримані у щурів за умов пілокарпін-індукованих судом. В кінці безсудомного інтервалу, коли максимальної активності набуває епілептогенна система мозку, плавальна поведінка щурів в характеризується тенденцією щодо знерухомлення та покращенням здатності щодо переключення на формування активно-адаптивного типу моторної поведінки.

Наостанок відзначимо, що інтеріктальні поведінкові розлади мають важливе діагностичне значення при епілептиформних проявах. Доведено, що іктальним процесам обов'язково відповідають інтеріктальні порушення, які характеризуються певною інтенсивністю і тривалістю існування іктальних епілептиформних процесів [9, 18]. Отже, інтеріктальні поведінкові процеси, які реєструються за умов хронічної епілептизації мозку, є захисними реакціями з точки зору впливу регуляторних саногенних систем на детермінанту судомного нейропатологічного синдрому. Таким чином, додатково до ймовірної діагностичної важливості, вивчення несудомних поведінкових корелятивів епілептиформної активності є корисним в аспекті з'ясування механізмів функціонування антиепілептичної системи мозку [2, 19].

Подальше вивчення несудомних

поведінкових корелятивів хронічної судомної активності дозволить надати клініцистам експериментальні докази наявності епілептиформної активності у пацієнтів через виявлення певних поведінкових зрушень. У фундаментальному аспекті подальше вивчення несудомних поведінкових проявів в динаміці інтеріктального періоду дозволить з'ясувати залучення корково-підкоркових регуляторних взаємозалежностей в опосередкуванні різних степенів збудження мозку при судомному процесі. Вкрай важливо при цьому ретельне дослідження детермінації нейротрансмітерних систем хвостатого ядра в аспекті впливу на низхідні моторні команди, амплітуда та адресність яких визначає характер судомних реакцій при хронічній формі судомної активності.

Висновки

1. У щурів протягом інтеріктального періоду пілокарпін-викликаного хронічного судомного синдрому змінюється характер поведінки протягом плавання, що проявляється зростанням числа плавальних елементів пасивно-адаптивного характеру та утрудненням здатності до переключення на активно-адаптивну поведінку в плавальному тесті.
2. Характер плавальної поведінки тварин та здатність до переключення на активно-адаптивну поведінку в плавальному тесті змінювався при внутрішньостріарному введенні речовин, які модулюють активність холінергічної, дофамінергічної та ГАМК-ергічної нейромедіаторних систем.
3. Введення в хвостаті ядра щурів карбахолу й апоморфіну сприяло збільшенню, а введення мусцимолу – зниженню числа щурів, які демонстрували 3 і більш форм пасивно-адаптивного плавання. Внутрішньостріарні введення карбахолу і апоморфіну полегшувало, а введення мусцимолу – утрудняло здатність тварин до пере-

ключення на активно-адаптивну плавальну поведінку.

4. Інтеріктальні поведінкові розлади, які реєструються за умов хронічної епілептизації мозку, є захисними реакціями з точки зору впливу регуляторних саногенних систем на детермінанту судомного синдрому. Додатково до ймовірної діагностичної важливості, вивчення несудомних поведінкових корелятивів епілептиформної активності є корисним в аспекті з'ясування механізмів функціонування анти-епілептичної системи мозку.
5. Подальше вивчення несудомних поведінкових корелятивів хронічної судомної активності дозволить надати клініцистам експериментальні докази наявності епілептиформної активності у пацієнтів через виявлення певних поведінкових зрушень. У фундаментальному аспекті подальше вивчення несудомних поведінкових проявів в динаміці інтеріктального періоду дозволить з'ясувати залучення корково-підкоркових регуляторних взаємозалежностей в опосередкуванні різних степенів збудження мозку при судомному процесі.

Література

1. Вастьянов Р.С. Нейрофармакологічний аналіз модуляції активності хвостатого ядра при хронічній судомній активності / Р.С. Вастьянов, М.М. Топал, О.М. Стоянов, М.М. Брошков, М.І. Галузінська, В.Ю. Левковська, О.Є. Шпота // Світ медицини та біології. - 2019. - № 1(67). – С. 126-133.
2. Дизрегуляционная патология нервной системы / под ред. Е.И. Гусева, Г.Н. Крыжановского. – М. : ООО «Медицинское информационное агенство. – 2009. - 512 с.
3. Крыжановский Г.Н. Детерминантные структуры в патологии нервной системы / Г.Н. Крыжановский. - М. : Медицина, 1980. - 358 с.
4. Крыжановский Г.Н. К механизму передачи возбуждения, генерируемого в орбито-фронтальной коре / Г.Н. Крыжановский, А.А. Шандра, Р.Ф. Макулькин // Бюл. эксперим. биол. Мед. - 1976. – Т. 81, №5.

- С. 522-525.
5. Крыжановский Г.Н. Формирование двигательных и эмоциональных расстройств у крыс при ежедневном введении пикротоксина в подпороговой дозе / Г.Н. Крыжановский, А. А. Шандра, Л. С. Годлевский // Бюл. эксперим. биол. мед. - 1989. - Т. 108, № 7. - С. 16-21.
 6. Чепурнов С.А. Status epilepticus - новые механизмы и пути торможения (литий-пилокарпиновая модель) / С.А. Чепурнов, Н.Е. Чепурнова, О.М. Редкозубова, С.А. Саакян // Успехи физиол. наук. - 2005. - Т. 36, № 1. - С. 68-84
 7. Шандра А.А. Киндлинг как модель формирования нарушений поведения / А.А. Шандра, Л.С. Годлевский, А.М. Мазарати // Успехи физиол. наук. - 1990. - Т. 21, №4. - С. 50-67.
 8. Шандра А.А. Формирование двигательных программ при фармакологическом киндлинге / А.А. Шандра, Л.С. Годлевский, А.М. Мазарати // Физиол. журн. СССР. - 1990. - Т. 76, №10. - С. 1384-1392.
 9. Adamec R.E. The effect of kindling of diferent nuclei in the left and right amygdala on anxiety in the rat / R.E. Adamec, H.D. Morgan // Physiol. Behav. -1994. - Vol. 55. - P. 1-12.
 10. Cifelli P. Pilocarpine-induced temporal lobe epilepsy in the rat is associated with increased dopamine neuron activity / P. Cifelli, AA Grace // Int. J. Neuropsychopharmacol. - 2012. - Vol. 7. - P. 957-964.
 11. Grabenstatter H.L. The effect of STAT3 inhibition on status epilepticus and subsequent spontaneous seizures in the pilocarpine model of acquired epilepsy / H.L. Grabenstatter, Y.C. Del Angel, J. Carlsen, M.F. Wempe, AM. White, M. Cogswell, S.J. Russek, AR. Brooks-Kayal // Neurobiol Dis. - 2014. - Vol. 62. - P. 73-85.
 12. Leite J.P. Spontaneous recurrent seizures in rats: An experimental model of partial epilepsy / J.P. Leite, Z.A Bortolotto, E.A Cavalheiro // Neurosci. Behav. Rev. - 1990. - Vol. 14, N4. - P. 511-517;
 13. Mody I. The electrophysiology of dentate gyrus granule cells in whole-cell recordings / I. Mody, G. Kohr, T.S. Otis, K.J. Staley // Epilepsy Res. Suppl. -1992. -Vol. 7. - P. 159-168.
 14. Moroz V.M. Physiology / V.M. Moroz, O.A Shandra, R.S. Vastyanov, M.V. Yoltukhivsky, O.D. Omelchenko. - Vinnytsia : Nova Knyha, 2016. - 722 p.
 15. Navarro M.G. Does Pilocarpine-Induced Epilepsy in Adult Rats Require Status epilepticus? / M.G. Navarro, P. Bramanti, F. Osculati, A Chakir, E. Nicolato, P. Marzola, A Sbarbati, P.F. Fabene // PLoS One. - 2009. - Vol. 4, N 6. - e5759. doi: 10.1371/journal.pone.0005759
 16. Pernot F. Intrahippocampal cholinesterase inhibition induces epileptogenesis in mice without evidence of neurodegenerative events / F. Pernot, P. Carpentier, V. Baille G. Testylier, C. Beaup A Foquin, P. Filliat [et al.] // Neuroscience. - 2009. - Vol. 162, N4. - P.1351-6575
 17. Photographic Atlas of the Rat Brain the Cell and Fiber Architecture Illustrated in Three Planes With Stereotaxic Coordinates: A Photographic Guide to the Cell and Fiber Architecture of the Rat Brain Illustrated in Three Planes With Stereotaxic Coordinates. - / L. Kruger, S. Saporta, W. Larry (Eds.). - Cambridge University Press, 1995. -299 p.
 18. Rozendaal B. Central amygdala lesions affect behavioral and autonomic balance during stress in rats / B. Rozendaal, J.M. Koolhaas, B. Bohus // Physiol. Behav. - 1991. - Vol. 50. - P. 777-781.
 19. Shandra AA Epileptic and antiepileptic systems interrelation as the systemic indicator of the complexity of epileptic activity manifestation / AA Shandra, L.S. Godlevsky, R.S. Vastyanov // Pan-Brain Abnormal Neural Network in Epilepsy / Ed. by Feng Ru Tang/. - Singapore : Research Signpost, 2009. - P. 99-120.
 20. Turski L. Review: cholinergic mechanisms and epileptogenesis. The seizures induced by pilocarpine: a novel experimental model of intractable epilepsy / L. Turski, C. Ikonomidou, WA Turski, Z.A Bortolotto, E.A Cavalheiro // Synapse. - 1989. - Vol. 3, N2. - P. 154-171.
 21. Vrijmoed-de Vries M.C. Programming motor and non-motor behaviour: Role of striatum in animals / M.C. Vrijmoed-de Vries. - Amsterdam : Krips Repro Meppel, 1985. -262 p.

References

1. Vastyanov R.S., Topal M.M., Stoyanov O.M., Broshkov M.M., Galuzinska M.I., Levkovska V.Yu., Shpota O.E. Neyrofarmakolohichnyy analiz modulyatsiyi aktyvnosti khvostatoho yadra pry khronichniy sudomniy aktyvnosti. Svit medytsyny ta biolohiyi. 2019; 1(67): 126-133 [In Ukrainian].
2. Dizregulyatsionnaya patologiya nervnoy sistemy / Ye.I. Gusev, G.N. Kryzhanovskiy (Eds.). M : OOO "Meditsinskoye informatsionnoye

- agenstvo", 2009: 512 [In Russian]
3. Kryzhanovsky G.N. Determinantnyye struktury v patologii nervnoy sistemy. M. : Meditsina, 1980: 358 [In Russian].
 4. Kryzhanovsky G.N., Shandra AA, Makulkin R.F. K mekhanizmu peredachi vozбуzhdeniya, generiruyemogo v orbito-frontal'noy kore. Byul. eksperim. biol. med. -1976. -T.81, №5. -С.522-525 [In Russian].
 5. Kryzhanovsky G.N., Shandra AA, Godlevsky L.S. Formirovaniye dvigatel'nykh i emotsional'nykh rasstroystv u krysa pri yezhednevnom vvedenii pikrotoksina v podporogovoy doze. Byul. eksperim. biol. med. 1989; 108(7): 16-21 [In Russian].
 6. Chepurnov S.A., Chepurnov N.E., Redkozubova O.M., Saakyan S.A Status epilepticus - novyye mekhanizmy i puti tormozheniya (lity-pilokarpinovaya model'). Uspekhi fiziol. nauk. 2005; 3691): 68-84 [In Russian].
 7. Shandra AA, Godlevsky L.S., Mazarati AM. Kindling kak model' formirovaniya narusheniya povedeniya Uspekhi fiziol. nauk. 1990; 21(4): 50-67 [In Russian].
 8. Shandra AA, Godlevsky L.S., Mazarati AM. Formirovaniye dvigatel'nykh programm pri farmakologicheskom kindlinge. Fiziol. zhurn. SSSR. 1990; 76(10): 1384-1392 [In Russian].
 9. Adamec RE, Morgan HD. The effect of kindling of diferent nuclei in the left and right amygdala on anxiety in the rat. Physiol. Behav. 1994; 55: 1-12.
 10. Cifelli P, Grace AA Pilocarpine-induced temporal lobe epilepsy in the rat is associated with increased dopamine neuron activity. Int. J. Neuropsychopharmacol. 2012; 7: 957-964.
 11. Grabenstatter HL, Del Angel YC, Carlsen J, Wempe MF, White AM, Cogswell M, Russek SJ, Brooks-Kayal AR. The effect of STAT3 inhibition on status epilepticus and subsequent spontaneous seizures in the pilocarpine model of acquired epilepsy. Neurobiol Dis. 2014; 62: 73-85.
 12. Leite JP, Bortolotto ZA, Cavalheiro EA Spontaneous recurrent seizures in rats: An experimental model of partial epilepsy. Neurosci. Behav. Rev. 1990; 14(4): 511-517.
 13. Mody I, Kohr G, Otis TS, Staley KJ. The electrophysiology of dentate gyrus granule cells in whole-cell recordings. Epilepsy Res Suppl. 1992; 7: 159-168.
 14. Moroz VM, Shandra OA, Vastyanov RS, Yoltukhivsky MV, Omelchenko OD. Physiology. Vinnytsia : Nova Knyha, 2016: 722.
 15. Navarro MG, Bramanti P, Osculati F, Chakir A, Nicolato E, Marzola P, Sbarbati A, Fabene PF. Does Pilocarpine-Induced Epilepsy in Adult Rats Require Status epilepticus? PLoS One. 2009; 4(6): e5759. doi: 10.1371/journal.pone.0005759
 16. Pernot F, Carpentier P, Baille V, Testylier G, Beaup C, Foquin A, Filliat P [et al.] Intrahippocampal cholinesterase inhibition induces epileptogenesis in mice without evidence of neurodegenerative events. Neuroscience. 2009; 162(4): 1351-6575;
 17. Photographic Atlas of the Rat Brain the Cell and Fiber Architecture Illustrated in Three Planes With Stereotaxic Coordinates: A Photographic Guide to the Cell and Fiber Architecture of the Rat Brain Illustrated in Three Planes With Stereotaxic Coordinates. - / L. Kruger, S. Saporta, W. Larry (Eds.). - Cambridge University Press, 1995: 299.
 18. Rozendaal B, Koolhaas JM, Bohus B. Central amygdala lesions affect behavioral and autonomic balance during stress in rats. Physiol. Behav. 1991; 50: 777-781.
 19. Shandra AA, Godlevsky LS, Vastyanov RS. Epileptic and antiepileptic systems interrelation as the systemic indicator of the complexity of epileptic activity manifestation. Pan-Brain Abnormal Neural Network in Epilepsy / Ed. by Feng Ru Tang/. Singapore : Research Signpost, 2009: 99-120.
 20. Turski L, Ikonomidou C, Turski WA, Bortolotto ZA, Cavalheiro EA. Review: cholinergic mechanisms and epileptogenesis. The seizures induced by pilocarpine: a novel experimental model of intractable epilepsy. Synapse. 1989; 3(2): 154-171.
 21. Vrijmoed-de Vries M.C. Programming motor and non-motor behaviour: Role of striatum in animals. Amsterdam : Krips Repro Meppel, 1985: 262.
- Вперше надійшла до редакції 06.01.2023 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування*

УДК 616-071+616.13-004.6+616.717+616-08

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.7617928>

**ОЦІНКА РОЛІ ЕНДОТЕЛІНУ-1 ТА ОКСИДУ АЗОТУ (NO) В
РОЗВИТКУ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ПРИ
АЛІМЕНТАРНІЙ ГІПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМІЇ, ФІЗИЧНОМУ
НАВАНТАЖЕННІ ТА ЇХ ПОЄДНАННІ**

Кремінська І.Б., Заяць Л.М.

*Івано-Франківський національний медичний університет,
patfisiology@ifnmu.edu.ua*

**ОЦЕНКА РОЛИ ЭНДОТЕЛИНА-1 И ОКСИДА АЗОТА (NO) В
РАЗВИТИИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ
АЛИМЕНТАРНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ, ФИЗИЧЕСКОЙ
НАГРУЗКЕ И ИХ**

Креминская И.Б., Заяц Л.М.

*Івано-Франківський національний медичний університет,
patfisiology@ifnmu.edu.ua*

**AN ESTIMATION OF ROLE OF ENDOTHELIN-1 AND OXIDE OF
NITROGEN (NO) IN DEVELOPMENT OF ENDOTHELIAL
DISFUNCTION AT ALIMENTARY HYPERCHOLESTEROLEMIA,
PHYSICAL LOADING AND THEIR COMBINATION**

Kreminska I.B., Zaiats L.M.

Ivano-Frankivsk National Medical University, patfisiology@ifnmu.edu.ua

232

Summary/Резюме

It is set that hypercholesterolemia of alimentary origin, the maximal physical loadings and combinations are accompanied development of the expressed endothelial disfunction which shows up the atherogenic damage of femoral arteries. If at alimentary hypercholesterolemia to use the moderate physical loadings, maintenance of proatherogenic forms of lipids goes down in blood, and the atherogenic damages of femoral arteries adopt more noncommunicative and a kind is less expressed.

A research purpose was a study of role of endothelin-1 and oxide of nitrogen in development of disfunction at hypercholesterolemia, physical loading and their combination. Set that alimentary hypercholesterolemia, as well as the surplus physical loadings are accompanied multiplying the synthesis of endothelial cells of endothelin-1 and diminishing of products by them NO in comparing to the control group of animals, while the moderate physical loadings are accompanied multiplying a concentration in plasma of blood of NO and insignificant increase of endothelin-1. At combination of hypercholesterolemia| and maximal physical loadings of multiplying the products of endothelin-1 and decline of synthesis of NO is maximal, and combination of hypercholesterolemia| and moderate physical loadings shows up diminishing of synthesis of endothelin-1 and multiplying the products of NO.

Key words: *hypercholesterolemia, physical loadings, endothelial disfunction, endothelin-1, oxide of nitrogen.*

На сьогодні ішемічна хвороба серця належить до глобальних медико-соціальних проблем і посідає одне з головних місць у структурі серцевої патології.

Мета. Вивчення динаміки ендотелійзалежних показників при експериментальній гіперхолестеринемії та фізичних навантаженнях різної інтенсивності.

Моделювання гіперхолестеринемії проводилося на 45 щурах-самцях породи Вістар масою 250-300 г, які протягом 8 тижнів перебували на стандартній атерогенній дієті, складовими компонентами якої були 1,5 г холестерину, 10 г свинячого жиру та 0,1 г жовчних кислот із розрахунку на 1 кг маси тіла. Експериментальне моделювання максимального (високої інтенсивності) і помірного фізичного навантаження (ФНВІ і ФНПІ) здійснювалося на 24 щурах-самцях бігом в тредбані зі швидкістю відповідно 36 і 24 м/хв протягом 1 години щоденно тривалістю 2 місяці. Крім того, 30 щурів з гіперхолестеринемією піддавалися впливу МФН і ПФН за вищезгаданою методикою, а 10 - склали контрольну групу.

Виявлені нами закономірності можуть в якійсь степені допомогти зрозуміти механізм більш частого виявлення серцево-судинних захворювань при використанні тяжких фізичних навантажень. Фізичні навантаження в помірному режимі нормалізують зміни. Припускаємо, що причиною цього є те, що помірні фізичні навантаження поєднують в собі стимуляцію гідролізу жирів із жирових депо з можливістю постійного і пролонгованого окислення їх в умовах роботи в аеробному режимі.

Гіперхолестеринемія, максимальні фізичні навантаження і особливо їх поєднання супроводжуються глибокими порушеннями балансу вазоконстрікторних та вазодилітаторних ендотелійзалежних факторів регуляції судинного тонуусу, що проявляється збільшенням вмісту у плазмі крові ендотеліну-1 та зменшенням концентрації оксиду азоту. Помірні фізичні навантаження, навпаки, сприяють збільшенню концентрації NO та зменшенню ендотеліну-1

Ключові слова: *аліментарна гіперхолестеринемія, фізичні навантаження різної інтенсивності, ендотелін-1, оксид азоту.*

На сьогоднішній день ишемическая болезнь сердца относится к глобальным медико-социальным проблемам и занимает одно из главных мест в структуре сердечной патологии.

Цель. Изучение динамики эндотелий-зависимых показателей при экспериментальной гиперхолестеринемии и физических нагрузках разной интенсивности.

Моделирование гиперхолестеринемии проводилось на 45 крысах-самцах породы Вистар массой 250-300 г, которые в течение 8 недель находились на стандартной атерогенной диете, составляющими компонентами которой были 1,5 г холестерина, 10 г свиного жира и 0,1 г желчных кислот из расчета 1 кг массы тела. Экспериментальное моделирование максимальной (высокой интенсивности) и умеренной физической нагрузки (ФНВИ и ФНПИ) осуществлялось на 24 крысах-самцах бегом в тредбане со скоростью соответственно 36 и 24 м/мин в течение 1 часа ежедневно продолжительностью 2 месяца. Кроме того, 30 крыс с гиперхолестеринемией подвергались влиянию МФН и ПФН по вышеупомянутой методике, а 10 – составили контрольную группу.

Выявленные нами закономерности могут в какой-то степени помочь понять механизм более частого выявления сердечно-сосудистых заболеваний при использовании тяжелых физических нагрузок. Физические перегрузки в умеренном режиме нормализуют конфигурации. Предполагаем, что причиной тому является то,

что умеренные физические нагрузки сочетают в себе стимуляцию гидролиза жиров из жировых депо с возможностью постоянного и пролонгированного окисления их в условиях работы в аэробном режиме.

Гиперхолестеринемия, максимальные физические нагрузки и особенно их сочетания сопровождаются глубокими нарушениями баланса вазоконстрикторных и вазодилататорных эндотелий-зависимых факторов регуляции сосудистого тонуса, что проявляется увеличением содержания в плазме крови эндотелина-1 и уменьшением концентрации оксида азота. Умеренные физические нагрузки, напротив, способствуют увеличению концентрации NO и уменьшению эндотелина-1.

Ключевые слова: алиментарная гиперхолестеринемия, физические нагрузки разной интенсивности, эндотелин-1, оксид азота.

Вступ

Серед вазоконстрикторних ендотеліязалежних факторів провідне місце, згідно сучасних уявлень, відводиться біциклічному поліпептиду, який представлений комбінацією 21 амінокислоти [3, 7, 9]. Ендотелін існує у трьох ізоформах: ендотелін – 1, 2, 3. Джерелами ендотеліну – 1 в організмі є ендотелій, гладком'язеві клітини (ГМК) судин, нейрони, астроцити, ендометрій, гепатоцити, мезангіоцити, клітини Сертолі, епітеліоцити молочних залоз, тканинні базофіли. У стінці кровоносних судин тільки ендотеліальні клітини синтезують пептид і тільки ендотелін – 1 [8]. Попередником ендотеліну є поліпептид великий ендотелін – 1, який під дією конвертуючого ферменту перетворюється в ендотелін. Велика частина ендотеліну – 1 секретується в просвіт кровоносних судин, де він взаємодіє з рецепторами А і В, які розташовані на поверхні гладком'язевих клітин. Судиннозвужуюча дія ендотеліну – 1 переважно обумовлена його взаємодією з рецепторами типу А [6]. Його вазоконстрикторний ефект супроводжується змінами системної та регіонарної гемодинаміки. Ендотелін - 1 є не тільки потужним вазоконстриктором, але й сенсibiliзує судини до дії інших вазоконстрикторів, накопичується в атеросклеротичних бляшках, внаслідок чого вони стають більш сприятливими до розриву, збільшує ріст гладком'язе-

вих клітин, кордіоміоцитів, фібробластів [3, 6, 8].

Крім вазоконстрикторних, ендотеліальні клітини продукують вазорелаксуючі фактори, до яких в першу чергу відносять оксид азоту (NO). NO- нестійка речовина, непростаноїдного генезу, яка обумовлює ендотеліязалежну дилатацію артерій у відповідь на дію ацетилхоліну, вперше описано R.Furchgott і J.Zawadski в 1980 р. [1]. NO утворюється з L- аргеніну ферментом NO- синтазою. Активація цього ферменту залежить від внутрішньоклітинної концентрації іонів кальцію в ендотеліоцитах, є кальмодуліназалежною і потенціюється при наявності нікотинамід- аденін- динуклеотид фосфат (NADPH) і 5,6,7,8-тетрагідріобіоптерину (BH₄). В доповнення до NO-синтази на сьогоднішній день відомі дві інші ізоформи ферменту: нейрональна (тип 1) і індуцибельна (тип 2), які є кальційзалежними і визначаються в багатьох типах клітин. NO дифундує до ГМК судинної стінки і обумовлює розслаблення, стимулюючи розчинну гуанілатциклазу, що сприяє збільшенню концентрації циклічного 3,5-гуанозину монофосфату (цГМФ) [4,5]. Крім вазодилатуючої, NO виконує цілий ряд інших важливих функцій: модулює збільшення вазоактивних медіаторів, пригнічує адгезію лейкоцитів [7]. NO бере участь в регуляції ремоделювання судинної стінки,

пригнічує експресію прозапальних генів, адгезію і агрегацію тромбоцитів, пригнічує міграцію і проліферацію ГМК (4). NO – лабільна короткоживуча молекула з періодом напіврозпаду від 2 до 30 с [1]. В подальшому NO трансформується в нітрит (NO₂) та нітрат (NO₃) й експресується нирками.

В літературі велика увага надається вазоконстрикторній ролі ендотеліну-1, вазодилітаторній ролі NO при гіперхолестеринемії (ГХЕ), як одного з головних факторів ризику ендотеліальної дисфункції [7,9]. Проте на сьогоднішній день залишається надостатньо вивченою роль вазоактивних ендотеліальних факторів у розвитку ендотеліальної дисфункції при фізичних навантаженнях різної інтенсивності та фізичних навантажень на фоні ГХЕ.

Аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми і на які спирається автор. На сучасному етапі експериментальними дослідженнями переконливо доведено, що серцево-судинні захворювання є однією з найважливіших та найактуальніших проблем сьогодення. Дослідження останніх років значно розширили уяву про етіопатогенез судинної патології, а саме механізми розвитку ендотеліальної дисфункції [4].

За даними літератури відомо існування реципрокних взаємовідносин між компонентами крові і функцією судинного ендотелію. Особливу увагу дослідників провідних наукових центрів світу привертає проблема вивчення ендотелію судин у зв'язку з отриманням даних про його провідну роль у підтриманні балансу між багатьма важливими функціями судинної системи організму, а саме: вазодилітацією та вазоконстрикцією [2,3,5].

Виділення не розв'язаних раніше частин загальної проблеми, яким присвячується стаття. Огляд літератури по-

казав, що у наукових роботах описані, загалом, клінічні випадки або розглядаються вузькі фізіологічні аспекти цієї проблеми. Цілісного, комплексного дослідження концентрації ендотеліальних факторів при фізичних навантаженнях різної інтенсивності на фоні гіперхолестеринемії ми не виявили. [2,4].

Мета роботи – дослідження вмісту ендотеліну-1 та оксиду азоту в плазмі крові при експериментальній ГХЕ, фізичних навантаженнях і їх комбінації.

Матеріал і методи дослідження

Моделювання гіперхолестеринемії проводилося на 45 щурах-самцях породи Вістар масою 250-300 г, які протягом 8 тижнів перебували на стандартній атерогенній дієті, складовими компонентами якої були 1,5 г холестерину, 10 г свиного жиру та 0,1 г жовчних кислот із розрахунку на 1 кг маси тіла [8].

Експериментальне моделювання максимального (високої інтенсивності) і помірного фізичного навантаження (ФНВІ і ФНПІ) здійснювалося на 24 щурах-самцях бігом в тредбані зі швидкістю відповідно 36 і 24 м/хв протягом 1 години щоденно тривалістю 2 місяці [8]. Крім того, 30 щурів з гіперхолестеринемією піддавалися впливу МФН і ПФН за вищезгаданою методикою, а 10 - склали контрольну групу.

Кров для дослідження брали з черевної аорти натще, використовуючи ЕДТА, як антикоагулянт. Вміст ендотеліну-1 визначали імуноферментним методом з використанням набору реактивів Biomedica (Австрія). Він представляє собою сендвічовий метод імуноферментного аналізу, який вимірює вільні форми ендотеліну-1. У цьому методі мишині моноклональні антитіла, які вироблені проти ендотеліну-1, використовуються для взяття на пробу. Концентрацію оксиду азоту визначали за допомогою набору реагентів RDS (UK). Прин-

цип методу встановлений на ферментному перетворенні нітрату в нітрит через нітрат-редуктазу. Нітрит, який утворився внаслідок реакції перетворення (реакції Грісса) – це кольороутворююча речовина, стійка до розпаду, яка адсорбує видиме світло при 540 нм й легко вимірюється фотометром. Для кількісної оцінки концентрація ендотеліну-1 виражалась в фікомолях на мілілітр (фмоль/мл), оксиду азоту (нітриту) – мікромолях на літр (мкМоль/л).

Результати та обговорення

Проведені дослідження показали, що розвиток експериментальної гіперхолестеринемії і фізичних навантажень супроводжуються виразними змінами значень показників, що вивчалися.

Як засвідчили отримані нами результати, серед тварин з ГХЕ спостерігається вагоме достовірне зростання рівня ендотеліну-1 у плазмі крові, та зниження рівня NO. На фоні гіперхолестеринемії концентрація ендотеліну-1 вища від контрольного приблизно в 2,8 рази ($p < 0,001$), а концентрація NO знижується порівняно з контрольною групою в 1,4 рази ($p < 0,001$) (табл. 1), що підтверджується даними літератури [3,5, 7].

Зростання плазменного рівня ендотеліну-1 та зменшення рівня NO вказують на пошкодження ендотелію при ГХЕ. Адже, як відомо, гіперхолестеринемія є одним з факторів інактивації конститутивної ендотеліальної NOS (eNOS). Вільний холестерин збільшує транскрипцію гену кавеоліну-білка, який зв'язується з молекулою eNOS, при цьому вона стає неактивною. Ще один можливий механізм впливу підвищеного рівня холестерину на систему NOS є збільшення рівня АДМА-інгібітора ГХЕ [1] та пошкоджуюча дія ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) на ендотелій судин [6]. Під їх впливом порушується синтез NO, знижується рівень експресії гену NOS. Окислені ЛПНЩ також викликають значне пригнічення NOS, здатні пригнічувати ендотеліозалежну вазодилатацію. При цьому на фоні значного пригнічення утворення релаксуючих факторів окислені ЛПНЩ стимулюють стійкий спазм судин, але і впливають на проліферацію клітин судин і є індукторами апоптозу ендотеліоцитів [4, 5].

Згідно даних літератури, диференціюється вплив різних видів фізичних навантажень (помірних і максимальних, динамічних і статичних) на рівень ліпідних показників крові і стан ендотелію судин [1, 2]. В даній статті ми висвітлюємо вплив МФН і ПФН на рівень окремих вазоконстрикторних і вазодилаторних ендотеліозалежних факторів регуляції судинного тону.

При вивченні рівня ендотеліну-1 та NO при ФНВІ і ФНПІ відмітили, що вміст ендотеліну-1 при ФНВІ зростає в 2,5 рази ($p < 0,001$),

Таблиця 1
Вміст ендотеліну-1 та оксиду азоту в плазмі крові щурів при ГХЕ

Показник	Умови досліді і кількість тварин ($M \pm m$)		
	Контроль ($n = 10$)	ГХЕ, 2 міс ($n = 15$)	Р
Ендотелін – 1, фмоль/мл	0,64 ± 0,12	1,83 ± 0,09	$P < 0,001$
NO, мкМоль/л	17,21 ± 0,47	12,26 ± 0,51	$P < 0,001$

Таблиця 2
Показники рівнів ендотеліну-1 та NO при МФН і ПФН
($M \pm m$)

Показник	Умови досліді і кількість тварин		
	Контроль ($n = 10$)	МФН, 2 міс ($n = 12$)	ПФН, 2 міс ($n = 12$)
Ендотелін –1 фмоль/мл	0,64 ± 0,12	1,62 ± 0,10 $p < 0,001$	0,92 ± 0,06 $p < 0,001$
NO, мкМоль/л	17,21 ± 0,47	13,62 ± 0,09 $p < 0,001$	16,6 ± 0,14 $p < 0,001$

Вміст ендотеліну-1 та NO в плазмі крові щурів при МФН і ПФН на фоні ГХЕ, (M ± m)

Показник	Умови дослідів і кількість тварин		
	Контроль (n = 10)	МФН і ГХЕ, 2 міс (n = 15)	ПФН і ГХЕ, 2 міс (n = 15)
Ендотелін — 1, фмоль/мл	0,64 ± 0,12	1,96 ± 0,18 p < 0,001	1,14 ± 0,106 p < 0,001
NO, мкМоль/л	17,21 ± 0,47	9,35 ± 0,11 p < 0,001	15,02 ± 0,110 p < 0,001

рівень NO зменшується приблизно в 1,3 рази (p<0,001) порівняно з контрольною групою, а при ПФН NO збільшується в 1,1 рази (p<), концентрація ендотеліну-1 дещо збільшується в 1,4 рази (p) від контрольного рівня, оскільки при експериментальному моделюванні фізичних навантажень в тредбані в тварин активується симпато-адреналова система (табл. 2).

Результати досліджень доводять те, що рівень вазоактивних факторів залежить від інтенсивності фізичних навантажень. Так, під впливом ФНВІ розвивається ендотеліальна дисфункція, яка проявляється вираженим дисбалансом між вазодилататорами і вазоконстрикторами. Тоді, як ПФН запобігають цьому розвитку.

МФН на фоні аліментарної ГХЕ у дослідних тварин в плазмі крові поглиблюється дисбаланс між ендотеліном-1 та NO. Так, зростання рівня концентрації ендотеліну-1 відбувається в 3,1 рази (p<0,001), концентрація NO зменшується в 1,8 рази (p<0,001) порівняно з контролем (табл. 3). Це доводить те, що ФНВІ на фоні ГХЕ викликають зміни атерогенного напрямку і посилюють ендотеліальну дисфункцію, а саме порушення регуляції тону судин.

На протигагу цьому під впливом ПФН, які виконуються на фоні аліментарної ГХЕ у всіх дослідних тварин цієї групи відмічається незначне збільшення рівня ендотеліну-1 в 1,78 рази (p<0,001), а концентрація NO зменшується в 1,1 рази (p<0,001) порівняно з контролем. Виявлені нами законо-

Таблиця 3 мірності можуть в якійсь степені допомогти зрозуміти механізм більш частого виявлення серцево-судинних захворювань при використанні тяжких фізичних навантажень.

Фізичні навантаження в помірному режимі нормалізують зміни. Припускаємо, що причиною цього є те, що помірні фізичні навантаження поєднують в собі стимуляцію гідролізу жирів із жирових депо з можливістю постійного і пролонгованого окислення їх в умовах роботи в аеробному режимі.

Висновки

Гіперхолестеринемія, максимальні фізичні навантаження і особливо їх поєднання супроводжуються глибокими порушеннями балансу вазоконстрикторних та вазодилататорних ендотеліальних факторів регуляції судинного тону, що проявляється збільшенням вмісту у плазмі крові ендотеліну-1 та зменшенням концентрації оксиду азоту. Помірні фізичні навантаження, навпаки, сприяють збільшенню концентрації NO та зменшенню ендотеліну-1

В подальшому планується вивчення корелятивних зв'язків між вмістом ендотеліну-1 та NO плазми крові із станом ендотелію стегнової артерії.

Література

1. Araujo F.B., Barbosa D.S., Hsin C.Y. et al. Evaluation of oxidative stress in patients with hyperlipidemia Atherosclerosis. 2012; 117, №3: 61-71.
2. Belardinelli R., Barstow T.J. Skeletal muscle oxygenation during constant work rate exercise. Med. Sci Sports Exer. 2018; 26: 512-519.
3. Garrison D.G. Endothelial function and oxidant stress. Clin. Cardiology. 2003; 22: 43.
4. Griending K.K., Alexander R.W. Oxidative stress and cardiovascular disease. Circulation. 2017; 96: 3264-3265.

5. Kuhn H. Oxidative modification of LDL in molecular and cellular systems, in animal atherosclerosis models and in human. *Atherosclerosis*. 2009; 108, N S: 64.
6. Luscher T.F., Rubanyi G.M., Vasak J . et al Endothelial control of vascular tone and growth. *Circulation*. 2016; 88, N5: V1-V3.
7. Mac Auley D. Physical activity, lipids, apolipoproteins and Lp(a) in Northern Ireland Health and Activity Survey. *Sci Sports Exer*.2005; 28: 720-736.
8. NIH Consensus development panel on physical activity and vascular health. *Physical activity and cardiovascular health*. *JAMA* 1996;276:241-246.
9. Fuhrman B., Oiknine J., Aviram M. Iron induces lipid peroxidation in cultured macrophages, increases their ability to oxidatively modify LDL, and effects their secretory properties. *Atherosclerosis*. 2000; 113, N2 :65-78.
4. Griendling K.K., Alexander R.W. Oxidative stress and cardiovascular disease. *Circulation*. 2017; 96: 3264-3265.
5. Kuhn H. Oxidative modification of LDL in molecular and cellular systems, in animal atherosclerosis models and in human. *Atherosclerosis*. 2009; 108, N S: 64.
6. Luscher T.F., Rubanyi G.M., Vasak J . et al Endothelial control of vascular tone and growth. *Circulation*. 2016; 88, N5: V1-V3.
7. Mac Auley D. Physical activity, lipids, apolipoproteins and Lp(a) in Northern Ireland Health and Activity Survey. *Sci Sports Exer*.2005; 28: 720-736.
8. NIH Consensus development panel on physical activity and vascular health. *Physical activity and cardiovascular health*. *JAMA* 1996;276:241-246.
9. Fuhrman B., Oiknine J., Aviram M. Iron induces lipid peroxidation in cultured macrophages, increases their ability to oxidatively modify LDL, and effects their secretory properties. *Atherosclerosis*. 2000; 113, N2 :65-78.

References

1. Araujo F.B., Barbosa D.S., Hsin C.Y. et al. Evaluation of oxidative stress in patients with hyperlipidemia. *Atherosclerosis*. 2012; 117, №3: 61-71.
2. Belardinelli R., Barstow T.J. Skeletal muscle oxygenation during constant work rate exercise. *Med. Sci Sports Exer*. 2018; 26: 512-519.
3. Garrison D.G. Endothelial function and oxidant stress. *Clin. Cardiology*. 2003; 22: 43.

*Вперше надійшла до редакції 07.01.2023 р.
Рекомендована до друку на засіданні
редакційної колегії після рецензування*

УДК: 612.015.348:547.96:616.12:57.175.522]:616-089.87-092.9
DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.7617940>

ЗМІНИ ВМІСТУ ОКИСНО МОДИФІКОВАНИХ ПРОТЕЇНІВ У ПРОЦЕСІ РОЗВИТКУ АДРЕНАЛІНОВОГО ПОШКОДЖЕННЯ СЕРЦЯ У ЩУРІВ-САМЦІВ, ЯКІ ЗАЗНАЛИ КАСТРАЦІЇ І СТРЕСУ

Друзюк Р.Б., Денефіль О.В.

*Тернопільський національний медичний університет імені І.Я.
Горбачевського, druziuk@tdmu.edu.ua, denefil@tdmu.edu.ua*

ИЗМЕНЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ ОКИСЛИТЕЛЬНО МОДИФИЦИРОВАННЫХ ПРОТЕИНОВ В ПРОЦЕССЕ РАЗВИТИЯ АДРЕНАЛИНОВОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ СЕРДЦА У КРЫС-САМЦОВ, ПОДДАВШИХСЯ КАСТРАЦИИ И СТРЕССУ

Друзюк Р.Б., Денефиль О.В.

*Тернопольский национальный медицинский университет имени
И.Я.Горбачевского, druziuk@tdmu.edu.ua, denefil@tdmu.edu.ua*

CHANGES IN THE CONTENT OF OXIDATIVELY MODIFIED PROTEINS DURING THE DEVELOPMENT OF ADRENALINE HEART DAMAGE IN CASTRATED AND STRESSED MALE RATS

Druziuk R.B., Denefil O.V.

*I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, druziuk@tdmu.edu.ua,
denefil@tdmu.edu.ua*

Summary/Резюме

The purpose of the study was to evaluate the development of oxidative stress in the body of rats that underwent castration and stress during the development of epinephrine heart damage (EHD).

Material and methods. The study was performed on 240 white male Wistar rats. The animals were divided into four series: 1 – control, 2 – stress, 3 – castration, 4 – castration and stress. For EHD, rats were injected once intraperitoneally with a 0.18% solution of adrenaline hydrotartrate at the rate of 0.5 mg/kg of weight. Stress was induced from 1.5 to 3 months of age by constant housing in cages with a limitation of living space twice. Castration was performed under sodium thiopental anesthesia. Oxidative stress was assessed by determination of oxidative modification of proteins (OMP) (OMP₃₇₀, OMP₄₃₀ and OMP₅₃₀) in control; 1, 3, 7, 14 and 28 days after EHD.

The results. When analyzing the parameters of OMP in control groups of the series 2 and 3, they decreased, which indicates inhibition of the intensification of the processes of oxidative modification of proteins in these series in comparison with intact animals. At the same time, there was an increase in indicators in series 4.

In series 1, after injection of adrenaline, OMP₃₇₀, OMP₄₃₀ and OMP₅₃₀ increased maximally after 3 days. In series 2, OMPs gradually increased and were the smallest compared to other series; the maximum values of OMP₃₇₀ and OMP₄₃₀ were noted after 14 and 28 days, OMP₅₃₀ – after 3 days and 28 days. In series 3, the growth of all OMP

indicators had the same character as in series 1. In the 4th series, the growth indicators of OMP were the largest compared to other series and had a wave-like character with peaks after 1 and 14 days.

Conclusions. The accumulation of OMP₃₇₀, OMP₄₃₀ and OMP₅₃₀ depended on the time elapsed after the injection of adrenaline. With a constant increase in OMP indicators in series of rats that were not subject to castration and hypodynamic stress and castrated animals, the maximum values of all studied OMP in rats were found 3 days after the injection of adrenaline. In a series of previously stressed animals, the maximum values of OMP₃₇₀ and OMP₄₃₀ were noted after 14 and 28 days, OMP₅₃₀ – after 3 days and 28 days; in all periods of EHD development, they had the lowest values of OMP compared to animals of other series. In rats subjected to castration and hypodynamic stress, the increase in indicators was maximal compared to all other series of animals, and had a wave-like character with peaks after 1 and 14 days.

Key words: oxidative modification of proteins, adrenaline, heart, stress, oxidative stress, castration.

Метою дослідження було оцінити розвиток оксидативного стресу в організмі щурів, які зазнали кастрації і стресу, в процесі розвитку адреналінового пошкодження серця (АПС).

Матеріали і методи. Дослідження виконано на 240 білих щурах-самцях лінії Вістар. Тварини були розділені на чотири серії: 1 – контроль, 2 – стрес, 3 – кастрація, 4 – кастрація і стрес. Для АПС щурам вводили одноразово внутрішньоочеревинно 0,18% розчин адреналіну гідротартрату з розрахунку 0,5 мг/кг маси. Стрес викликали з 1,5 до 3-місячного віку шляхом постійного утримування у клітках з обмеженням життєвого простору вдвічі. Кастрацію проводили під тіопентал-натрієвим знечуленням. Оксидативний стрес оцінювали за визначенням окисно модифікованих протеїнів (ОМП) (ОМП₃₇₀, ОМП₄₃₀ та ОМП₅₃₀) у контролі, через 1, 3, 7, 14 і 28 днів після АПС.

Результати. При аналізі показників ОМП у контрольних групах 2 та 3 серії відбулося їх зниження, що свідчить про пригнічення інтенсифікації процесів окисної модифікації протеїнів у цих серіях у порівнянні з інтактними тваринами. В той же час у серії 4 відбулося зростання показників.

У серії 1 після введення адреналіну ОМП₃₇₀, ОМП₄₃₀ та ОМП₅₃₀ зростали максимальньо через 3 доби. У серії 2 ОМП поступово наростали і були найменшими порівняно з іншими серіями; максимальні значення ОМП₃₇₀ і ОМП₄₃₀ відмічено через 14 і 28 днів, ОМП₅₃₀ – через 3 доби і 28 днів. У серії 3 наростання усіх показників ОМП мало той же характер, що й у 1 серії. У 4 серії показники зростання ОМП були найбільшими у порівнянні з іншими серіями та мали хвилеподібний характер з піками через 1 та 14 днів.

Висновки. У кожній з серій тварин накопичення ОМП₃₇₀, ОМП₄₃₀ та ОМП₅₃₀ залежало від терміну, що пройшов після введення адреналіну. При постійному наростанні показників ОМП у серіях щурів, що не підлягали кастрації та гіподинамічному стресові та кастрованих тварин, максимальні значення всіх досліджуваних ОМП у щурів, виявлено через 3 доби після введення адреналіну. У серії тварин, які зазнали попередньо стресу, максимальні значення ОМП₃₇₀ і ОМП₄₃₀ відмічено через 14 і 28 днів, ОМП₅₃₀ – через 3 доби і 28 днів; у всі терміни розвитку АПС у них відмічено найменші значення ОМП, порівняно з тваринами інших серій. У щурів, які піддава-

лися кастрації та гіподинамічному стресу, зростання показників було максимальним порівняно з усіма іншими серіями тварин, і мали хвилеподібний характер з піками через 1 та 14 діб.

Ключові слова: окисна модифікація протеїнів, адреналін, серце, стрес, оксидативний стрес, кастрація.

Целью исследования было оценить развитие окислительного стресса в организме крыс, подвергшихся кастрации и стрессу, в процессе развития адреналинового повреждения сердца (АПС).

Материалы и методы. Исследование выполнено на 240 белых крысах-самцах линии Вистар. Животные были разделены на четыре серии: 1 – контроль, 2 – стресс, 3 – кастрация, 4 – кастрация и стресс. Для АПС крыс вводили однократно внутривентриально 0,18% раствор адреналина гидротартрата из расчета 0,5 мг/кг массы. Стресс вызывали с 1,5 до 3-месячного возраста путем постоянного содержания в клетках с ограничением жизненного пространства вдвое. Кастрацию проводили под тиопентал-натриевым обезболиванием. Окислительный стресс оценивали по определению окислительно модифицированных протеинов (ОМП) (ОМП₃₇₀, ОМП₄₃₀ и ОМП₅₃₀) в контроле через 1, 3, 7, 14 и 28 суток после АПС.

Результаты. При анализе показателей ОМП в контрольных группах серий 2 и 3 произошло их снижение, что свидетельствует об угнетении интенсификации процессов окислительной модификации протеинов в этих сериях по сравнению с интактными животными. В то же время в серии 4 произошел рост показателей.

В серии 1 после введения адреналина ОМП₃₇₀, ОМП₄₃₀ и ОМП₅₃₀ увеличивались максимально через 3 суток. В серии 2 ОМП постепенно увеличивались и были наименьшими по сравнению с другими сериями; максимальные значения ОМП₃₇₀ и ОМП₄₃₀ отмечены через 14 и 28 суток, ОМП₅₃₀ – через 3 суток и 28 суток. В серии 3 нарастание всех показателей ОМП носило тот же характер, что и в 1 серии. В 4 серии показатели роста ОМП были наибольшими по сравнению с другими сериями и носили волнообразный характер с пиками через 1 и 14 суток.

Выводы. В каждой из серий животных накопление ОМП₃₇₀, ОМП₄₃₀ и ОМП₅₃₀ зависело от срока, прошедшего после введения адреналина. При постоянном нарастании показателей ОМП в сериях крыс, не подлежащих кастрации и гиподинамическому стрессу и кастрированных животных, максимальные значения всех исследуемых ОМП у крыс выявлены через 3 суток после введения адреналина. В серии животных, подвергшихся предварительно стрессу, максимальные значения ОМП₃₇₀ и ОМП₄₃₀ отмечены через 14 и 28 суток, ОМП₅₃₀ – через 3 суток и 28 суток; во все сроки развития АПС у них отмечены минимальные значения ОМП по сравнению с животными других серий. У крыс, подвергавшихся кастрации и гиподинамическому стрессу, рост показателей был максимальным по сравнению со всеми другими сериями животных, и имел волнообразный характер с пиками через 1 и 14 суток.

Ключевые слова: окислительная модификация протеинов, адреналин, сердце, стресс, оксидативный стресс, кастрация.

Вступ

Провідне місце при виникненні патології серцево-судинної системи

займає проблема некоронарогенного ураження міокарда. Однією з причин появи некрозів є вплив великих доз катехоламінів. Їх збільшення можна спос-

терігати при стресі надмірної сили чи високої частоти. При цьому посилюється робота серця, а в клітинах запускається каскад реакцій, пов'язаних із розвитком гіпоксії [1, 2]. Активація ПОЛ розглядається як універсальна відповідь живої системи на дію екстремальних факторів. ПОЛ має місце при запальних реакціях, що пов'язані із ССЗ, включаючи інфаркт міокарда [3]. Активні форми кисню (АФО) є одними з найпоширеніших окиснювачів у клітинах. При цьому виникає окислативний стрес.

Чоловіче безпліддя є багатофакторним патологічним станом, яким страждає приблизно 7% чоловічого населення [4]. Особливе місце у вивченні поширеності гіпогонадізму займає вплив COVID-19, оскільки COVID-19 здійснює як пряме ураження яєчок завдяки дії вірусу на їх ACE2-рецептори [5, 6], так і через складні опосередковані механізми [7, 8]. Крім того, карантинні заходи в усьому світі сприяють малорухомому способу життя, який, в свою чергу, поміж інших причин зумовлює розвиток метаболічного синдрому, цукрового діабету 2 типу, а відтак стає тригером до розвитку власне гіпогонадізму [9, 10].

При хронічному стресі початковими патогенетичними чинниками, які відповідальні за низку патофізіологічних порушень є, окрім гіперглікемії та гіперліпідемії, активація перекисно-окислювального метаболізму [11].

Білки є основними мішенями дії АФО, оскільки вони є основними органічними складовими і відповідають за більшість метаболічних процесів у клітинах. Було показано, що білки акцептують до 50-75 % АФО [12], що призводить до їхньої окисної модифікації і змін функціональної активності. Окисна модифікація протеїнів (ОМП) є результатом ковалентної модифікації, що проходить під дією активних форм кисню ($O_2^{\cdot -}$, H_2O_2 , ОНя, 1O_2), активних форм азоту (НОя, ONOO), а також під впливом про-

дуктів окисного стресу.

Мета роботи - оцінка розвитку окислативного стресу в організмі щурів самців, які зазнали кастрації і стресу, в процесі розвитку адреналінового пошкодження серця.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження виконано на 240 білих щурах-самцях лінії Вістар, яких утримували в одному приміщенні на стандартному раціоні та режимі віварію. Усі тварини були розділені на чотири серії: 1 – контроль, 2 – стрес, 3 – кастрація, 4 – кастрація і стрес. Для відтворення адреналінового пошкодження серця (АПС) щурам вводили одноразово внутрішньоочеревинно 0,18% розчин адреналіну гідротартрату з розрахунку 0,5 мг/кг маси (Фармацевтична фірма “Дарниця”, Україна) [13]. Така доза адреналіну викликає достовірні регуляторні зміни функціонування серцево-судинної системи за будь-яких умов зовнішнього середовища уже через 1 годину після уведення препарату, не викликаючи летальності серед тварин.

Стрес у щурів викликали з 1,5 до 3-місячного віку, що відповідає віку людини 4-17 років. Тварин постійно утримували у клітках з обмеженням життєвого простору вдвічі протягом 1,5 місяців [14].

На момент початку відтворення АПС усі тварини мали 4 місяці, після введення адреналіну гідротартрату у відповідних до маси тіла об'ємах через 1, 3, 7, 14 і 28 днів під тіопентал-натрієвим наркозом здійснювали евтаназію тварин. Експериментальне моделювання зменшення рівня статевих гормонів у щурів здійснювали за допомогою кастрації під тіопентал-натрієвим знечуленням (40 мг/кг) хірургічно за методом Я. Д. Кіршенבלата через серединний розтин передньої черевної стінки [15, 16].

Усі експерименти робили в першій

половині дня при температурі 18-22°C, відносній вологості 40-60 % і освітленості 250лк. Досліди виконано з дотриманням норм Конвенції Ради Європи про захист хребетних тварин, що використовуються для досліджень та інших наукових цілей (Страсбург, 18.03.1986 р.), ухвали Першого національного конгресу з біоетики (Київ, 2001) і наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р.

Евтаназію щурів здійснювали тотальним кровопусканням з серця після попереднього тіопентал-натрієвого наркозу (60 мгЧкг⁻¹ маси тіла тварини внутрішньоочеревинно). Визначали вміст окисномодифікованих протеїнів. Метод визначення окисної модифікації протеїнів заснований на взаємодії окиснених амінокислотних залишків з 2,4-динітрофенілгідразином (2,4-ДНФГ) з утворенням 2,4-динітрофенілгідразонів [17]. Кетон-динітро-фенілгідразони нейтрального характеру реєструються при I = 370 нм (ОМП₃₇₀), кетон-динітро-фенілгідразони основного характеру – при I = 430 нм (ОМП₄₃₀), альдегід-динітрофенілгідразони нейтрального характеру – при I = 530 нм (ОМП₅₃₀), виражається в нмоль/мг білка.

Достовірність отриманих відмінно-

стей між результатами (мінімальний рівень значущості p<0,05) оцінювали за допомогою критеріїв Крускала–Уолліса та Ньюмена–Кейлса (програма BioStat, AnalystSoft Inc.).

Результати дослідження та їх обговорення

При аналізі показників ОМП (таблиця 1) у контрольних групах усіх чотирьох серій відмічено наступне. У серії 2, порівняно з 1, відбулося зниження по-

Таблиця 1

Зміни вмісту окисно модифікованих протеїнів у сироватці крові щурів при розвитку адреналінового пошкодження серця, нмоль/мл білка, (M ± σ, n = 10)

Група	Показник		
	ОМП ₃₇₀ , нмоль/мл білка	ОМП ₄₃₀ , нмоль/мл білка	ОМП ₅₃₀ , нмоль/мл білка
Серія 1 — Контроль			
Контроль (Інтактні)	0,218 ± 0,012	0,255 ± 0,013	0,455 ± 0,010
1 доба	0,417 ± 0,011 *	0,455 ± 0,017 *	0,656 ± 0,020 *
3 доби	0,472 ± 0,023 **,	0,559 ± 0,034 **,	0,767 ± 0,028 **,
7 діб	0,309 ± 0,014 **,	0,380 ± 0,015 **,	0,600 ± 0,012 **,
14 діб	0,365 ± 0,027 **,	0,470 ± 0,026 **,	0,688 ± 0,013 **,
28 діб	0,285 ± 0,011 **,	0,386 ± 0,012 **,	0,501 ± 0,012 **,
Серія 2 — Стрес			
Контроль (Стрес)	0,119 ± 0,010 #	0,174 ± 0,011 #	0,270 ± 0,012 #
1 доба	0,219 ± 0,011 *,#	0,273 ± 0,014 *,#	0,367 ± 0,015 *,#
3 доби	0,214 ± 0,010 *,#	0,245 ± 0,014 **,#	0,471 ± 0,015 **,#
7 діб	0,228 ± 0,010 *,#	0,263 ± 0,011 *,#	0,433 ± 0,017 **,#
14 діб	0,309 ± 0,012 **,#	0,331 ± 0,023 **,#	0,397 ± 0,014 **,#
28 діб	0,324 ± 0,011 *,#	0,367 ± 0,015 *	0,446 ± 0,025 **,#
Серія 3 — Кастрація			
Контроль (Кастрація)	0,135 ± 0,010 #,##	0,145 ± 0,011 #,##	0,256 ± 0,018 #
1 доба	0,338 ± 0,014 *,#,##	0,348 ± 0,013 *,#,##	0,556 ± 0,022 *,#
3 доби	0,404 ± 0,012 **,#,##	0,438 ± 0,010 **,#,##	0,664 ± 0,011 **,#,##
7 діб	0,315 ± 0,010 **,#,##	0,364 ± 0,014 **,#,##	0,578 ± 0,013 **,#,##
14 діб	0,320 ± 0,010 *,#	0,371 ± 0,011 *,#,##	0,544 ± 0,010 **,#,##
28 діб	0,334 ± 0,010 *,#	0,370 ± 0,019 *	0,462 ± 0,021 **,#
Серія 4 — Кастрація + Стрес			
Контроль (Кастрація + Стрес)	0,722 ± 0,025 #,##,###	0,866 ± 0,016 #,##,###	1,057 ± 0,018 #,##,###
1 доба	0,906 ± 0,037 *,#,##,###	1,155 ± 0,087 *,#,##,###	1,487 ± 0,014 *,#,##,###
3 доби	0,686 ± 0,042 **,#,##,###	0,967 ± 0,018 **,#,##,###	1,172 ± 0,021 **,#,##,###
7 діб	0,425 ± 0,038 **,#,##,###	0,951 ± 0,018 **,#,##,###	1,141 ± 0,021 *,#,##,###
14 діб	0,825 ± 0,012 **,#,##,###	0,985 ± 0,011 **,#,##,###	1,322 ± 0,039 **,#,##,###
28 діб	0,735 ± 0,033 **,#,##,###	0,873 ± 0,020 **,#,##,###	1,116 ± 0,016 **,#,##,###

Примітки: 1. * — вірогідні відмінності з контролем в межах серії; ** — вірогідні відмінності з результатами попереднього терміну дослідження в межах серії; # — вірогідні відмінності з відповідним терміном серії 1; ## — вірогідні відмінності з відповідним терміном серії 2; ### — вірогідні відмінності з відповідним терміном серії 3.

казників ОМП₃₇₀, ОМП₄₃₀ та ОМП₅₃₀ відповідно на 45,4% (p<0,001), 31,8% (p<0,001) та 40,7% (p<0,001), так само як і в серії 3, порівняно з 1, відповідно на 38% (p<0,001), 43,1% (p<0,001) та 43,7% (p<0,001), що свідчить про зниження інтенсифікації окислювальних процесів у цих серіях у порівнянні з інтактними тваринами. У той же час у серії 4, порівняно з 1, відбулося зростання показників ОМП₃₇₀ у 3,3 раза (p<0,001), ОМП₄₃₀ у 3,4 раза (p<0,001), ОМП₅₃₀ у 2,3 раза (p<0,001), що свідчить про підвищення інтенсифікації ПОЛ навіть без введення розчину адреналіну гідротартрату. Найвищі значення всіх ОМП були у 4 серії щурів.

У серії 1 (контроль) після введення 0,18% розчин адреналіну гідротартрату показники ОМП₃₇₀ спочатку зростали до 3-ї доби, потім знижувалися і до 28-ї доби, проте так і не повернулися до початкових значень та мали такі дані: через 1 добу – зросли на 91,3% (p<0,001), через 3 доби – у 2,2 раза (p<0,001), через 7 діб – на 41,8% (p<0,001), через 14 діб – 67,4% (p<0,001), через 28 діб – на 30,7% (p<0,001). Збільшення показників ОМП₄₃₀ та ОМП₅₃₀ мали хвилеподібний характер з піками через 3 доби, які також не повернулися до початкових значень. Показники ОМП₄₃₀ мали такі зростаючі значення: через 1 добу – на 78,4% (p<0,001), через 3 доби – у 2,2 рази (p<0,001), через 7 діб – на 49,0% (p<0,001), через 14 діб – на 84,3% (p<0,001), через 28 діб – на 51,4% (p<0,001). Показники ОМП₅₃₀ мали такі зростаючі значення: через 1 добу – на 44,2% (p<0,001), через 3 доби – на 68,6% (p<0,001), через 7 діб – на 31,9% (p<0,001), через 14 діб – на 51,2% (p<0,001), через 28 діб – на 10,1% (p<0,001). Максимальні значення всіх досліджуваних ОМП виявлено через 3 доби після введення адреналіну.

У серії 2 показники ОМП₃₇₀ посту-

пово наростали на мали наступні значення: через 1 добу, порівняно з контролем серії, після введення адреналіну гідротартрату на 84,0% (p<0,001), через 3 доби – 79,8% (p<0,001), через 7 діб – 91,6% (p<0,001), через 14 діб – у 2,6 раза (p<0,001), через 28 діб – у 2,7 раза (p<0,001). Показники ОМП₄₃₀ порівняно з контролем даної серії, зросли через 1, 3, 7 діб відповідно на 56,9% (p<0,001), 40,8% (p<0,001), 51,1% (p<0,001), в той час як через 14 та 28 діб відбулося їх більш суттєве підвищення на 90,0% (p<0,001) та у 2,1 раза (p<0,001). Нарощання показників ОМП₅₃₀ мало хвилеподібний характер та мали наступні показники: через 1 добу – на 35,9% (p<0,001), через 3 доби – на 74,4% (p<0,001), через 7 діб – на 60,4% (p<0,001), через 14 діб – на 47,0% (p<0,001), через 28 діб – на 65,2% (p<0,001). Максимальні значення ОМП₃₇₀ і ОМП₄₃₀ відмічено через 14 і 28 діб, ОМП₅₃₀ – через 3 доби і 28 діб. Також у даній серії щурів у всі терміни розвитку АПС відмічено найменші значення ОМП усіх досліджуваних фракцій серед тварин усіх серій.

У серії 3 наростання усіх показників ОМП мав той же характер, що й у 1 серії (контроль) та в числових значеннях мав наступні дані. Показники ОМП₃₇₀ через 1, 3, 7, 14 та 28 діб, порівняно з контролем серії, зростали відповідно у 2,5 раза (p<0,001), у 3,0 рази (p<0,001), у 2,3 раза (p<0,001), у 2,4 раза (p<0,001) та у 2,5 раза (p<0,001); показники ОМП₄₃₀ збільшилися відповідно у 2,4 раза (p<0,001), у 3,0 рази (p<0,001), у 2,5 раза (p<0,001), у 2,6 раза (p<0,001) та у 2,6 раза (p<0,001); показники ОМП₅₃₀ підвищилися відповідно 2,2 раза (p<0,001), у 2,6 раза (p<0,001), у 2,3 раза (p<0,001), у 2,1 раза (p<0,001) та у 1,8 раза (p<0,001). Максимальні значення всіх досліджуваних ОМП, так як і у 1 серії щурів, виявлено через 3 доби після введення адре-

наліну.

У 4 серії зростання показників ОМП₃₇₀ чергувалося з їх зниженням, мало хвилеподібний перебіг та мали наступні числові значення: через 1 добу зросли на 25,5% ($p < 0,001$), через 7 днів знизилися на 41,1% ($p < 0,001$), через 14 днів знову зросли на 14,3% ($p < 0,001$). Показники ОМП₄₃₀ та ОМП₅₃₀ протягом усіх днів були вищими у порівнянні з контролем, проте характер зростання був хвилеподібним із піком через 1 добу. Показники ОМП₄₃₀ мали відповідні значення: через 1 добу – на 33,4% ($p < 0,001$), через 3 доби – на 11,7% ($p < 0,001$), через 7 днів – на 9,8% ($p < 0,001$), через 14 днів – на 13,7% ($p < 0,001$). Зростання показників ОМП₅₃₀ мали наступні дані: через 1 добу – на 40,7% ($p < 0,001$), через 3 доби – на 10,9% ($p < 0,001$), через 7 днів – на 7,9% ($p < 0,001$), через 14 днів – на 25,0% ($p < 0,001$), через 28 днів – на 5,6% ($p < 0,001$). Максимальні значення ОМП₃₇₀, ОМП₄₃₀ і ОМП₅₃₀ відмічено через 1 добу після введення адреналіну. Також значення всіх ОМП у цій серії тварин були найвищими в усі терміни дослідження.

З отриманих даних випливає, що інтактні тварини, і щури, які були кастровані, мають однакові закономірності змін ОМП при розвитку АПС. Попередній стрес призводив до асинхронних змін ОМП, недивлячись на найменші їх значення серед усіх груп досліджуваних щурів. Комбінована патологія є найбільш небезпечною для організму при розвитку адреналінового пошкодження серця.

Висновки

У кожній з серій накопичення ОМП₃₇₀, ОМП₄₃₀ та ОМП₅₃₀ залежало від терміну, що пройшов після введення адреналіну. При постійному наростанні показників ОМП у серіях щурів, що не підлягали кастрації та гіподинамічному стресові та кастрованих тварин, макси-

мальні значення всіх досліджуваних ОМП у щурів, виявлено через 3 доби після введення адреналіну. У серії тварин, які зазнали попереднього стресу, максимальні значення ОМП₃₇₀ і ОМП₄₃₀ відмічено через 14 і 28 днів, ОМП₅₃₀ – через 3 доби і 28 днів; у всі терміни розвитку АПС у них відмічено найменші значення ОМП, порівняно з тваринами інших серій. У щурів, які піддавалися одночасно кастрації та гіподинамічному стресу, зростання показників було максимальним порівняно з усіма іншими серіями тварин, і мали хвилеподібний характер з піками через 1 та 14 днів.

Література

1. Corcoran A. Hypoxia-inducible factor signaling mechanisms in the central nervous system / A Corcoran, J. J. O'Connor // *Acta Physiol. (Oxf)*. – 2013. – Vol.208, №. 4. – P. 298–310.
2. Денефіль О.В. Механізми розвитку адреналінового пошкодження міокарда у щурів з різною руховою активністю / О.В.Денефіль, Т.Я. Ярошенко, М.І.Мединський, У.В.Котюк // *Медична та клінічна хімія*. – 2022. – №4. – С.69-74.
3. Zhong S. An update on lipid oxidation and inflammation in cardiovascular diseases. / S. Zhong, L. Li, X. Shen [et al] // *Free Radic Biol Med*. – 2019. – 144.- P.266-278.
4. Krausz, C. Genetics of male infertility / C.Krausz, A. Riera-Escamilla // *Nature reviews. Urology*. – 2018. – Vol.15, №6. – P. 369–384.
5. Fan C. ACE2 Expression in Kidney and Testis May Cause Kidney and Testis Infection in COVID-19 Patients // C. Fan, W. Lu, K.Li, Y.Ding, J.Wang // *Front Med (Lausanne)*. – 2021.- Vol.7.- P. 563893. Published 2021 Jan 13.
6. Zou X. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection / X.Zou, K.Chen, J.Zou, P.Han, J.Hao, Z.Han // *Front Med*. – 2020. –Vol. 14, №(2). – P.185-192.
7. Yang M, Chen S, Huang B, et al. Pathological Findings in the Testes of COVID-19 Patients: Clinical Implications / M. Yang, .Chen, B. Huang, ... X.Nie // *Eur Urol Focus*. – 2020. – Vol.6, №5. – P.1124-1129.
8. Dutta S. Oxidative stress and sperm function:

- a systematic review on evaluation and management / S.Dutta, A.Majzoub, A.Agarwal, J.Arab // *Urol.* – 2019. - Vol.17, №2. – P.87–97.
9. Fink J. Potential application of testosterone replacement therapy as treatment for obesity and type 2 diabetes in men / J. Fink, M.Matsumoto, Y.Tamura // *Steroids.* – 2018. – Vol.138. – P.161-166.
10. Defeudis G. Erectile dysfunction and diabetes: A melting pot of circumstances and treatments / G. Defeudis, R. Mazzilli, M. Tenuta, ... D. Gianfrilli // *Diabetes Metab Res Rev.* – 2022/ - Vol.38, №2. – P.3494.
11. Гоженко А.І. Хронічний стрес та його метаболічне забезпечення / А.І.Гоженко, Ю.М.Гришко // *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії.* – 2019. - №19. – С.123-129.
12. Banfi C. Oxidized proteins in plasma of patients with heart failure: role in endothelial damage / C. Banfi, M. Brioschi, S. Barcella, F. Veglia // *Eur J Heart Fail.* – 2008. – Vol.10(3). – P.244-51.
13. Денефіль О.В. Зміни автономного балансу серцевого ритму тварин при дії адреналіну за різних типів погоди / О.В. Денефіль // *Запорізький медичний журнал.* – 2008. - № 4. – С. 14-15.
14. Денефіль Ольга Володимирівна (UA); Міц Ірина Романівна (UA) Спосіб моделювання хронічного іммобілізаційного стресу, підсиленого дією гострого стресу. Патент на корисну модель № 99821. Номер заявки: u201414143. Дата подання заявки: 29.12.2014. Дата, з якої є чинними права: 25.06.2015 МПК: G09B 23/28 (2006.01). Патент опубліковано 25.06.2015, бюл. № 12/2015
15. Aloisi, A.M. Gonadectomy Affects Hormonal and Behavioral Responses to Repetitive Nociceptive Stimulation in Male Rats / A.M. Aloisi, I. Ceccarelli, P. Fiorenzani // *Annals of the New York Academy of Sciences.* - 2003. – 1007(1). - P. 232–237.
16. Joshi, S. Postnatal development and testosterone dependence of a rat epididymal protein identified by neonatal tolerization / S. Joshi, S. Shaikh, S. Ranpura, V. Khole // *Reproduction.* - 2003. – 125(4). - P. 495–507.
17. Мещишен І. Ф. Метод визначення окиснювальної модифікації білків плазми (сироватки) крові / І. Ф. Мещишен // *Буковин. мед. вісн.* – 1998. – 2, №1. – С. 156-158.
- ### References
1. Corcoran A, O'Connor JJ. Hypoxia-inducible factor signalling mechanisms in the central nervous system. *Acta Physiol (Oxf).* 2013;208(4):298-310.
 2. Deneffil O.V. Mechanisms of the development of adrenaline damage to the myocardium in rats with different motor activity / O.V.Deneffil, T.Ya.Yaroshenko, M.I.Medynskyi, U.V.Kotiuk / *Medical and clinical chemistry.* - 2022. - №4. – P.69-74. [in Ukrainian].
 3. Zhong S, Li L, Shen X, et al. An update on lipid oxidation and inflammation in cardiovascular diseases. *Free Radic Biol Med.* 2019;144:266-278.
 4. Krausz C, Riera-Escamilla A Genetics of male infertility. *Nat Rev Urol.* 2018;15(6):369-384.
 5. Fan C, Lu W, Li K, Ding Y, Wang J. ACE2 Expression in Kidney and Testis May Cause Kidney and Testis Infection in COVID-19 Patients. *Front Med (Lausanne).* 2021;7:563893. Published 2021 Jan 13.
 6. Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med.* 2020;14(2):185-192.
 7. Yang M, Chen S, Huang B, et al. Pathological Findings in the Testes of COVID-19 Patients: Clinical Implications. *Eur Urol Focus.* 2020;6(5):1124-1129.
 8. Dutta S, Majzoub A, Agarwal A Oxidative stress and sperm function: a systematic review on evaluation and management. *Arab J Urol.* 2019; 17(2): 87–97.
 9. Fink J, Matsumoto M, Tamura Y. Potential application of testosterone replacement therapy as treatment for obesity and type 2 diabetes in men. *Steroids.* 2018;138:161-166.
 10. Defeudis G, Mazzilli R, Tenuta M, et al. Erectile dysfunction and diabetes: A melting pot of circumstances and treatments. *Diabetes Metab Res Rev.* 2022;38(2):e3494.
 11. Gozhenko A.I. Chronic stress and its metabolic support / A.I. Gozhenko, Yu.M.Khryshko // *Actual problems of modern medicine: Bulletin of the Ukrainian Medical Stomatological Academy.* – 2019. - №19. – P.123-129. [in Ukrainian].
 12. Banfi, C. Oxidized proteins in plasma of

- patients with heart failure: role in endothelial damage / C.Banfi, M.Brioschi, S.Barcella, F.Veglia, P.Biglioli, E.Tremoli, P. Agostoni // European journal of heart failure. -2008. – Vol.10,№3. – С.244–251.
13. Denefil, O.V. Changes in the autonomous balance of the heart rhythm of animals under the action of adrenaline under different types of weather / O.V.Denefil // Zaporozhye Medical Journal. – 2008. - №4. –P.14-15. [in Ukrainian].
14. Patent № 99821 IPC: G 09 B 23/28; Metod modelyuvannya khronichnoho imobilizatsiynoho stresu, pidsylenoho diyeyu hostroho stresu. Denefil OV, Mitz IR. № u201414143; zyav. 29.12.2014; opubl. 25.06.2015. bul. № 12. [in Ukrainian].
15. Aloisi, A. M. (2003). Gonadectomy Affects Hormonal and Behavioral Responses to Repetitive Nociceptive Stimulation in Male Rats. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1007(1), 232–237.
16. Joshi, S. (2003). Postnatal development and testosterone dependence of a rat epididymal protein identified by neonatal tolerization. *Reproduction*, 125(4), 495–507.
17. Meshchyshen I.F. Method of determining the oxidative modification of plasma proteins (serum) blood / I.F. Meshchyshen //
- Вперше надійшла до редакції 05.01.2023 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування*

УДК 616-092

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.7617946>

ДО ПАТОГЕНЕЗУ ЗАПАЛЕННЯ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ТРАВМІ ПІДНЕБІННЯ

¹Чулак Ю.Л., ²Бадюк Н.С.

¹Міжнародний гуманітарний університет, м. Одеса

²Український НДІ медицини транспорту, м. Одеса

К ПАТОГЕНЕЗУ ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ТРАВМЕ НЕБА

¹Чулак Ю.Л., ²Бадюк Н.С.

¹Международный гуманитарный университет, г. Одесса

²Украинский НИИ медицины транспорта, г. Одесса

TO THE PATHOGENESIS OF INFLAMMATION IN EXPERIMENTAL TRAUMA OF THE PALATE

Chulak Y. L., Badiuk N. S.

¹International Humanitarian University, Odessa

²Ukrainian Research Institute of Transport Medicine, Odessa

Summary/Резюме

The paper presents the data of a complex study of structural changes in the dynamics of the wound process of the hard palate and changes in metabolic parameters in the body of 39 outbred Wistar white rats. Work with animals was carried out in accordance with the requirements of the regulatory documents of the European Union and the Ministry of Education and Culture of Ukraine. The conducted studies determined that in the trauma zone in the acute period of observation on the 3rd day, all signs of the I and II stages, which are accompanied by violations of the functional state of the liver, are determined. These changes decrease starting from the 7th and especially on the 10th day of the experiment.

Key words: cleft palate, oxidative stress, liver, kidneys, inflammation.

У роботі наведені дані комплексного дослідження структурних змін в динаміці раньового процесу твердого піднебіння і змін метаболічних показників в організмі 39 білого щура лінії Вістар аутбредного розведення. Робота з тваринами здійснювалась відповідно вимогам нормативних документів Євросоюзу та МОН України. Проведені дослідження визначили, що в зоні травми у гострому періоді спостереження на 3-й день визначаються усі ознаки I та II стадії, які супроводжуються порушеннями функціонального стану печінки. Ці зміни зменшуються, починаючи з 7 та особливо на 10 день експерименту.

Ключові слова: рана піднебіння, оксидативний стрес, печінка, нирки, запалення.

В работе приведены данные комплексного исследования структурных изменений в динамике раневого процесса твердого неба и изменений метаболіческих показателей в организме 39 белой крысы линии Вистар аутбредного разведения. Работа с животными осуществлялась в соответствии с требованиями нормативных документов Евросоюза и МОН Украины. Проведенные исследования определили, что в зоне травмы в остром периоде наблюдения на 3 день определяются все признаки I и II стадии, сопровождающиеся нарушениями функционального состояния печени. Эти изменения уменьшаются начиная с 7 и особенно на 10 день эксперимента.

Ключевые слова: рана неба, оксидативный стресс, печень, почки, воспаление.

В сучасній стоматології проблема патогенезу запалення при раньовому процесі піднебіння є актуальною проблемою [1]. По-перше, у зв'язку з тим, що розвиток запалення супроводжується на стадії проліферації утворенням деформуючих рубців [2, 3, 4]. По-друге, патологічні процеси піднебіння супроводжуються можливістю надходження у системний кровообіг продуктів метаболізму, біологічно активних медіаторів запалення тощо.

Як наслідок, такі локальні патологічні процеси супроводжуються системними метаболічними порушеннями. Однак невідомо, чи обмежуються ці метаболічні зміни кров'ю, чи вони можуть викликати також і порушення інших органів. Це особливо важливо відносно функціонального стану печінки, який суттєво впливає на перебіг захворювання [5-9].

Тому метою дослідження було вивчення функціонально-біохімічного стану печінки у період моделювання травми піднебіння як у гострий період, так і на стадії відновлення та одужання.

Матеріал та методи дослідження

Дослідження проводили на 49 білих щурах лінії Вістар аутбредного розведення масою тіла 180-200 г. Робота з тваринами та умови їхнього утримання здійснювали відповідно вимогам Директиви 2010/63/EU Європейського парламенту від 22 вересня 2010 р. «Про захист тварин, які використовуються для наукових досліджень» та наказу МОН, молоді та спорту України № 249 від 01.03.2012 р.

Згідно з завданнями роботи тварин ранжували на 2 групи.

I група – 15 щурів, які утримувались в умовах віварію, але ніяким впливам не піддавались.

II група – 36 щурів, яким під ефірним наркозом травмували слизову твердого піднебіння. Тривалість експерименту – 10 днів. Травма твердого піднебіння здійснювалась тупим отсепаруванням її слизової розміром 0,5-0,7 см².

Щурів виводили з експерименту декапітацією під ефірним наркозом. Під

час виведення з досліду у тварин забирали 5 мл крові і шматочки печінки для проведення біохімічних і лабораторних досліджень. Також вилучали частину верхньої щелепи з області травми.

Матеріал верхньої щелепи фіксували 24 години в 4 % розчині параформальдегіду, промивали водою і декальценували 5 % розчином азотної кислоти. Після декальцинації матеріал промивали водою і обробляли 48 годин в 2 % розчині алюмокалієвих квасців.

Потім матеріал зневоднювали спиртами і заливали в целоїдин за загально прийнятою методикою. З отриманих блоків виготовляли мікротомні зрізи 7-9 мкм завтовшки, які фарбували гематоксилін-екзином і піддавали мікроскопічному дослідженню. Оцінювали структурні зміни тканин твердого піднебіння в зоні травми. Вивчали деякі метаболічні показники – вміст у крові сечовини та активність ферментів у тканині печінки, Na^+/K^+ – АТФази та $\text{Mg}^{+2}/\text{Ca}^{+2}$ – Ат фази.

Результати біохімічних досліджень піддавали статистичній обробці з використанням коефіцієнта Стюдента і зводили в таблиці.

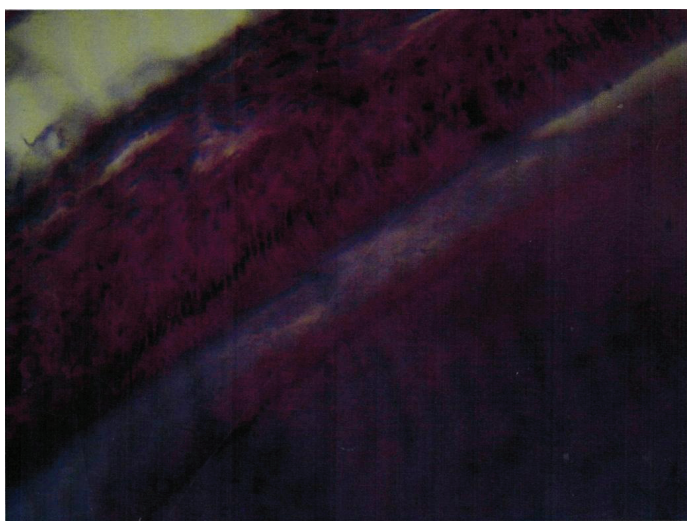


Рис. 1. Верхня щелепа щура на 7 добу експериментальної травми піднебіння. Зовнішня пластина клітки з набряком надкісничі. Гомогенна маса в просторі між кісткою і слизовою. Фарб.: гематоксилін-еозин. Зб.: × 100.

Результати досліджень та їхнє обговорення

При морфологічному дослідженні зони травмування твердого піднебіння визначили таке.

У гострому періоді на 7-й день макроскопічно слизова зона набрякло виступає в порожнину рота, вона пальпаторно болюча, рухома. Поверхня її напружена, блідо-червоного кольору, волога.

При гістологічному дослідженні виявлено ряд порушень в губчастій кістці внутрішньої частини твердого піднебіння, що свідчить про явища запалення, так її зовнішня пластина щільна, темно еозинофільна з поодинокими фіброзними волокнами, ядра остеоцитів темні (рис. 1).

Надкісничя дещо потовщена за рахунок набряку цитоплазми її клітин. Ядра дрібні, округлі, темні, зустрічаються ділянки, де клітини надкісничі формують «напливи». Показано наявність між кісткою і власною пластиною слизової – шар еозинофільної гомогенної речовини з лімфоїдними елементами і еритроцитами. Судини, які спостерігаються, підвищеного кровонаповнення. Фіброзні пучки власної пластини набрякло розпорушені, частина укорочена, потовщена. В епітелії знижуються, або місцями зникають піпки. Базальний шар епітелію тонкий, ядра клітини невеликі, темно забарвлені, самі клітини розпорушені за рахунок набряку (рис. 2).

Результати морфологічних досліджень свідчать, що вже на 3-у добу запалення після травми піднебіння в зоні ушкодження наявні порушення як усіх шарів стійки піднебіння, так там спостерігаються ознаки типового патологічного процесу. Тобто явища альдерації,



Рис. 2. Верхня щелепа щура на 7 добу травми. Основна пластина слизової: ділянки гомогенної еозинофільної маси, фіброзні волокна, локовиті лімфоїдні елементи. Фарб.: гематоксилін-еозин. 36.: × 100.

ексудації, змін мікроциркуляторного русла, інфільтрація лімфоїдними клітинами. Ці порушення практично зберігаються на тому же рівні на 7 день спостереження. Можна лише відзначити, що вже починаються явища регенерації, про це свідчить поява фіброзних волокон у зоні запалення. Тільки на 10 добу виразність запалення дещо зменшується.

Як і раніше нами було показано, розвиток запального процесу супроводжується системними змінами метаболізму. Між тим не було ясно чим обмежуються системні порушення в організмі. Для відповіді на це питання нами були визначені деякі показники функціонального стану печінки. Результати наведені у табл. 1.

Рівень загального білку у крові не змінювався, але рівень сечовини достовірно підвищувався на 3 добу експерименту з подальшою нормалізацією на 10 добу, що свідчить про інтенсифікацію

дезамінування амінокислот. Останнє пов'язано з ураженням тканини печінки на 3 день судячи із зменшенням ферментативної активності в клітинах печінки із достовірним зменшенням $\text{Na}^+/\text{K}^+ - \text{ATФаза}$ та $\text{Mg}^{+2}/\text{Ca}^{+2} - \text{ATФаза}$. Це дозволило нам дійти до висновку, що метаболічні порушення, які спостерігаються у крові після травми піднебіння, можуть бути пов'язані з не тільки із їх надходженням в крові зони запалення, але й бути результатом тих порушень, які виникають у печінці.

В свою чергу, пошкодження печінки може бути наслідком оксидативного стресу, що ми раніше показали при цій патології [10].

Таблиця 1

Динаміка показників функціонально-метаболічного стану печінки у щурів з травмою твердого піднебіння

Показники/Групи	Контроль	3 доба травми	7 доба травми	10 доба травми
Сечовина, ммоль/л	$2,8 \pm 0,27$	$4,12 \pm 0,30^*$	$3,38 \pm 0,19$	$3,01 \pm 0,11$
$\text{Na}^+/\text{K}^+ - \text{ATФаза}$	$5,80 \pm 0,21$	$3,17 \pm 0,27^*$	$4,41 \pm 0,24$	$4,83 \pm 0,30$
$\text{Mg}^{+2}/\text{Ca}^{+2} - \text{ATФаза}$	$8,74 \pm 0,27$	$6,56 \pm 0,91^*$	$7,15 \pm 0,34^*$	$49,3 \pm 0,35$

Примітка: * Достовірність відмінності $P < 0,05$

Висновок

Таким чином, травма піднебіння призводить до розвитку місцевого процесу запалення, яке супроводжується як системними метаболічними змінами, так і порушеннями, які виникають в інших органах, зокрема печінці.

Вищенаведене вказує не тільки на необхідність місцевої терапії при травмі піднебіння, але обумовлює доцільність використання засобів, які би сприяли нормалізації системних та органних (зокрема печінки) порушень.

Література

1. Lindholm C., Searle R. Wound management for the 21st century: combining effectiveness and efficiency: Int Wound J. 2016 Jul; 13

- Suppl 2 (Suppl 2): 5-15. doi: 10.1111/ijw.12623.
2. Бабаева А.Г. Регенерация: факты и перспективы. Москва: Изд-во РАМН. – 2009 – 336с.
 3. Белоусов А.Е. Рубцы как глобальная проблема пластической хирургии. / *Анналы пластической, реконструктивной и эстетической медицины.* – 2004. – №4. – С. 41-43.
 4. Sharobaro V.I., Romanets O.P., Grechishnikov M.I., Baeva AA Optimization of treatment and prevention of scars. *Journal of Surgery = Khirurgiya. Zurnal im. N.I. Pirogova* 2015; (9): 85-90. doi: 10.17116/hirurgiya2015985-90. (In Russ).
 5. Панов Б.В. Причины развития инфекционных осложнений после косметических оперативных вмешательств на лице и подходы их профилактики. / *Анналы пластической, реконструктивной и пластической медицины.* – 2001. - № 3. – С. 18 –20.
 6. Su L., Zheng J., Wang Y., Hu D. Emerging progress on the mechanism and technology in wound repair. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2019; 117,109191. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109191>.
 7. Bordoni B., Zanier E., Skin, fascias and scars: symptoms and systemic connections. *J Multidiscip Healthc.* 2013 Dec 28;7:11-24. doi: 10.2147/JMDH.S52870.
 8. Al-Attar A., Mess S., Thomassen JM, Kauffman CL, Davison SP. Keloid pathogenesis and treatment. *Plast Reconstr Surg.* 2006 Jan; 117(1):286-300. doi: 10.1097/01.prs.0000195073.73580.46.
 9. Nebogatov S.S., Chulak L.D., Shuturminsky V.G., Chulak O.L., Tatarina O.V., Badiuk N. S. Dental aesthetic inlay core – practical evaluation / *PharmacologyOnLine; Archives - 2021 - vol. 2 – 742-752.*
 10. Чулак Ю. Л. Системні метаболічні зміни в організмі при експериментальній травмі піднебіння / *Вісник морської медицини – 2022 – 4 (97) - 56-61.*
 - iwj.12623.
 2. Babaeva A.G. Regeneration: facts and perspectives. Moscow: Publishing House of the Russian Academy of Medical Sciences. – 2009 – 336p.
 3. Belousov A.E. Scars as a global problem of plastic surgery. / *Annals of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Medicine.* – 2004. – №4. – P. 41-43.
 4. Sharobaro V.I., Romanets O.P., Grechishnikov M.I., Baeva AA Optimization of treatment and prevention of scars. *Journal of Surgery = Khirurgiya. Zurnal im. N.I. Pirogova* 2015; (9): 85-90. doi: 10.17116/hirurgiya2015985-90. (In Russ).
 5. Panov B.V. Reasons for the development of infectious complications after cosmetic surgery on the face and approaches to their prevention. / *Annals of plastic, reconstructive and plastic medicine.* – 2001. - № 3. – P. 18 –20.
 6. Su L., Zheng J., Wang Y., Hu D. Emerging progress on the mechanism and technology in wound repair. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2019; 117,109191. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109191>.
 7. Bordoni B., Zanier E., Skin, fascias and scars: symptoms and systemic connections. *J Multidiscip Healthc.* 2013 Dec 28;7:11-24. doi: 10.2147/JMDH.S52870.
 8. Al-Attar A., Mess S., Thomassen JM, Kauffman CL, Davison SP. Keloid pathogenesis and treatment. *Plast Reconstr Surg.* 2006 Jan; 117(1):286-300. doi: 10.1097/01.prs.0000195073.73580.46.
 9. Nebogatov S.S., Chulak L.D., Shuturminsky V.G., Chulak O.L., Tatarina O.V., Badiuk N. S. Dental aesthetic inlay core – practical evaluation / *PharmacologyOnLine; Archives - 2021 - vol. 2 – 742-752.*
 10. Chulak Yu. L. Systemic metabolic changes in the body in experimental trauma of the lower limb / *Bulletin of Marine Medicine – 2022 – 4 (97) - 56-61.*

References

1. Lindholm C., Searle R. Wound management for the 21st century: combining effectiveness and efficiency: *Int Wound J.* 2016 Jul; 13 Suppl 2 (Suppl 2): 5-15. doi: 10.1111/

*Вперше надійшла до редакції 05.01.2023 р.
Рекомендована до друку на засіданні
редакційної колегії після рецензування*

УДК 616.65-002:615.0368

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.7617965>

**ВИВЧЕННЯ РЕПРОДУКТИВНОЇ ФУНКЦІЇ ЩУРІВ ІЗ
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ ХРОНІЧНИМ ПРОСТАТИТОМ НА ТЛІ
ЗАСТОСУВАННЯ КОМПЛЕКСУ БІОФЛАВОНОЇДІВ**

Каштелян О.А., Савицький І.В.

ПЗВО «Міжнародна академія екології та медицини», м. Київ

**ИЗУЧЕНИЕ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ КРЫС С
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ ХРОНИЧЕСКИМ ПРОСТАТИТОМ НА
ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ КОМПЛЕКСА БИОФЛАВОНОИДОВ**

Каштелян О. А., Савицкий И. В.

ПЗВО «Международная академия экологии и медицины», Киев

**STUDY OF THE RATS' REPRODUCTIVE FUNCTION WITH
EXPERIMENTAL CHRONIC PROSTATITIS ON THE
INTRODUCTION OF THE BIOFLAVONOID COMPLEX**

Kashtylyan O.A., Savytskyi I.V.

PZVO "International Academy of Ecology and Medicine", Kiev

Summary/Резюме

The article presents the results of the study of the reproductive function of rats with experimental chronic prostatitis against using of bioflavonoids complex. The study of the reproductive function of rats with experimental chronic prostatitis against the background of correction with a complex of bioflavonoids (within 60 days) made it possible to establish that the level of testosterone increased by 2.4 times (pB0.05), the level of dihydrotestosterone decreased by 1.6 times (pB0.05), the level of fructose in seminal vesicles increased, the activity of acid and alkaline phosphatase decreased. When studying the morphofunctional state of sperm, in rats treated with a complex of bioflavonoids for 60 days, a probable increase in their level was observed by 1.9 times (pB0.05), motility – by 1.6 times (pB0, 05), the time of preservation of mobility - 1.5 times (pB0.05) compared to the data of the group of untreated animals.

Key words: *chronic prostatitis, reproductive function, complex of bioflavonoids, dihydrotestosterone, morphological indicators of sperm.*

В статье приведены результаты изучения репродуктивной функции крыс с экспериментальным хроническим простатитом на фоне применения комплекса биофлавоноидов. Изучение репродуктивной функции крыс с экспериментальным хроническим простатитом на фоне коррекции комплексом биофлавоноидов (в течение 60 суток) позволило установить, что уровень тестостерона повышался в 2,4 раза (pB0,05), уровень дигидротестостерона снижался в 1,6 раза (pB0,05), повышался уровень фруктозы в семенных пузырьках, снижалась активность кислой и щелочной фосфатазы. При изучении морфофункционального состояния спермиев, у крыс, которым проводили коррекцию комплексом биофлавоноидов в течение 60 суток, наблюдали вероятное повышение их уровня в 1,9 раза (pB0,05), под-

вижності – в 1,6 раза (pV0,05), времени сохранения подвижности – в 1,5 раза (pV0,05) по сравнению с данными группы нелеченных животных.

Ключевые слова: *хронический простатит, репродуктивная функция, комплекс биофлавоноидов, дигидротестостерон, морфологические характеристики спермиев.*

В статті наведено результати вивчення репродуктивної функції щурів із експериментальним хронічним простатитом на тлі застосування комплексу біофлавоноїдів. Вивчення репродуктивної функції щурів із експериментальним хронічним простатитом на тлі корекції комплексом біофлавоноїдів (протягом 60-ти діб) дозволило встановити, що рівень тестостерону підвищувався в 2,4 рази (pV0,05), рівень дигидротестостерону знижувався в 1,6 рази (pV0,05), підвищувався рівень фруктози в сім'яних пухирцях, знижувалася активність кислої та лужної фосфатази. При вивченні морфофункціонального стану сперміїв, у щурів, яким проводили корекцію комплексом біофлавоноїдів протягом 60-ти діб, спостерігали вірогідне підвищення їх рівня в 1,9 рази (pV0,05), рухливості – в 1,6 рази (pV0,05), часу збереження рухливості – в 1,5 рази (pV0,05) порівняно із даними групи нелікованих тварин.

Ключові слова: *хронічний простатит, репродуктивна функція, комплекс біофлавоноїдів, дигидротестостерон, морфологічні показники сперміїв.*

Вступ

Хронічний простатит (ХП) – є одним із найпоширеніших захворювань сечостатевої системи у чоловіків. Статистичні дані Американської асоціації урологів свідчать, що захворюваність на ХП коливається від 35 до 98%, а 40-70% хворих становлять чоловіки репродуктивного віку із клінічними проявами захворювання [5, 6]. В Україні цей діагноз має кожен третій чоловік до 50 років і кожний другий – після 50 років. Згідно прогнозів експертів ООН відносно демографічної ситуації в Україні на період з 2010 по 2025 рік, незважаючи на тенденцію загального зниження населення, буде спостерігатися збільшення кількості чоловіків старше 60 років і ріст захворюваності на патології передміхурової залози (ПЗ) [5, 6, 8]. Фармакотерапія ХП налічує низку лікарських засобів з різним механізмом дії, зокрема це блокатори альфа1-адренергічних рецепторів, інгібітори 5 альфа-редуктази, холіноблокатори, інгібітори фосфодієстерази 5 типу, фітопрепарати та дієтичні добавки з екстрактами рослин (*Serenoa repens*, *Pugueum africanum*, *Urtica dioica*). Консер-

вативна терапія ХП є альтернативою хірургічному лікуванню хвороби. Значна поширеність ХП серед напружених та найрепродуктивнішої частини чоловічого населення, розвиток різних ускладнень та недостатня ефективність загальноприйнятих методів корекції потребують напрацювання радикально нових і удосконалених патогенетичних підходів до лікування цього захворювання [9, 10]. Саме це визначає необхідність та доцільність комплексного підходу, а саме, застосування препаратів з різною фармакологічною активністю, здатних одночасно впливати на різні ланки патологічного процесу та які не чинять негативного впливу протягом тривалого застосування.

Тому **метою нашого дослідження** було вивчення впливу комплексу із біофлавоноїдів на репродуктивну функцію у щурів із експериментальним ХП.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводили на 40 білих статевозрілих щурах-самцях: 3 цією метою всі експериментальні тварини були розподілені на 4 групи: 1 група (n=10) –

контрольна патологія, щури із експериментальним ХП без лікування; 2 група (n=10) – тварини, яким вводили традиційну (небактеріальну) протизапальну терапію; 3 група (n=10) – щури, які отримували комплекс біофлавоноїдів протягом 30-ти діб; 4 група (n=10) – тварини, яким вводили комплекс біофлавоноїдів протягом 60-ти діб.

Для дослідження ХП у щурів використовували інформативну та просту у виконанні модель, яка базується на одноразовому ректальному введенні суміші димексиду та скипидару. Тварині вводили ректально 1 мл (0,75–1,25 мл) суміші 0,5 % скипидару та 5 % димексиду в об'ємному співвідношенні 1:4. В подальшому відтворювали гіпокінетичний стрес протягом 10 діб шляхом розміщення самців поодиноці у спеціальні клітини-пенали [1].

Щурів виводили з експерименту на 1-у добу після закінчення моделювання ХП (на 12-у добу дослідження), на 7-у добу (на 18-у добу від початку всього дослідження), на 14-у (на 25-у добу від початку дослідження) та 21-у добу розвитку експериментального ХП (на 32-у добу від початку моделювання) [1, 5].

Базова терапія включала введення диклофенаку натрію (ДиклоберлТ, Берлін-Хемі, Німеччина) 100 мг/кг маси тіла тварини протягом 14-ти діб та тамсулозину гідрохлориду (ФлосинТ, Менаріні-Фон Хейден ГмбХ) дозою 0,4 мг/кг маси тіла щура протягом 30-ти діб.

Досліджуваний комплекс біофлавоноїдів вводили внутрішньошлунково тричі на добу протягом 60-ти діб – вміст капсули розчиняли в 10 мл води.

Стан фертильної функції (кількісні та якісні показники сперматозоїдів) виконувалося за загальноприйнятою методикою Є. К. Мілованова в модифікації Г. І. Єгорової. Концентрацію сперматозоїдів визначали шляхом набору сус-

пензії в меланжер для лейкоцитів і підрахунку в п'яти великих квадратах в камері Горяєва. Рухливість гамет підраховували як відсоток рухливих клітин на 200 досліджених сперміїв. Кількість аномальних форм визначали як відсоток морфологічно змінених клітин на 200 досліджених. Функціональну повноцінність сперматозоїдів оцінювали за їх осмотичною резистентністю, відсотком мертвих сперматозоїдів та тривалістю руху згідно з загальноприйнятою методикою [1, 4].

Дослідження концентрації фруктози в гомогенатах тканин сім'яних пухирців, активності КФ та ЛФ здійснювалось спектрометричними методами за допомогою наборів реагентів ТОВ НВЛ «Філісіт-Діагностика».

Концентрацію Т, ДГТ та E₂ визначали методом ІФА, принцип якого базується на конкурентному зв'язуванні гормону, що знаходиться в зразку сироватки крові, та гормону, що помічений пероксидазою, з іммобілізованим у лунці планшета антигеном. Активність ферменту, що зв'язаний на поверхні лунки планшета, проявляється додаванням субстрату з утворенням кольорової реакції. Оптичну щільність зразка вимірювали при довжині хвилі 450 нм. Концентрацію Т та ДГТ у зразках сироватки крові визначали за допомогою тест-системи «Free Testosterone Test System» виробництва MonoBind Inc., США, а E₂ – тест-системи «Естрадіол-ІФА» виробництва НВЛ «Гранум» [4].

При роботі з тваринами дотримувалися Міжнародного кодексу медичної етики (Венеція, 1983), «Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються з експериментальними та іншими науковими цілями» (Страсбург, 1986), Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» № 440-ІХ від 14.01.2020 р. [3]

Статистичну обробку одержаних результатів проводили за допомогою програми «Statistica 10.0». Вірогідність відмінностей між показниками контрольної та дослідних груп визначали за критеріями Стьюдента та Фішера. Рівень достовірності приймали при $p < 0,05$ [2].

Результати та їх обговорення

У групі тварин, яким моделювали ХП без корекції відмічали вірогідне зниження рівня тестостерону в 2,0 раза ($p < 0,05$), підвищення ДГТ в 1,1 раза ($p < 0,05$) та естрадіолу – в 1,2 раза ($p < 0,05$) порівняно із інтактною групою тварин (табл. 1).

У щурів, які отримували базову терапію, відмічали вірогідне підвищення рівня тестостерону в 2,1 раза ($p < 0,05$) та зниження ДГТ в 1,1 раза ($p < 0,05$), а також врівноваження рівня естрадіолу до $0,20 \pm 0,02$ нмоль/л.

Рівень тестостерону у щурів, яким вводили комплекс біофлавоноїдів протягом 30-ти діб, також вірогідно підвищувався однак не досягав діапазону значень інтактної групи тварин: в 1,7 раза ($p < 0,05$), а рівень ДГТ знижувався та в 1,3 раза ($p < 0,05$) порівняно із нелікованими тваринами.

Найвищу фармакологічну активність проявив досліджуваний комп-

лекс протягом 60-ти діб введення: рівень тестостерону підвищувався в 2,4 раза ($p < 0,05$), рівень ДГТ знижувався в 1,6 раза ($p < 0,05$). Змін рівня естрадіолу в даній експериментальній групі тварин не встановлено.

Враховуючи вищенаведені дані, можна зробити висновок, що при експериментальному ХП досліджуваний комплекс біофлавоноїдів при тривалому його введенні збільшує рівень тестостерону та зменшує рівень ДГТ у крові піддослідних тварин. Отримані дані дають змогу припустити, що механізм простатопротекторної дії комплексу біофлавоноїдів полягає у блокуванні ферменту 5-альфа-редуктази та пригніченні переходу тестостерону в ДГТ, тим самим перешкоджаючи розвитку гіперплазії ПЗ [5, 7, 9].

Встановлено, що при експериментальному ХП рівень естрогенів зростає. Так, в контрольній групі тварин відмічено підвищення рівня естрадіолу порівняно з інтактними тваринами. На тлі проведення як базової терапії, так і введення досліджуваного комплексу біофлавоноїдів рівень естрадіолу не мав достовірної різниці з інтактною групою тварин та дещо відрізнявся від аналогічного показника нелікованих щурів.

Вивчення показників андрогенізації дозволило вста-

Таблиця 1 новити наступні

Вплив проведеної корекції на рівень статевих гормонів в крові щурів з експериментальним хронічним простатитом ($X \pm Sx$, $n = 6$)

Показник	Тестостерон, нмоль/л	Дигідротестостерон, пкмоль/л	Естрадіол, нмоль/л
Інтактні тварини	26,85 ± 3,25	595,61 ± 79,23	0,19 ± 0,02
Контрольна патологія	13,45 ± 1,25*	641,4 ± 97,45*	0,22 ± 0,01
Щури, які отримували базову терапію	28,32 ± 2,3**	575,76 ± 83,41**	0,20 ± 0,02
Щури, які отримували комплекс біофлавоноїдів (30 діб)	23,41 ± 1,85**	480,45 ± 62,3**	0,20 ± 0,02
Щури, які отримували комплекс біофлавоноїдів (60 діб)	32,55 ± 2,57**	401,5 ± 67,4**	0,23 ± 0,03

Примітки:

- * — $p < 0,05$ порівняно із групою нелікованих тварин;
- ** — $p < 0,05$ порівняно із групою тварин, які отримували базову терапію;
- n — кількість тварин у групі.

зміни: при ХП різко знижувалася активність фруктози сім'яних пухирців, підвищувалася активність КФ та ЛФ (табл. 2).

У тварин, які отримували базову терапію, відмічалось підвищення рівня фруктози в 1,5 раза ($p < 0,05$), зниження

активності КФ та ЛФ в 1,2 раза ($p < 0,05$) та в 1,4 раза ($p < 0,05$) відповідно порівняно із інтактними тваринами. У групі щурів, яким вводили досліджуваний комплекс біофлавоноїдів протягом 30-ти діб відмічалось вірогідне підвищення рівня фруктози в 1,9 раза ($p < 0,05$), зниження активності КФ в 1,1 раза ($p < 0,05$) та ЛФ – в 1,3 раза ($p < 0,05$) відносно групи нелікованих тварин. При введенні даного комплексу протягом 60-ти діб відмічалось більш значне покращення показників: рівень фруктози підвищився в 1,4 раза ($p < 0,05$), активність КФ та ЛФ різко знижувалась в 1,4 раза ($p < 0,05$) та в 1,7 раза ($p < 0,05$) порівняно із групою із експериментальним ХП.

Дані, представлені в таблиці 2 свідчать про зростання ступеня андрогенізації організму самців щурів при тривалому надходженні комплексу біофлавоноїдів. Зокрема, підвищувався рівень фруктози в сім'яних пухирцях, знижувалась активність КФ та ЛФ, порівнюючи з даними групи щурів контрольної патології (без корекції), і досягла рівня групи інтактного контролю. Порівнюючи з результатами курсового введення базової терапії, досліджуваний комплекс біофлавоноїдів проявив більш виразну дію щодо відновлення концентрації фруктози у сім'яних пухирцях, зменшення актив-

Таблиця 2

Показники андрогенної насиченості організму щурів за умов експериментального простатиту на тлі проведеної корекції ($X \pm Sx$, $n = 6$)

Показник	Фруктоза сім'яних пухирців, ммоль/кг	Активність КФ, мкмоль/л*с	Активність ЛФ, мкмоль/л*с
Інтактні тварини	15,6 ± 3,4	85,63 ± 6,2	16,3 ± 1,5
Контрольна патологія	6,8 ± 1,1*	103,2 ± 7,4*	24,8 ± 2,3*
Щури, які отримували базову терапію	10,2 ± 1,2**	85,8 ± 4,7**	18,2 ± 1,6**
Щури, які отримували комплекс біофлавоноїдів (30 діб)	12,9 ± 1,3**	98,7 ± 5,3**	18,5 ± 1,8**
Щури, які отримували комплекс біофлавоноїдів (60 діб)	9,4 ± 0,8**	74,0 ± 5,3**	14,3 ± 1,3**

Примітки:

- * — $p < 0,05$ порівняно із групою нелікованих тварин;
- ** — $p < 0,05$ порівняно із групою тварин, які отримували базову терапію;
- n — кількість тварин у групі.

ності ЛФ та КФ.

Також нами був проведений аналіз впливу досліджуваного комплексу біофлавоноїдів на морфофункціональний стан спермії щурів на тлі експериментального ХП. Результати дослідження наведено в таблиці 3.

Порушення рівноваги між прооксидантними та антиоксидантними процесами призводило до порушення функціонального стану сім'яників щурів. Відповідно до отриманих даних, у щурів із експериментальним ХП знижувалась кількість сперматозоїдів в 2,2 раза ($p < 0,05$), зменшувався відсоток рухливих сперміїв в 1,9 раза ($p < 0,05$) та три-

Таблиця 3

Вплив проведеної корекції на морфофункціональний стан сперміїв щурів за умов експериментального простатиту ($X \pm Sx$, $n = 6$)

Показник	Кількість сперміїв, млн/мл	Патологічні форми сперміїв, %	Рухливість сперміїв, %	Час збереження рухливості сперміїв, хв
Інтактні тварини	62,5 ± 6,25	23,6 ± 2,25	75,0 ± 3,68	282,5 ± 35,7
Контрольна патологія	28,4 ± 4,12*	27,4 ± 2,13*	38,1 ± 5,8*	156,3 ± 28,6*
Щури, які отримували базову терапію	47,50 ± 4,8**	25,8 ± 2,1	57,5 ± 4,8**	237,6 ± 35,1**
Щури, які отримували комплекс біофлавоноїдів (30 діб)	39,2 ± 3,6**	25,5 ± 2,3	47,5 ± 5,32*	212,3 ± 30,5**
Щури, які отримували комплекс біофлавоноїдів (60 діб)	53,55 ± 6,7**	24,0 ± 2,4	62,5 ± 7,4**	238,4 ± 32,9**

Примітки:

- * — $p < 0,05$ порівняно із групою нелікованих тварин;
- ** — $p < 0,05$ порівняно із групою тварин, які отримували базову терапію;
- n — кількість тварин у групі.

валість їх рухливості в 1,8 раза ($p < 0,05$) відносно інтактної групи тварин.

Введення базової терапії та досліджуваного комплексу біофлавоноїдів покращувало показники спермограми у щурів. Однак слід відзначити, що найвища кількість сперміїв та найбільший відсоток рухливих сперміїв спостерігався у групах щурів із модельованим простатитом, за умов застосування комплексу біофлавоноїдів протягом 60-ти діб. Зокрема, у групі щурів, які отримували базову терапію кількість сперміїв підвищувалася в 1,7 раза ($p < 0,05$), рухливість сперміїв – в 1,5 раза ($p < 0,05$), час збереження рухливості сперміїв – в 1,5 раза ($p < 0,05$) відносно показників нелікованих тварин.

У тварин, які отримували комплекс біофлавоноїдів протягом 30-ти діб відзначали вірогідне підвищення рівня сперміїв в 1,4 раза ($p < 0,05$), рухливості сперміїв – в 1,2 раза ($p < 0,05$), часу збереження їх рухливості – в 1,4 раза ($p < 0,05$) порівняно із даними групи контрольна патологія.

У щурів, яким проводили корекцію комплексом біофлавоноїдів протягом 60-ти діб, спостерігали вірогідне підвищення рівня сперміїв в 1,9 раза ($p < 0,05$), рухливості сперміїв – в 1,6 раза ($p < 0,05$), часу збереження їх рухливості – в 1,5 раза ($p < 0,05$) порівняно із даними групи нелікованих тварин.

Висновки:

1. Вивчення репродуктивної функції щурів із експериментальним ХП на тлі корекції комплексом біофлавоноїдів (протягом 60-ти діб) дозволило встановити, що рівень тестостерону підвищувався в 2,4 рази ($p < 0,05$), рівень ДГТ знижувався в 1,6 раза ($p < 0,05$), підвищувався рівень фруктози в сім'яних пухирцях, знижувалася активність КФ та ЛФ.
2. При вивченні морфофункціонально-

го стану сперміїв, у щурів, яким проводили корекцію комплексом біофлавоноїдів протягом 60-ти діб, спостерігали вірогідне підвищення їх рівня в 1,9 раза ($p < 0,05$), рухливості – в 1,6 раза ($p < 0,05$), часу збереження рухливості – в 1,5 раза ($p < 0,05$) порівняно із даними групи нелікованих тварин.

Література

1. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рек. / за ред. чл.-кор. НАМН України, акад. О. В. Стефанова. К. : Авіценна, 2001. 528 с.
2. Методы статистической обработки медицинских данных: метод. рек. / А. Г. Кочетов, О. В. Лянг, И. В. Жиров и др. М.: РКНПК, 2012. 42 с.
3. Резніков О. Г., Соловйов А. І., Стефанов О. В. Біотична експертиза доклінічних та інших наукових досліджень, що виконуються на тваринах: метод. рекомендації. Вісник фармакології і фармації. 2006. № 7. С. 47–61.
4. Энциклопедия клинических лабораторных тестов / под. ред. Н. У. Тица / перевод под. ред. В. В. Меньшикова. М.: «Лабинформ», 1997. С. 160–161.
5. Фізіологічний стан ендотелію судин при експериментальному хронічному простатиті та його корекція / А. І. Гоженко, Ю. В. Мізевич, І. В. Савицький, І. В. М'ястківська. Вісник морської медицини. 2018. № 3 (80). С. 116–122.
6. Dickson G. Prostatitis – diagnosis and treatment. Australian family physician. 2013. Vol. 42 (4). P. 216–219.
7. Direct mechanical characterization of prostate tissue – a systematic review / N. P. Kelly, H. D. Flood, D. A. Hoey et al. The Prostate. 2019. Vol. 79 (2). P. 115–125.
8. Role of chronic inflammation as a predictor of upstaging/Upgrading in prostate cancer: finding a new group eligible for active surveillance / M. R. Nowroozi, M. Ayati, E. Amini et al. Urology Journal. 2020. Vol. 17 (4). P. 370–373.
9. Successful establishment of crowdfunding to develop new diagnostic tools for chronic prostatitis / Y. Tohi, Y. Kakehi, M. Sugimoto et al. International Journal of Urology. 2022. Vol. 29 (6). P. 600–602.
10. The role of inflammation in lower urinary tract

symptoms (LUTS) due to benign prostatic hyperplasia (BPH) and its potential impact on medical therapy / V. Ficarra, M. Rossanese, M. Zazzara et al. Current Urology Reports. 2014. Vol. 15 (12). P. 463.

References

1. Preclinical studies of medicinal products: method. rec. / edited by member-cor. National Academy of Sciences of Ukraine, Acad. O. V. Stefanov. K.: Avicenna, 2001. 528 p.
2. Methods of statistical processing of medical data: method. rec. / A. G. Kochetov, O. V. Liang, I. V. Zhiron and others, Moscow: RKNPK, 2012. 42 p.
3. Reznikov O. G., Solovyov A. I., Stefanov O. V. Biotic examination of preclinical and other scientific studies performed on animals: method. recommendations Herald of pharmacology and pharmacy. 2006. No. 7. P. 47–61.
4. Encyclopedia of clinical laboratory tests / under. ed. N. U. Titsa / translation under. ed. V. V. Menshikov. M.: "Labinform", 1997. S. 160-161.
5. Physiological state of vascular endothelium in experimental chronic prostatitis and its correction / A. I. Gozhenko, Yu. V. Mizevych, I. V. Savytskyi, I. V. Myastkivska. Journal of marine medicine. 2018. No. 3 (80). P. 116–122.
6. Dickson G. Prostatitis – diagnosis and treatment. Australian family physician. 2013. Vol. 42 (4). P. 216–219.
7. Direct mechanical characterization of prostate tissue – a systematic review / N. P. Kelly, H. D. Flood, D. A. Hoey et al. The Prostate. 2019. Vol. 79 (2). P. 115–125.
8. Role of chronic inflammation as a predictor of upstanding/Upgrading in prostate cancer: finding a new group eligible for active surveillance / M. R. Nowroozi, M. Ayati, E. Amini et al. Urology Journal. 2020. Vol. 17 (4). P. 370–373.
9. Successful establishment of crowdfunding to develop new diagnostic tools for chronic prostatitis / Y. Tohi, Y. Kakehi, M. Sugimoto et al. International Journal of Urology. 2022. Vol. 29 (6). P. 600–602.
10. The role of inflammation in lower urinary tract symptoms (LUTS) due to benign prostatic hyperplasia (BPH) and its potential impact on medical therapy / V. Ficarra, M. Rossanese, M. Zazzara et al. Current Urology Reports. 2014. Vol. 15 (12). P. 463.

*Вперше надійшла до редакції 28.12.2022 р.
Рекомендована до друку на засіданні
редакційної колегії після рецензування*

УДК 579.842:616.381-002-092.9:61.33:577.112.8

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.7617983>

ЗМІНИ ГОСТРОФАЗОВИХ ПОКАЗНИКІВ СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ ТА АКТИВНІСТЬ ФОСФОЛИПАЗИ А2 ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ПЕРИТОНІТІ

Гуцулюк В.Г., Савицький І.В.

ПЗВО «Міжнародна академія екології та медицини», м. Київ

ИЗМЕНЕНИЯ ОСТРОФАЗОВЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА И АКТИВНОСТЬ ФОСФОЛИПАЗЫ А2 ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПЕРИТОНИТЕ

Гуцулюк В.Г., Савицкий И.В.

ПЗВО «Международная академия экологии и медицины», Киев

CHANGES IN THE ACUTE PHASE INDICATORS OF THE SYSTEMIC INFLAMMATORY PROCESS AND THE ACTIVITY OF PHOSPHOLIPASE A2 IN EXPERIMENTAL PERITONITIS

Gutsulyuk V.G., Savytskyi I.V.

PZVO "International Academy of Ecology and Medicine", Kiev

Summary/Резюме

The article presents the results of changes in the acute-phase indicators of the systemic inflammatory process and the activity of phospholipase A2 in experimental peritonitis. In animals with simulated peritonitis, the level of C-reactive protein on the first day of the study probably increased on 2.9 times ($p < 0.05$), on the 4th day – on 3.4 times ($p < 0.05$), by 10th day on 3.7 times ($p < 0.05$) compared to intact animals. On the 10th day of the study, the level of C-reactive protein probably increased by 28%, which indicates an “increase” of the inflammatory reaction. The content of tumor necrosis factor α in rats with experimental fecal peritonitis probably increased starting from the first day on 3.9 times ($p < 0.05$), on the 4th day – on 4.6 times ($p < 0.05$), on the 10th day – on 5.1 times ($p < 0.05$) relative to the group of intact rats. A sharp increase in the content of tumor necrosis factor α in the blood indicates the development of an imbalance between mediators of inflammation and the mechanisms of control of their production in the direction of hyperproduction of cytokines, causing the called “cytokine flurry”. On the first day, the level of phospholipase A2 was 420%, which is 3.2 times higher than intact indicators. On the 4th day of the study, the level of this acute-phase indicator decreased to 360%, and on the 10th day - to 170%. High activity of phospholipase A2 is one of the factors of intensification of lipid peroxidation processes.

Key words: *peritonitis, acute phase indicators, inflammation, pathogenesis.*

В статье представлены результаты изменений острофазовых показателей системного воспалительного процесса и активности фосфолипазы А2 при экспериментальном перитоните. У животных из моделированным перитонитом уровень

C-реактивного белка в первые сутки исследования вероятно повышался в 2,9 раза ($p < 0,05$), на 4-е сутки – в 3,4 раза ($p < 0,05$), на 10-е сутки – в 3,7 раз ($p < 0,05$) по сравнению с интактными животными. На 10-е сутки исследования уровень C-реактивного белка вероятно возрастал на 28%, что свидетельствует о «нарастании» воспалительной реакции. Содержание фактора некроза опухолей-б у крыс с экспериментальным каловым перитонитом вероятно повышалось начиная с первых суток в 3,9 раза ($p < 0,05$), на 4-е сутки – в 4,6 раза ($p < 0,05$), на 10-е сутки – в 5,1 раза ($p < 0,05$) относительно группы интактных крыс. Резкое повышение содержания фактора некроза опухолей в крови свидетельствует о развитии дисбаланса между медиаторами воспаления и механизмами контроля их выработки в сторону гиперпродукции цитокинов, вызывая так называемый «цитокиновый шквал». В первые сутки уровень фосфолипазы A2 составлял 420 %, что в 3,2 раза выше интактных показателей. На 4-е сутки исследования уровень данного острофазового показателя снижался до 360%, а на 10-е сутки – до 170%. Высокая активность фосфолипазы A2 выступает одним из факторов интенсификации процессов перекисного окисления липидов.

Ключевые слова: перитонит, острофазовые показатели, воспаление, патогенез.

В статті представлені результати змін острофазових показників системного запального процесу та активності фосфоліпази A2 при експериментальному перитоніті. У тварин із змодельованим перитонітом рівень C-реактивного білка в першу добу дослідження вірогідно підвищувався в 2,9 рази ($p < 0,05$), на 4-у добу – в 3,4 рази ($p < 0,05$), на 10-у добу – в 3,7 разів ($p < 0,05$) порівняно із інтактними тваринами. На 10-у добу дослідження рівень C-реактивного білка вірогідно зростає на 28 %, що свідчить про «наростання» запальної реакції. Вміст фактору некрозу пухлин б у щурів із експериментальним каловим перитонітом вірогідно підвищувався починаючи із першої доби в 3,9 рази ($p < 0,05$), на 4-у добу – в 4,6 рази ($p < 0,05$), на 10-у добу – в 5,1 рази ($p < 0,05$) відносно групи інтактних щурів. Різке підвищення вмісту фактору некрозу пухлин б у крові свідчить про розвиток дисбалансу між медіаторами запалення і механізмами контролю їх вироблення в сторону гіперпродукції цитокінів, викликаючи так звані «цитокінові шквали». В першу добу рівень фосфоліпази A2 складає 420 %, що в 3,2 рази вище за інтактні показники. На 4-у добу дослідження рівень даного острофазового показника знижувався до 360 %, а на 10-у добу – до 170 %. Висока активність фосфоліпази A2 виступає одним із факторів интенсифікації процесів перекисного окиснення ліпідів.

Ключові слова: перитоніт, острофазові показники, запалення, патогенез.

Вступ. Перитоніт – гостре запалення парієтальної і вісцеральної очеревини – найнебезпечніше ускладнення гострих захворювань і травм органів черевної порожнини. Проявляється парезом шлунково-кишкового тракту (ШКТ), ендотоксикозом, порушеннями гомеостазу, обмінних процесів, поліорганною недостатністю. Згідно сучасним уявленням вважається абдомінальним різно-

видом сепсису [5, 6, 7].

Загальновідомо, що характерною ознакою запального чи інфекційного захворювання, що призводить до пошкодження тканин, є підвищення концентрації білків плазми – острофазових, одним із яких є високочутливий СРБ [8, 14]. Він залишається найбільш актуальним та патогенетично значущим показником гострої фази запальних та некротичних процесів. Він стимулює

міграцію лейкоцитів, впливає на їх функціональну активність, активує фагоцитоз та систему комплементу.

Тому **метою нашого дослідження** було вивчення активності гострофазових показників запального процесу при експериментальному перитоніті у щурів.

Матеріали та методи дослідження

Експериментальні дослідження проведено на 24 нелінійних лабораторних щурах, які були розподілені на 2 групи: 1 група – інтактний контроль (тварини отримували воду дистильовану), 2 група – тварини групи контрольної патології.

Відповідно до «Методичних рекомендацій з доклінічного вивчення лікарських засобів» *експериментальний перитоніт* вивчали на моделі, запропонованій В. А. Лазаренком та співавт. (2008) [4]. Дана змодельована патологія близька за етіологічними чинниками, клінічними проявами і фазністю перебігу до аналогічного процесу в людини та є прийнятною для проведення динамічного дослідження протягом 10-ти діб. Дослідним щурам вводили 0,5 мл 10 % профільтрованої калової суспензії в черевну порожнину. Суспензію отримували шляхом змішування ізотонічного розчину і калу зі сліпої кишки 2–3 інтактних тварин, потім її двічі фільтрували через подвійний шар марлі. Одержану суспензію не пізніше ніж через 20 хв після приготування вводили дослідній групі тварин. З метою уникнення пошкодження внутрішніх органів при введенні калової суспензії в черевну порожнину, щурів тримали вертикально, каудальним кінцем вгору. Методом пункції вентральної стінки в центрі середньої лінії живота, направляючи кінець голки по черзі у праве і ліве підребер'я, праву та ліву клубові ділянки, вводили однакову кількість калової суспензії [4].

Робота з тваринами проводилася відповідно до «Загальних етичних прин-

ципів експериментів на тваринах» (Україна, 2001), що узгоджується з положенням «Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються з експериментальними та іншими науковими цілями» (Страсбург, 1986 р.), Закону України № 3447-IV від 21.02.2006 р. «Про захист тварин від жорстокого поводження», Наказу Міністерства освіти і науки, молоді та спорту України № 249 від 01.03.2012 р. «Порядок проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах», Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» № 440-IX від 14.01.2020 р. [3].

Концентрацію С-реактивного білка (СРБ) визначали в сироватці крові за допомогою напівкількісного методу латексної аглютинації з чутливістю 0,8-1,0 мг/л СРБ [1]. Фактор некрозу пухлини- (ФНП-б) характеризували за набором «альфа-ФНП-ІФА-БЕСТ». Набір призначений для кількісного визначення ФНП-б в біологічних рідинах і культуральних середовищах, який базується на твердофазному «сандвіч»-варіанті імуноферментного аналізу із застосуванням моно- та поліклональних антитіл до ФНП-б. Діапазон концентрацій складає 0 – 250 пг/мл [1]. Визначення *активності фосфоліпази A₂* в еритроцитах проводили методом гідролізу в органічній фазі й оцінювали за ступенем просвітління лецитинової емульсії. Питому активність фосфоліпази A₂ еритроцитів розраховували на 1 мг гемоглобіну ферментного препарату, який був внесений в реакційну суміш [1].

Статистичну обробку одержаних результатів проводили за допомогою програми «Statistica 10.0». Вірогідність відмінностей між показниками контрольної та дослідних груп визначали за критеріями Стьюдента та Фішера. Рівень достовірності приймали при $p < 0,05$ [2].

Результати та їх обговорення

У щурів інтактної групи рівень СРБ складав $11,6 \pm 1,8$ мг/л (табл. 1). У тварин із змодельованим перитонітом даний білок гострої фази в першу добу дослідження вірогідно підвищувався в 2,9 рази ($p < 0,05$), на 4-у добу – в 3,4 рази ($p < 0,05$), на 10-у добу – в 3,7 разів ($p < 0,05$) порівняно із інтактними тваринами. На 10-у добу дослідження рівень СРБ вірогідно зростав на 28 % ($42,4 \pm 3,3$ мг/л проти $33,1 \pm 2,4$ мг/л), що свідчить про «наростання» запальної реакції.

ФНП-б є одним із ключових прозапальних цитокінів, який відіграє роль ендогенного пірогену, підвищуючи синтез вторинних медіаторів та інших прозапальних цитокінів як в макрофагах, так і в клітинах мезенхіми [9]. Порушення контролю імунної системи призводить до того, що прозапальні цитокіни починають обумовлювати деструктивну дію на тканини не тільки у вогнищі запалення, але і в інших органах, що за певних умов може призвести до поліорганної недостатності, сепсису чи септичному шоку із летальним наслідком. При прогресуванні перитоніту вироблення цитокінів відбувається відповідно до стадій патологічного процесу: від активації синтезу з масивним каскадним викидом цитокінів до його пригнічення з розвитком імунопаралічу. Подальше прогресування гнійного запалення в черевній порожнині з приєднанням інших джерел ендогенної інтоксикації (пов'язаного з розвитком ентеральної недостатності) призводить до гіперактивації макрофагів, нейтрофілів, ендотеліальної системи, Т- і В-лімфоцитів та ін. Тому вивчення зміни рівня ФНП-б є важливим та доцільним в поглибленому вивченні па-

тогенезу перитоніту [10, 11].

Нами встановлено, що вміст ФНП-б у щурів із експериментальним каловим перитонітом вірогідно підвищувався починаючи із першої доби в 3,9 рази ($p < 0,05$) порівняно із інтактними тваринами ($6,3 \pm 0,21$ нг/л проти $1,6 \pm 0,11$ нг/л). На 4-у добу даний показник досяг рівня $7,4 \pm 0,25$ нг/л, що в 4,6 рази ($p < 0,05$) перевищує показник інтактних щурів. На 10-у добу дослідження вміст ФНП-б зріс в 1,3 рази ($p < 0,05$) порівняно із першою добою та в 5,1 рази ($p < 0,05$) відносно групи інтактних щурів.

Різде підвищення вмісту ФНП-б у крові свідчить про розвиток дисбалансу між медіаторами запалення і механізмами контролю їх вироблення в сторону гіперпродукування цитокінів, ейкозаноїдів, АФК, стресорних гормонів та амінопептидів. ФНП-б безперервно активує нові клітини з виникненням некерованої реакції з їх гіперпродукцією, викликаючи так звані «цитокінові шквал». При цьому спостерігають системні прояви токсичної дії ФНП-б – синдром «протікання капілярів», синдром септикоподібного шоку тощо. Вони супроводжуються порушенням мікроциркуляції, вираженою вазодилатацією, перенаповненням венозного русла, підвищенням проникності судинної стінки і розвитком набряків, гіповолемією, гіпоксією тканин, зниженням артеріального тиску, гарячкою, метаболічним ацидозом тощо. За певних умов ці зміни переходять у сепсис, септичний шок та незворотну поліорганну недостатність [12,

Таблиця 1

Показники гострої фази запалення у щурів із експериментальним перитонітом ($X \pm S_x$)

Показники	Інтактні тварини ($n = 6$)	Гострий перитоніт ($n = 18$)		
		через 24 год	4-а доба	10-а доба
СРБ, мг/л	$11,6 \pm 1,8$	$33,1 \pm 2,4^*$	$39,6 \pm 3,1^*$	$42,4 \pm 3,3^{**}$
ФНП-б, нг/л	$1,6 \pm 0,11$	$6,3 \pm 0,21^*$	$7,4 \pm 0,25^{**}$	$8,2 \pm 0,34^{**}$

Примітки:

- * — $p < 0,05$ порівняно з інтактними тваринами;
- ** — $p < 0,05$ порівняно з даними, одержаними через 24 години;
- n — кількість експериментальних тварин.

13].

При вивченні активності фосфоліпази А2 встановлено вірогідне підвищення її активності (рис. 1). Так, у групі щурів зі змодельованим перитонітом в першу добу рівень фосфоліпази А2 складав 420 %, що в 3,2 рази вище за інтактні показники. На 4-у добу дослідження рівень даного гострофазового показника знижувався до 360 %, а на 10-у добу – до 170 %.

Враховуючи одержані результати, можна стверджувати, що синдром ендогенної інтоксикації пов'язаний із активізацією ОС та фосфоліпаз (одних із факторів катаболічних процесів) та залежить від її ступеня вираженості. Висока активність фосфоліпази А2 виступає одним із факторів інтенсифікації процесів ПОЛ. В свою чергу інтенсифікація ВРО та зниження антиоксидантного потенціалу тканин є важливим фактором модифікації ліпідного метаболізму.

Висновки:

1. У тварин із змодельованим перитонітом рівень СРБ в першу добу дослідження вірогідно підвищувався в 2,9 рази ($p < 0,05$), на 4-у добу – в 3,4 рази ($p < 0,05$), на 10-у добу – в 3,7 разів ($p < 0,05$) порівняно із інтактними тваринами. На 10-у добу дослідження рівень СРБ вірогідно зростав на 28 %, що свідчить про «наростання» запальної реакції.
2. Вміст ФНП-б у щурів із експериментальним каловим перитонітом вірогідно підвищувався починаючи із першої доби в 3,9 рази ($p < 0,05$), на 4-у добу – в 4,6 рази ($p < 0,05$), на 10-у добу – в 5,1 рази ($p < 0,05$) відносно групи інтактних щурів. Різке підвищення вмісту ФНП-б у крові свідчить про розвиток дисбалансу між медіаторами запалення і механізмами контролю їх вироблен-

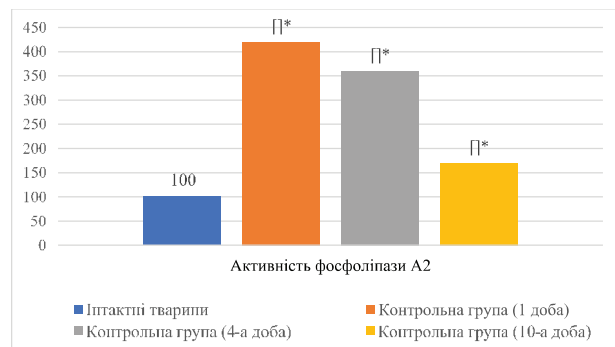


Рис. 1. Активність фосфоліпази А2 у тварин із змодельованим каловим перитонітом

Примітки:

1. * — $p < 0,05$ порівняно з інтактними тваринами;
2. n — кількість експериментальних тварин.

ня в сторону гіперпродукування цитокінів, викликаючи так званий «цитокіновий шквал».

3. В першу добу рівень фосфоліпази А2 складав 420 %, що в 3,2 рази вище за інтактні показники. На 4-у добу дослідження рівень даного гострофазового показника знижувався до 360 %, а на 10-у добу – до 170 %. Висока активність фосфоліпази А2 виступає одним із факторів інтенсифікації процесів ПОЛ.

Література

1. Клінічна лабораторна діагностика: навчальний посібник / Б. Д. Луцик, Л. Є. Лаповець, Г. Б. Лебедь та ін.; під ред. Б. Д. Луцика. – 2-е вид. К.: Медицина, 2018. 288 с.
2. Методы статистической обработки медицинских данных: метод. рек. / А. Г. Кочетов, О. В. Лянг, И. В. Жиров и др. М.: РКНПК, 2012. 42 с.
3. Резніков О. Г., Соловйов А. І., Стефанов О. В. Біотична експертиза доклінічних та інших наукових досліджень, що виконуються на тваринах: метод. рекомендації. Вісник фармакології і фармації. 2006. № 7. С. 47–61.
4. Экспериментальная модель распространенного калового перитонита / В. А. Лазаренко, В. А. Липатов, Ю. Ю. Блинков, Д. В. Скориков. Человек и его здоровье. 2008. № 4. С. 128–132.
5. Causative agents and outcome of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients: community-acquired versus

- nosocomial infections / X. Ding, Y. Yu, M. Chen et al. BMC infectious diseases. 2019. Vol. 19 (1). P. 463.
6. Causes of acute peritonitis and its complications / D. Kumar, I. Garg, A Sarwar et al. Cureus. 2021. Vol. 13 (5). e15301.
 7. Guidelines on the management of ascites in cirrhosis / G. P. Aithal, N. Palaniyappan, L. China et al. Gut. 2021. Vol. 70. P. 9–29.
 8. Peritoneal inflammation and fibrosis in C-reactive protein transgenic mice undergoing peritoneal dialysis solution treatment / P. Y. Poon, H. Lan, B. C. Kwan et al. Nephrology (Carlton, Vic.). 2017. Vol. 22 (2). P. 125–132.
 9. Peritoneal Response to Abdominal Surgery: The Role of Equine Abdominal Adhesions and Current Prophylactic Strategies / J. Alonso et al. Veterinary Medicine International. 2014. Vol. 2014. P. 1–8.
 10. Resident macrophage-dependent immune cell scaffolds drive anti-bacterial defense in the peritoneal cavity / A Vega-Pérez, L. H. Villarrubia, C. Godio et al. Immunity. 2021. Vol. 54 (11). P. 2578–2594.
 11. Rosales C. Neutrophil: a cell with many roles in inflammation or several cell types? Frontier in Physiology. 2018. Vol. 9. P. 1–17.
 12. Sun T., Nguyen A., Gommerman J. L. Dendritic Cell Subsets in Intestinal Immunity and Inflammation. Journal of immunology. 2020. Vol. 204 (5). P. 1075–1083.
 13. Susan Yung, Tak Mao Chan. Pathophysiological changes to the peritoneal membrane during PD-Related peritonitis: the role of mesothelial cells. Mediators of Inflammation. 2012. Article. 484167. 21 p.
 14. Weiss G., Schaible U. E. Macrophage defence mechanisms against intracellular bacteria. Immunological Reviews. 2015. Vol. 264 (1). P. 182–203.
 4. Experimental model of widespread fecal peritonitis / V. A Lazarenko, V. A Lipatov, Yu. Yu. Blinkov, D. V. Skorikov. Man and his health. 2008. No. 4. P. 128–132.
 5. Causative agents and outcome of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients: community-acquired versus nosocomial infections / X. Ding, Y. Yu, M. Chen et al. BMC infectious diseases. 2019. Vol. 19 (1). P. 463.
 6. Causes of acute peritonitis and its complications / D. Kumar, I. Garg, A Sarwar et al. Cureus. 2021. Vol. 13 (5). e15301.
 7. Guidelines on the management of ascites in cirrhosis / G. P. Aithal, N. Palaniyappan, L. China et al. Gut. 2021. Vol. 70. P. 9–29.
 8. Peritoneal inflammation and fibrosis in C-reactive protein transgenic mice undergoing peritoneal dialysis solution treatment / P. Y. Poon, H. Lan, B. C. Kwan et al. Nephrology (Carlton, Vic.). 2017. Vol. 22 (2). P. 125–132.
 9. Peritoneal Response to Abdominal Surgery: The Role of Equine Abdominal Adhesions and Current Prophylactic Strategies / J. Alonso et al. Veterinary Medicine International. 2014. Vol. 2014. P. 1–8.
 10. Resident macrophage-dependent immune cell scaffolds drive anti-bacterial defense in the peritoneal cavity / A Vega-Pérez, L. H. Villarrubia, C. Godio et al. Immunity. 2021. Vol. 54 (11). P. 2578–2594.
 11. Rosales C. Neutrophil: a cell with many roles in inflammation or several cell types? Frontier in Physiology. 2018. Vol. 9. P. 1–17.
 12. Sun T., Nguyen A., Gommerman J. L. Dendritic Cell Subsets in Intestinal Immunity and Inflammation. Journal of immunology. 2020. Vol. 204 (5). P. 1075–1083.
 13. Susan Yung, Tak Mao Chan. Pathophysiological changes to the peritoneal membrane during PD-Related peritonitis: the role of mesothelial cells. Mediators of Inflammation. 2012. Article. 484167. 21 p.
 14. Weiss G., Schaible U. E. Macrophage defence mechanisms against intracellular bacteria. Immunological Reviews. 2015. Vol. 264 (1). P. 182–203.

References

1. Clinical laboratory diagnostics: a study guide / B. D. Lutsik, L. E. Lapovets, G. B. Lebed, etc.; under the editorship B. D. Lutsyk. – 2nd edition. K.: Medicine, 2018. 288 p.
2. Methods of statistical processing of medical data: method. rec. / A. G. Kochetov, O. V. Liang, I. V. Zhironov and others, Moscow: RKNPK, 2012. 42 p.
3. Reznikov O. G., Solovyov A. I., Stefanov O. V. Biotic examination of preclinical and other scientific studies performed on animals: method. recommendations Herald of pharmacology and pharmacy. 2006. No. 7.

*Вперше надійшла до редакції 28.12.2022р.
Рекомендована до друку на засіданні
редакційної колегії після рецензування*

УДК 616.314.17-002.2-031.81-07:577.112.7:616

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.7618003>

ДОСЛІДЖЕННЯ РІВНЯ ФАКТОРУ РОСТУ ЕНДОТЕЛІЮ ЯК ОДНОГО ІЗ ПРОВІДНИХ ПАТОГЕНЕТИЧНИХ МЕХАНІЗМІВ РЕГМАТОГЕННОГО ВІДШАРУВАННЯ СІТКІВКИ

Левицька Г.В., Савицький І.В.

ПЗВО «Міжнародна академія екології та медицини», м. Київ

ИССЛЕДОВАНИЕ УРОВНЯ ФАКТОРА РОСТА ЭНДОТЕЛИЯ КАК ОДНОГО ИЗ ВЕДУЩИХ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ РЕГМАТОГЕННОГО ОТСЛОЕНИЯ СЕТЧАТКИ

Левицкая Г.В., Савицкий И. В.

ПЗВО «Международная академия экологии и медицины», Киев

STUDY OF THE ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR LEVEL AS ONE OF THE LEADING PATHOGENETIC MECHANISMS OF RHEGMATOGENIC RETINAL DETACHMENT

Levytska G.V., Savytskyi I.V.

PZVO "International Academy of Ecology and Medicine", Kiev

Summary/Резюме

The article presents the results of studying the level of endothelial growth factor as one of the key pathogenetic factors in the development of rhegmatogenous retinal detachment. The level of endothelial growth factor in the vitreous body during rhegmatogenous retinal detachment is significantly increased due to the hypoxic conditions of photoreceptors and retinal cells. It is this phase that is the right time to perform conservative or operative intervention in order to restore the supply of oxygen and nutrients from the choroid. The use of combined therapy (dexamethasone + resveratrol + erythropoietin + edaravone) led to a probable decrease in the level of VEGF in the vitreous body compared to the group of control pathology, which is explained by the pharmacological activity of the components of this therapeutic scheme: dexamethasone is effective in the treatment of pathological eye conditions associated with high production of the factor of endothelial growth, edaravone affects the expression of this growth factor. In turn, resveratrol has the ability to bind to endothelial growth factor receptors and take an indirect role in angiogenesis.

Key words: *rhegmatogenous retinal detachment, endothelial growth factor, pathogenesis, pathogenetic correction.*

В статье представлены результаты изучения уровня фактора роста эндотелия как одного из ключевых патогенетических факторов в развитии регматогенной отслойки сетчатки. Уровень фактора роста эндотелия в стекловидном теле при регматогенном отслоении сетчатки значительно повышается за счет гипоксических состояний фоторецепторов и клеток сетчатки. Именно эта фаза является подходящим временем для выполнения консервативного или оперативного вмешательства.

ства с целью восстановления поставок кислорода и питательных веществ из сосудистой оболочки. Применение комбинированной терапии (дексаметазон+ресвератрол+эритропоэтин+эдаравон) приводило к вероятному снижению уровня VEGF в стекловидном теле в отношении группы контрольной патологии, что объясняется фармакологической активностью компонентов данной терапевтической схемы. роста эндотелия, эдаравона влияет на экспрессию данного фактора роста. В свою очередь, ресвератрол обладает свойством связываться с рецепторами фактора роста эндотелия и принимать опосредованную роль в ангиогенезе.

Ключевые слова: *регматогенная отслойка сетчатки, фактор роста эндотелия, патогенез, патогенетическая коррекция.*

В статті наведено результати вивчення рівня фактору росту ендотелію як одного із ключових патогенетичних факторів в розвитку регматогенного відшарування сітківки. Рівень фактору росту ендотелію у скловидному тілі при регматогенному відшаруванні сітківки значно підвищується за рахунок гіпоксичних станів фоторецепторів і клітин сітківки. Саме ця фаза є слушним часом для виконання консервативного чи оперативного втручання з метою відновлення постачання кисню та поживних речовин з судинної оболонки. Застосування комбінованої терапії (дексаметазон+ресвератрол+ еритропоетин+едаравон) призводило до вірогідного зниження рівня VEGF в скловидному тілі відносно групи контрольної патології, що пояснюється фармакологічною активністю компонентів даної терапевтичної схеми: дексаметазон ефективний в лікуванні патологічних станів ока, пов'язаних із високим утворенням фактору росту ендотелію, едаравон впливає на експресію даного фактору росту. В свою чергу ресвератрол має властивість зв'язуватися з рецепторами фактору росту ендотелію та брати опосередковану роль у ангиогенезі.

Ключові слова: *регматогенне відшарування сітківки, фактору росту ендотелію, патогенез, патогенетична корекція.*

Вступ

Регматогенне відшарування сітківки (РВС) представляє собою тяжку офтальмологічну патологію, яка є не лише медико-соціальною, але й економічною проблемою. В структурі первинної інвалідизації за зором РВС складає від 2 до 9 % через низькі показники відновлення зору. Розповсюдженість захворювання в залежності від етнічної приналежності та віку становить від 6,3 до 17,9 на 100 тис. населення з двостороннім ураженням в 7,26 % випадків [1, 7, 8, 11, 12]. На сьогодні патогенетичні механізми РВС вивчені недостатньо, а особливе зацікавлення викликає фактор росту ендотелію судин (VEGF), який бере активну участь в процесах регенерації. Відомо, що речовина, яка

прискорює регенерацію активує макрофаги, які, в свою чергу, виділяють в міжклітинний простір різні цитокіни, в тому числі і VEGF [2].

VEGF є ключовою ланкою в патогенезі як неоваскуляризації, так і судинної гіперінфільтрації в сітківці. Ендотеліальна дисфункція проявляється в переважанні вазоконстрикторних впливів та супроводжується підвищенням секреції ендотеліну-1, молекул адгезії та прозапальних цитокінів зниженням продукції NO та посиленням адгезії тромбоцитів. Зазначені патофізіологічні зміни призводять до запусіння судин, гибелі періцитів, гіперіфільтрації плазми і судинного русла та крововиливами, що в кінцевому результаті викликає гіпоксію сітківки [10].

Тому, наступним **метою** нашої ро-

боти було вивчення зміни VEGF при експериментальному РВС у щурів та за умов корекції.

Матеріали та методи дослідження

Експериментальні дослідження проводили на 42 коричневих норвезьких щурах-самцях (*Male Brown Norway*), які були розподілені на 7 груп (по 6 тварин в кожній групі): 1 група – без відшарування сітківки, тобто умовно інтактний контроль (далі по тексту інтактні тварини) – тварини, яким робили парацетез передньої камери з видаленням її вологи та прокол сітківки без введення під сітківку будь-якої речовини; 2 група – щури, яким відтворювали РВС за методом [5] (контрольна патологія), що базується на вивченні апоптозу шляхом його індукції фактором AIF (apoptosis-inducing factor). З цією метою після пункції передньої камери через лімб рогівки аби знизити внутрішньоочний тиск, приблизно половину супероназально-нижньоскроневої нейросенсорної сітківки відокремлювали субретинальною ін'єкцією 1 % гіалуронату натрію в субретинальний простір; 3-7 групи – тварини, яким відтворювали змодельовану патологію і потім проводили терапію: щури 3-ї групи отримували дексаметазон (внутрішньом'язово дозою 0,2 мл розчину з розрахунку 1 мг/кг маси тіла тварини); 4-ї групи – дексаметазон в комбінації з еритропоетином (внутрішньоочередовинно суберитростимулюючою дозою 50 МО/кг маси тварини); 5-ї групи – дексаметазон в комплексі з едаравоном (внутрішньоочередовинно дозою 10 мг/кг маси тіла тварини); 6-ї групи – дексаметазон в комбінації з еритропоетином та едаравоном; 7-ї групи – дексаметазон в комплексі з природним біофлавоноїдом, виділеним із винограду та виноградових кісточок – ресвератролом (внутрішньошлунково дозою 1500 мг/кг маси тварини). Дози досліджуваних препаратів вводили в перерахунок з урахуванням загальнопри-

нятих в експериментальній фармакології коефіцієнтів видової стійкості Ю. Р. Риболовлева один раз на добу [4]. Щурів виводили з експерименту на 7 добу після завершення курсу ін'єкцій.

Дослідження VEGF проводили в склоподібному тілі та сироватці крові. Сітківку та склоподібну рідину швидко виділяли та заморожували в рідкому азоті. Для аналізу концентрації VEGF у склоподібному тілі – склоподібну рідину збирали з обох очей кожного щура та вимірювали концентрацію білка VEGF у склоподібній рідині за допомогою набору ELISA (R&D Systems Inc., Міннеаполіс, Міннесота), який розпізнає всі сплайс-варіанти VEGF [3].

Рівень VEGF плазми визначали за допомогою імуноферментного аналізу на основі моноклональних антитіл (ELISA), призначеного для вимірювання рівнів VEGF (Quantikine, R&D Systems Inc) відповідно до інструкцій виробника [3].

При роботі з тваринами дотримувалися Міжнародного кодексу медичної етики (Венеція, 1983), «Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються з експериментальними та іншими науковими цілями» (Страсбург, 1986), Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» № 440-IX від 14.01.2020 р. [9].

Статистичну обробку одержаних результатів проводили за допомогою програми «Statistica 10.0». Вірогідність відмінностей між показниками контрольної та дослідних груп визначали за критеріями Стьюдента та Фішера. Рівень достовірності приймали при $p < 0,05$ [6].

Результати та їх обговорення

Встановлено, що на 3-у добу експериментальних досліджень рівень VEGF в групі контрольної патології вірогідно не відрізнявся від аналогічного

показника групи умовно інтактних тварин. Однак, на 5-у добу спостерігалось достовірне підвищення рівня VEGF в 1,6 разів ($p < 0,05$), а на 7-у добу – в 1,9 разів порівняно із інтактними щурами (рис. 1).

Одержані результати пояснюються тим, що ішемія сітківки при РВС спричинена відокремленням нейросенсорного шару сітківки від постачання киснем із судинної оболонки, а відсутність терапевтичного втручання спричинює пошкодження та некроз клітин сітківки.

Вивчення динаміки рівня VEGF в сироватці крові дозволило встановити, що його концентрація на 5-у добу експерименту вірогідно зростала та складала $746,1 \pm 213,26$ пг/мл, а на 7-у добу не вірогідно знижувалася (в 1,1 рази) та

складала $620,0 \pm 95,4$ пг/мл порівняно із групою умовно інтактного контролю (рис. 2). Можна припустити, що за умов, коли рівень VEGF в сироватці крові та скловидному тілі підвищується, клітини сітківки перебувають у стадії стійкої гіпоксії, і якщо цей стан продовжується, клітини сітківки більше не будуть життєздатними – рівень VEGF починає різко знижуватися.

Відомо, що рівень VEGF зростає при різних станах, таких як гіпоксія та внутрішньоочне запалення [11]. Різні типи клітин в оці, такі як пігментний епітелій сітківки (RPE), гангліозні клітини, клітини глії, клітини гладких і перичитних м'язів у стінці судин і хоріоїдальні фіброласти, експресують мРНК для продукції VEGF [8].

У нашому дослідженні ми виявили значні відмінності в рівнях VEGF у склоподібному тілі залежно від тривалості експериментального дослідження, де рівні VEGF у склоподібному тілі збільшуються відповідно до тривалості РВС. Тобто можна припустили, що існує значуща кореляція між рівнем VEGF і тривалістю РВС, де спостерігається підвищення рівня VEGF разом із тривалістю РВС.

У той час як рівень VEGF у сироватці крові в нашому дослідженні істотно не відрізнявся від рівня в умовно інтактній групі тварин. Оскільки РВС є місцевим станом ока, тому рівень VEGF у склоподібному тілі значно відрізнявся від аналогічного показника інтактних тварин. На різницю ж в рівні VEGF в сироватці крові значною мірою впливають системні фактори, які пред-

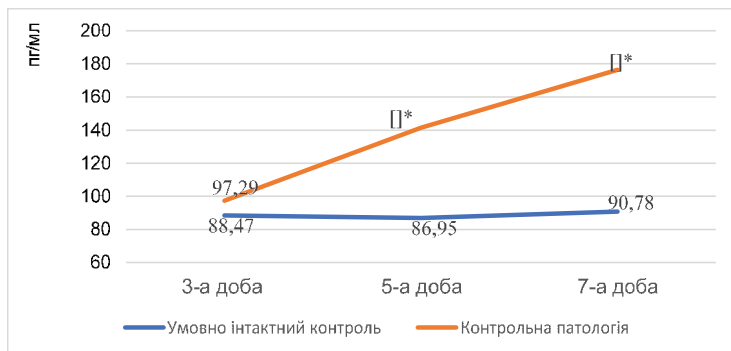


Рис. 1. Зміна рівня VEGF в склоподібному тілі щурів за умов РВС

Примітка. * - $p < 0,05$ порівняно з інтактною групою тварин.

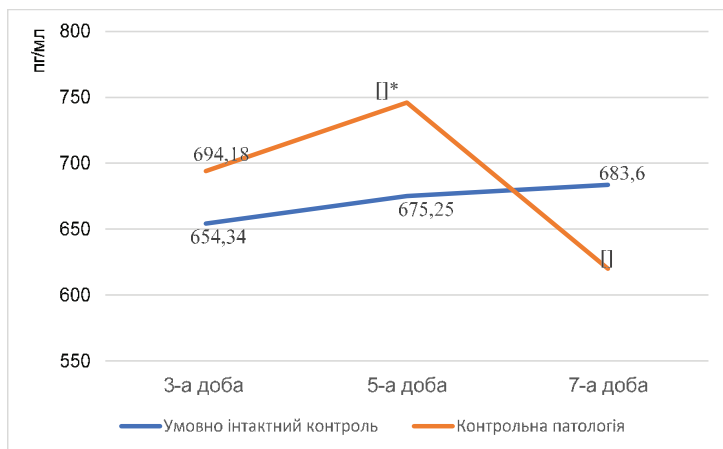


Рис. 2. Зміна рівня VEGF в сироватці крові щурів за умов експериментального РВС

Примітка. * - $p < 0,05$ порівняно з інтактною групою тварин.

ставляють усі органи.

Таким чином, під час гострої фази РВС рівень VEGF у скловидному тілі значно підвищується за рахунок гіпоксичних станів фоторецепторів і клітин сітківки. Саме ця фаза є слушним часом для виконання консервативного чи оперативного втручання з метою відновлення постачання кисню та поживних речовин з судинної оболонки.

Наступним етапом нашого дослідження було вивчення впливу різних фармакотерапевтичних підходів на рівень VEGF за умов змодельованої патології – РВС на 3-у, 5-у та 7-у добу дослідження. Аналогічно попередньо проведеним дослідженням концентрацію VEGF вивчали як і скловидному тілі, так і сироватці крові експериментальних тварин (табл. 1).

На 3-у добу експериментальних досліджень вірогідних відмінностей при застосуванні різних фармакотерапевтичних підходів не встановлено, тобто рівень VEGF як в скловидному тілі, так і в сироватці крові вірогідно не відрізнявся від аналогічного показника групи тварин із змодельованою патологією. Однак, у тварин, які отримували комплексне лікування дексаметазон+еритропоетин+ едаравон+ ресвератрол вже на 3-у добу встановлено зниження рівня VEGF в скловидному тілі та його вірогідне зниження в сироватці крові відносно групи контрольної патології/

Таблиця 1

Рівень VEGF в скловидному тілі та сироватці крові щурів в динаміці
 ($\bar{X} \pm S_x$, $n = 6$)

Група щурів	VEGF, пг/мл	
	в скловидному тілі	в сироватці крові
<i>на 3-у добу експерименту</i>		
Умовно інтактні тварини	88,47 ± 32,5	654,34 ± 85,5
Контрольна патологія	97,29 ± 25,42*	746,1 ± 110,6*
Дексаметазон	93,7 ± 21,25*	732,73 ± 102,11*
Дексаметазон+еритропоетин	92,6 ± 22,08*	726,68 ± 120,10*
Дексаметазон+едаравон	95,7 ± 20,27*	718,67 ± 106,8*
Дексаметазон+ресвератрол	93,7 ± 23,56*	707,71 ± 98,5*
Дексаметазон+еритропоетин+ едаравон+ресвератрол	92,6 ± 18,24*	690,65 ± 95,7**
<i>на 5-у добу експерименту</i>		
Умовно інтактні тварини	86,95 ± 28,5	675,25 ± 112,8
Контрольна патологія	141,44 ± 63,28*	746,1 ± 110,11*
Дексаметазон	128,7 ± 26,29*	727,63 ± 105,4*
Дексаметазон+ еритропоетин	102,6 ± 23,48*	706,68 ± 116,2*
Дексаметазон+ едаравон	104,2 ± 21,41**	678,23 ± 95,4**
Дексаметазон+ ресвератрол	92,2 ± 21,26**	697,86 ± 94,2**
Дексаметазон+еритропоетин+ едаравон+ресвератрол	88,5 ± 16,12**	688,8 ± 91,2**
<i>на 7-у добу експерименту</i>		
Умовно інтактні тварини	90,78 ± 31,2	683,6 ± 123,5
Контрольна патологія	176,36 ± 65,42*	620,0 ± 106,62*
Дексаметазон	128,7 ± 26,29*	607,42 ± 105,4*
Дексаметазон+ еритропоетин	112,4 ± 26,78*	606,18 ± 116,2*
Дексаметазон+ едаравон	124,2 ± 22,49**	608,13 ± 93,4*
Дексаметазон+ ресвератрол	122,2 ± 23,16**	607,86 ± 90,2*
Дексаметазон+еритропоетин+ едаравон+ресвератрол	108,5 ± 12,08**	608,8 ± 87,1*

Примітки:

- * — $p < 0,05$ порівняно з інтактною групою тварин;
- ** — $p < 0,05$ порівняно з контрольною групою тварин;
- n — кількість тварин в кожній групі ($n = 6$).

На 5-у добу експериментального дослідження спостерігали наступні зміни рівня VEGF в скловидному тілі: зокрема, у тварин, яких лікували комбінацією дексаметазон + едаравон рівень VEGF знижувався в 1,4 рази ($p < 0,05$), щури, яким вводили дексаметазон+ ресвератрол – в 1,6 разів ($p < 0,05$) порівняно із нелікованими тваринами. В сироватці крові відмічали аналогічну тенденцію вірогідного зниження концентрації VEGF.

Найкращий терапевтичний ефект спостерігався при застосуванні комбінації дексаметазон + еритропоетин+ едаравон+ ресвератрол на 5-у добу досліджень рівень VEGF в скловидному тілі складав $88,5 \pm 16,12$ пг/мл, що практично дорівнювало діапазону фізіологічного коливання (рівню умовно інтакт-

них тварин) та в 1,6 разів знижувався порівняно із тваринами зі змодельованим РВС. Рівень VEGF в сироватці крові дорівнював $688,8 \pm 91,2$ пг/мл, в той час як у групі умовно ітнактного контролю даний показник складав $675,25 \pm 112,8$ пг/мл.

Експериментальні дослідження на 7-у добу дозволяли встановити наступні зміни: рівень VEGF в скловидному тілі при застосуванні комбінації дексаметазон+ едаравон та дексаметазон + ресвератрол призводив до зниження рівня фактору росту ендотелію в 1,4 рази ($p < 0,05$) та в 1,5 разів ($p < 0,05$) відносно групи контрольної патології відповідно. Введення дексаметазону в його ефективній дозі не призводило до вірогідних відмінностей як рівня VEGF в скловидному тілі, так і в сироватці крові.

Застосування терапевтичної комбінації дексаметазон + еритропоетин+ едаравон+ ресвератрол на 7-у добу призводило до вірогідного зниження рівня VEGF в скловидному тілі в 1,6 разів ($p < 0,05$) відносно групи контрольної патології. Виснаження ж цитокінового пулу на тлі запального процесу не призводило до змін рівня VEGF в сироватці крові при застосуванні терапевтичних підходів.

Враховуючи одержані експериментальним шляхом дані, можна стверджувати, що застосування комплексної терапії дексаметазон + еритропоетин+ едаравон+ ресвератрол безпосередньо впливає на одну із патогенетичних ланок РВС – рівень VEGF, який є ключовим елементом неоваскуляризації та гіперінфільтрації в сітківці.

Високий терапевтичний ефект можна пояснити тим, що дексаметазон в комбінації з іншими лікарськими засобами ефективний в лікуванні патологічних станів ока, пов'язаних із високим утворенням VEGF (таких як набряк макули внаслідок діабетичної ретинопатії або

оклюзія центральної вени сітківки тощо). В свою чергу, еритропоетин виступає в ролі прямим ангіогенним фактором.

Згідно літературних даних, едаравон впливає на експресію VEGF, потенційного медіатора набряку, залежно від часу та концентрації, пригнічує накопичення HIF-1альфа в ядрах під час гіпоксії. Ці результати частково пояснюють захисну дію едаравону при РВС.

Ресвератрол має властивість зв'язуватися з рецепторами VEGF та брати опосередковану роль у ангіогенезі. Є декілька праць, які підтверджують інгібіторну дію ресвератролу в ангіогенезі, викликаному VEGF, а також пов'язаних з ним сигнальних механізмів у послабленні відповідей, опосередкованих VEGF.

Одержані підтверджують можливе впровадження комбінації дексаметазон+ едаравон та дексаметазон + ресвератрол як терапевтичний засіб з точки зору профілактики та клінічного лікування захворювань чи патологічних станів, пов'язаних із ангіогенезом (зокрема, РВС).

Висновки

1. Рівень VEGF у скловидному тілі при РВС значно підвищується за рахунок гіпоксичних станів фоторецепторів і клітин сітківки. Саме ця фаза є слушним часом для виконання консервативного чи оперативного втручання з метою відновлення постачання кисню та поживних речовин з судинної оболонки.
2. Застосування комбінованої терапії (дексаметазон+ресвератрол+ еритропоетин+едаравон) призводило до вірогідного зниження рівня VEGF в скловидному тілі відносно групи контрольної патології, що пояснюється фармакологічною активністю компонентів даної терапевтичної схеми: дексаметазон ефективний в лікуванні патологічних станів

ока, пов'язаних із високим утворенням VEGF, едаравон впливає на експресію даного фактора росту. В свою чергу ресвератрол має властивість зв'язуватися з рецепторами VEGF та брати опосередковану роль у ангиогенезі.

Література

1. Аванесова Т. А. Ретмагенная отслойка сетчатки: современное состояние проблемы. *Офтальмология*. 2015. № 1 (12). С. 24–32.
2. Ankamah E., Sebag J., Ng E., Nolan J. M. Vitreous antioxidants, degeneration, and vitreo-rethinopathy: exploring the links / E. Ankamah, J. Sebag, E. Ng, J. M. Nolan. *Antioxidants (Basel)*. 2020. Vol. 9 (1). doi: 10.3390/antiox9010007
3. Клінічна лабораторна діагностика: навчальний посібник / Б. Д. Луцик, Л. Є. Лаповець, Г. Б. Лебедь та ін.; під ред. Б. Д. Луцика. – 2-е вид. К.: Медицина, 2018. 288 с. [*Clinical laboratory diagnostics: a study guide* / B. D. Lutsik, L. E. Lapovets, G. B. Lebed, etc.; under the editorship B. D. Lutsyk. - 2nd edition. K.: Medicine, 2018. 288 p.]
4. Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рек. / за ред. чл.-кор. НАМН України, акад. О. В. Стефанова. К.: Авіценна, 2001. 528 с. [*Preclinical studies of medicinal products: method. rec.* / edited by member-cor. National Academy of Sciences of Ukraine, Acad. O. V. Stefanov. K.: Avicenna, 2001. 528 p.]
5. Hisatomi T. et al. Relocalization of apoptosis-inducing factor in photoreceptor apoptosis induced by retinal detachment in vivo / T Hisatomi et al. *The American Journal of Pathology*. 2001. № 4 (158). P. 1271–1278.
6. Методы статистической обработки медицинских данных: метод. рек. / А. Г. Кочетов, О. В. Лянг, И. В. Жиров и др. М.: РКНПК, 2012. 42 с. [*Methods of statistical processing of medical data: method. rec.* / A. G. Kochetov, O. V. Liang, I. V. Zhirov and others, Moscow: RKNPK, 2012. 42 p.]
7. Mityr D, Charteris DG, Fleck BW, Campbell H, Singh The epidemiology of rhegmatogenous retinal detachment: geographical variation and clinical associations. *J. Br J Ophthalmol*. 2010;94(6):678–84.
8. Ретмагенная отслойка сетчатки: современные подходы к лечению / А. В. Дога, Д. О. Шкворченко, Л. А. Крыль и др. *Клиническая офтальмология*. 2020. № 2 (20). С. 72–78. [*Rhegmatogenous retinal detachment: modern approaches to treatment* / A. V. Doga, D. O. Shkvorchenko, L. A. Kryl et al. *Clinical ophthalmology*. 2020. No. 2 (20). P. 72–78.]
9. Резніков О. Г., Соловйов А. І., Стефанов О. В. Біотична експертиза доклінічних та інших наукових досліджень, що виконуються на тваринах: метод. рекомендації. *Вісник фармакології і фармації*. 2006. № 7. С. 47–61. [*Reznikov O. G., Solovyov A. I., Stefanov O. V. Biotic examination of preclinical and other scientific studies performed on animals: method. recommendations* Herald of pharmacology and pharmacy. 2006. No. 7. P. 47–61.]
10. Schwartz S., Flynn H., Mieler W. Update on retinal detachment surgery. *Current Opinion in Ophthalmology*. 2013. Vol. 24 (3). P. 255–261.
11. The epidemiology of rhegmatogenous retinal detachment: geographical variation and clinical associations / D. Mityr, D. G. Charteris, B. W. Fleck et al. *J. Br. J. Ophthalmol*. 2010. Vol. 94 (6). P. 678–684.
12. Sirman Ya. V., Preys N. I., Savitsky I. V., Badiuk N. S., Blavatska O. M., Hrytsan I. I., Tsyroviaz S. V. Dynamics of vasoconstrictor-vasodilation potential on the background of the development of experimental diabetic retinopathy / *PharmacologyOnline; Archives - 2021 - vol.1 - 90-95.*

References

1. Avanesova T. A Rhegmatogenous retinal detachment: current state of the problem. *Ophthalmology*. 2015. No. 1 (12). P. 24–32.
2. Ankamah E., Sebag J., Ng E., Nolan J. M. Vitreous antioxidants, degeneration, and vitreo-rethinopathy: exploring the links / E. Ankamah, J. Sebag, E. Ng, J. M. Nolan. *Antioxidants (Basel)*. 2020. Vol. 9 (1). doi: 10.3390/antiox9010007
3. *Clinical laboratory diagnostics: a study guide* / B. D. Lutsik, L. E. Lapovets, G. B. Lebed, etc.; under the editorship B. D. Lutsyk. - 2nd edition. K.: Medicine, 2018. 288 p.
4. *Preclinical studies of medicinal products: method. rec.* / edited by member-cor. National Academy of Sciences of Ukraine, Acad. O. V. Stefanov. K.: Avicenna, 2001. 528 p.

5. Hisatomi T. et al. Relocalization of apoptosis-inducing factor in photoreceptor apoptosis induced by retinal detachment in vivo / T Hisatomi et al. The American Journal of Pathology. 2001. № 4 (158). P. 1271–1278.
 6. Methods of statistical processing of medical data: method. rec. / A G. Kochetov, O. V. Liang, I. V. Zhirov and others, Moscow: RKNPK, 2012. 42 p.
 7. Mitry D, Charteris DG, Fleck BW, Campbell H, Singh The epidemiology of rhegmatogenous retinal detachment: geographical variation and clinical associations. J. Br J Ophthalmol. 2010;94(6):678–84.
 8. Rhegmatogenous retinal detachment: modern approaches to treatment / A V. Doga, D. O. Shkvorchenko, L. A. Kryl et al. Clinical ophthalmology. 2020. No. 2 (20). P. 72–78.
 9. Reznikov O. G., Solovyov A. I., Stefanov O. V. Biotic examination of preclinical and other scientific studies performed on animals: method. recommendations Herald of pharmacology and pharmacy. 2006. No. 7. P. 47–61.
 10. Schwartz S., Flynn H., Mieler W. Update on retinal detachment surgery. Current Opinion in Ophthalmology. 2013. Vol. 24 (3). P. 255–261.
 11. The epidemiology of rhegmatogenous retinal detachment: geographical variation and clinical associations / D. Mitry, D. G. Charteris, B. W. Fleck et al. J. Br. J. Ophthalmol. 2010. Vol. 94 (6). P. 678–684.
 12. Sirman Ya. V., Preys N. I., Savitsky I. V., Badiuk N. S., Blavatska O. M., Hrytsan I. I., Tsyroviaz S. V. Dynamics of vasoconstrictor-vasodilation potential on the background of the development of experimental diabetic retinopathy / PharmacologyOnLine; Archives - 2021 - vol.1 – 90-95.
- Вперше надійшла до редакції 03.01.2023 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування*

УДК 612.017.1:612.8.062;612.821.7+616.853
DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.7618007>

НИМОТОП ТА РИОДИПІН ПРИГНІЧУЮТЬ СУДОМНІ РЕАКЦІЇ ЗА УМОВ КИНДЛІНГ-ИНДУКОВАНОЇ МОДЕЛІ ЕПІЛЕПТОГЕНЕЗУ

Вастьянов Р.С.

Одеський національний медичний університет, rvastyanov@gmail.com

НИМОТОП И РИОДИПИН ПОДАВЛЯЮТ СУДОРОЖНЫЕ РЕАКЦИИ ПРИ КИНДЛИНГ-ИНДУЦИРОВАННОЙ МОДЕЛИ ЭПИЛЕПТОГЕНЕЗА

Вастьянов Р.С.

Одесский национальный медицинский университет, rvastyanov@gmail.com

NIMOTOP AND RIODIPIN SUPPRESS SEIZURES IN CONDITIONS OF THE KINDLING MODEL OF EPILEPTOGENESIS

Vastyanov R.S.

Odessa National Medical University, rvastyanov@gmail.com

Summary/Резюме

Taking into account the important role of voltage-gated calcium channels in epileptic activity (EpA) development, the influence of L-type calcium channel blockers in acute generalized EpA as well as in EpA in status epilepticus was previously studied. It's difficult to make far-reaching conclusions about the probable anticonvulsant activity of this class of calcium channel blockers without previously obtained data validating in a

model of chronic epileptogenesis adequate to the corresponding clinical condition. The aim of this work is to study the calcium channel blockade anticonvulsant efficacy in a picrotoxin-induced model of pharmacological kindling. Calcium channel blockers nimotop and riodipine were found to evaluate anticonvulsant effects in a kindling-induced model of chronic epileptogenesis. The anticonvulsant effect in this case was characterized by a seizure intensity decrease, a decrease in the number of mice with clonic-tonic seizures and their latency prolongation. It was established that nimotop and riodipine delay the picrotoxin-induced kindling development. Nimotop slows down the early stage of kindling formation and riodipine delays its final stages development. The data obtained are an experimental substantiation of the expediency of testing the clinical effects of this group of drugs.

Key words: *nimotop, riodipine, picrotoxin, kindling, chronic epileptic activity*

З урахуванням важливої ролі потенціал-залежних кальцієвих каналів у розвитку епілептичної активності (ЕпА) раніше було вивчено вплив блокаторів кальцієвих каналів L-типу за умов гострої генералізованої ЕпА, а також ЕпА при епілептичному статусі. Складно робити повноважні та далекосяжні висновки стосовно ймовірної протисудомної активності даного класу блокаторів кальцієвих каналів без перевірки отриманих раніше даних на моделі хронічного епілептогенезу, адекватній відповідному клінічному стану. Мета роботи - дослідження протисудомної ефективності блокади кальцієвих каналів за умов пікротоксин-індукованої моделі фармакологічного кіндлінгу. Виявлено, що блокатори кальцієвих каналів німотоп та ріодипін спричиняють протисудомні ефекти при кіндлінг-спричиненій моделі хронічного епілептогенезу. Показано, що протисудомна дія німотопу та ріодипіну мала залежний від дози характер. Протисудомний ефект при цьому був виражений зменшенням інтенсивності судом, зменшенням кількості мишей з клоніко-тонічними нападами та подовженням їхнього латентного періоду. Встановлено, що німотоп та ріодипін затримують розвиток пікротоксин-індукованого кіндлінгу. Німотоп уповільнює формування ранньої стадії кіндлінгу, а ріодипін затримує його розвиток наприкінці формування цієї моделі хронічної ЕпА. Отримані дані ' експериментальним обґрунтуванням доцільності тестування клінічних ефектів вказаної групи препаратів.

Ключові слова: *німотоп, ріодипін, пікротоксин, кіндлінг, хронічна епілептична активність*

С учетом важной роли потенциал-зависимых кальциевых каналов в развитии эпилептической активности (ЭпА) ранее было изучено влияние блокаторов кальциевых каналов L-типа при острой генерализованной ЭпА, а также при ЭпА при эпилептическом статусе. Сложно делать далеко идущие выводы относительно вероятной противосудорожной активности данного класса блокаторов кальциевых каналов без проверки полученных ранее данных на модели хронического эпилептогенеза, адекватной соответствующему клиническому состоянию. Цель работы – исследование противосудорожной эффективности блокады кальциевых каналов в условиях пикротоксин-индуцированной модели фармакологического киндлинга. Выявлено, что блокаторы кальциевых каналов нимотоп и риодипин оказывают противосудорожные эффекты при киндлинг-вызванной модели хронического эпилептогенеза. Противосудорожный эффект при этом был выражен снижением интенсивности судорог, уменьшением количества мышей с клонико-тоническими присту-

пами и удлинением их латентного периода. Установлено, что нимотоп и риодипин задерживают развитие пикротоксин-индуцированного киндлинга. Нимотоп замедляет формирование ранней стадии киндлинга, а риодипин задерживает его развитие в конце формирования. Полученные данные являются экспериментальным обоснованием целесообразности тестирования клинических эффектов указанной группы препаратов.

Ключевые слова: нимотоп, риодипин, пикротоксин, киндлинг, хроническая эпилептическая активность

Вступ

З урахуванням важливої ролі потенціал-залежних кальцієвих каналів у розвитку епілептичної активності (ЕпА) [8] нами було вивчено вплив блокаторів кальцієвих каналів L-типу за умов гострої генералізованої ЕпА, а також ЕпА при епілептичному статусі [1, 2]. Будучи вторинним внутрішньоклітинним месенджером, іони кальцію беруть участь у здійсненні найважливіших внутрішньоклітинних процесів, у тому числі і синтез структурних і функціональних білків, вносячи тим самим свій внесок у здійснення патологічних пластичних процесів, що лежать в основі хронічного епілептогенезу [9].

Проте, складно робити повноважні та далекосяжні висновки стосовно ймовірної протисудомної активності даного класу блокаторів кальцієвих каналів без перевірки отриманих раніше даних на моделі хронічного епілептогенезу, адекватній відповідному клінічному стану. Подібною унікальною моделлю, яка відображає процеси ініціації, поступового розповсюдження по мозку та насамкінець формування хронічної ЕпА, є модель кіндлінга [4]. Вказана модель відома як така, за умов доцільно тестувати протисудомні ефекти потенційних антиепілептичних сполук [5, 6].

Метою дослідження є дослідження протисудомної ефективності блокади кальцієвих каналів за умов пикротоксин-індукованої моделі фармакологічного кіндлінгу.

Матеріали і методи дослідження

Робота з експериментальними тваринами провадилася у відповідності до вимог, викладених у вітчизняних та міжнародних рекомендаціях, нормах і вимогах стосовно використання лабораторних тварин у експериментальних дослідженнях (Конвенція Ради Європи, 1986; Закон України «Про захист тварин від жорстокого поводження» від 21.02.2006, №3447-IV). Роботу з лабораторними тваринами проводили, дотримуючись норм проведення дослідів, прийнятих комісією з етики проведення експериментальних досліджень ОНМедУ, та правил, що передбачені Європейською комісією з нагляду за проведенням лабораторних та інших дослідів з участю експериментальних тварин різних видів.. Експериментальні дослідження проводилися за умов хронічного експерименту на 43 білих мишах лінії С5ВF6 масою від 20 до 25 г.

Кіндлінг відтворювали шляхом 24-денного введення пікротоксину (ПКТ; "Sigma-Aldrich", Німеччина) підпороговою дозою [4]. Нимотоп ("Bayer Schering Pharma AG", Німеччина) та риодипін (ЗАО ННПЦ «Борщаговський», Україна) вводили в/очер за 15 хв до введення конвульсантів і застосовували лише активними дозами 1,0 мг/кг та 2,0 мг/кг [1, 2]. Досліджували ефекти блокаторів кальцієвих каналів у мишей зі сформованим кіндлінгом, а також його вплив на процес формування ПКТ-індукованого кіндлінгу.

Після ін'єкції ПКТ тварин поміщали в індивідуальні прозорі пластмасові ка-

мери (10 см х 25 см х 30 см) і спостерігали в середньому протягом 45 хв. Судоми визначали візуально й оцінювали за загальноприйнятою б-бальною шкалою [4]. У кожній дослідній групі було по 7 тварин, у контрольній групі – 6 мишей та у кіндлінговій групі було 9 мишей.

Отримані результати обробляли статистично із застосуванням параметричного критерію одноваріантної АНОВИ, який супроводжувався пост-хок тестом Ньюман-Кулліза. При обчислюванні ординальних значень застосовували непараметричний критерій Крушквал-Валліса. $p < 0.05$ вважали мінімальною статистичною вірогідністю.

Результати дослідження та їх обговорення

Судомні реакції в мишей, індуковані введеннями конвульсанту через 24 год після останньої, 24-ї ін'єкції ПКТ, були виражені генералізованими клоніко-тонічними нападами у 100% тварин, з розвитком післянападової депресії та вегетативними розладами, а також з розвитком повторних судом у 3 мишей (таблиця).

Після введення німотопу та рідипіну в мінімальних дозах вираженість судомних реакцій у тварин була співставною з таким показником у кіндлінгових тварин мишей ($p > 0,05$). Латентний період пікротоксин-індукованих генералізованих судом у кіндлінгових мишей розрізнявся з відповідним показником у кіндлінгових тварин без введення блокаторів кальцієвих каналів на 9,8% (у випадку німотопу) та на 6,3% (у випадку рідипіну; в обох випадках $p > 0,05$).

При введенні німотопу максимальною (2,0 мг/кг) дозою реєстрували виражене зменшення інтенсивності кіндлінг-спричинених судом ($p < 0,01$). За таких умов генералізовані судомні напади реєстрували у 2 тварин із 7, повторні напади були відсутні ($p < 0,05$). Пікротоксин-індуковані судоми в кіндлінгових мишей при цьому розвивалися в середньому через $19,7 \pm 1,8$ хв, що на 37,8 % перевищувало відповідний показник у кіндлінгових тварин без введення німотопу ($p < 0,01$).

Рідипін дозою 2,0 мг/кг також викликав суттєве (на 30%) збільшення латентного періоду перших судом ($p < 0,01$). В цих умовах генералізовані судомні прояви також реєструвалися лише в 2 мишей із 7, а інтенсивність генералізованих кіндлінгових судом була менше відповідного показника у кіндлінгових мишей без введення рідипіну в обох випадках $p < 0,05$).

Таблиця 1

Вплив німотопу та рідипіну на вираженість пікротоксин-індукованих кіндлінгових судом

Групи щурів, кількість тварин	Число щурів з судомами інтенсивністю						P, порівняно з контролем	Латентний період судомних реакцій, M ± m, хв.
	0	1	2	3	4	5		
Контроль, n = 6	0	0	0	1	4	1	-	20,4 ± 2,1
Кіндлінг, n = 9	0	0	0	0	6	3	-	14,3 ± 1,6**
Кіндлінг + німотоп (1,0 мг/кг), n = 7	0	0	0	2	5	0	> 0,05	15,7 ± 1,6
Кіндлінг + німотоп (2,0 мг/кг), n = 7	0	0	2	3	2#	0	< 0,01	19,7 ± 1,8@@
Кіндлінг + рідипін, (1,0 мг/кг), n = 7	0	0	0	3	4	0	> 0,05	13,4 ± 1,4
Кіндлінг + рідипін, (2,0 мг/кг), n = 7	0	0	1	4	2#	0	< 0,05	18,6 ± 1,8@@

Примітка: вірогідні розбіжності інтенсивності судом обраховували за допомогою статистичного критерію Крушквал-Валліса.

* — $P < 0,05$, ** — $P < 0,01$ — вірогідні розбіжності латентного періоду судом порівняно з аналогічними показниками в контрольній групі мишей (АНОВА+Ньюман-Кулліз тест).

@ — $P < 0,05$, @@ — $P < 0,01$ — вірогідні розбіжності латентного періоду судом порівняно з аналогічними показниками у кіндлінгових мишей (АНОВА+Ньюман-Кулліз тест).

— $P < 0,05$ — вірогідні розбіжності числа щурів з генералізованими клоніко-тонічними нападами порівняно з такими показниками у кіндлінгових тварин (статистичний критерій Крушквал-Валліса).

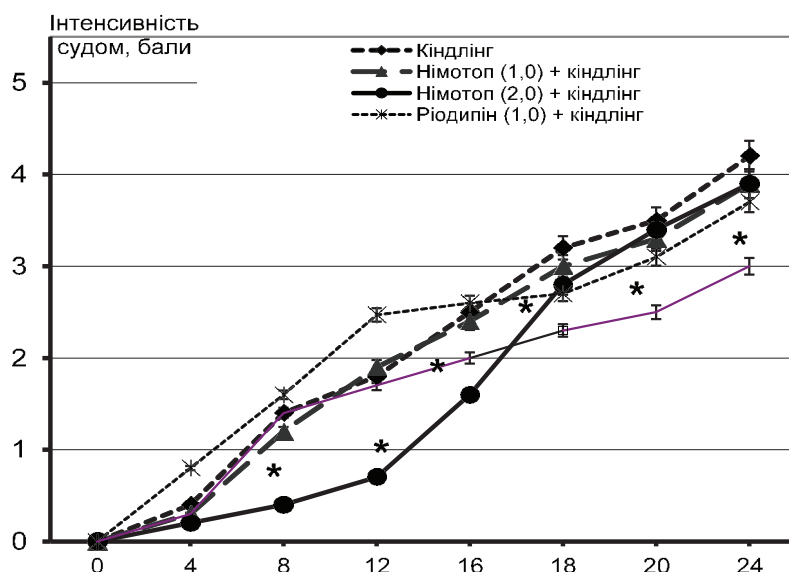


Рис. Вплив німотопу та ріодипіну розвиток пікротоксин-індукованого кіндлінгу

Позначення: за віссю абсцис - 0-24 - дні введення пікротоксину.

Примітка: * - $p < 0,05$ - вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими у кіндлінгових тварин (АНОВА критерій, який у випадку вірогідності супроводжувався Ньюман-Кулліз критерієм).

дозою дослідженні їх впливу на розвиток кіндлінг-спричиненої ЕпА не виявили суттєвих відмінностей у досліджуваних показниках ($p > 0,05$; Рис.).

При введенні німотопу (2,0 мг/кг) середня інтенсивність судомних реакцій на 8-й, 12-й та на 16-й добах досліджу дорівнювала $0,4 \pm 0,1$, $0,7 \pm 0,1$ бали та $1,6 \pm 0,2$ бали, відповідно, що виявилось менше таких показників у групі кіндлінгових тварин без введення цієї сполуки (в усіх випадках $p < 0,05$). У мишей, яким вводили ріодипіну дозою 2,0 мг/кг, протягом 18-24 діб досліджу інтенсивність судом були менше таких контрольних показників (в усіх випадках $p < 0,05$; Рис.).

Таким чином, отримані дані свідчать про розвиток протисудомних ефектів за умов блокади кальцієвих каналів при кіндлінг-спричиненій моделі хронічного епілептогенезу. Протисудомний ефект при цьому був виражений зменшенням інтенсивності судом, зменшенням кількості щурів з клоніко-тоніч-

ними нападами та подовженням їхнього латентного періоду. Проте, максимальної вираженості в аспекти протисудомної дії було досягнуто при застосуванні обох сполук максимальною дозою.

Цікаво, що ці дані були доповнені фактичним результатами, які віддзеркалюють затримку під впливом блокторів кальцієвих каналів розвитку ПКТ кіндлінгу. Дещо несподівано виявилось, що німотоп уповільнює формування ранньої стадії ПТК-індукованого кіндлінга, а ріодипін затримує його розвиток наприкінці формування цієї моделі хронічної ЕпА. Подібні ефекти, разом із виявленим протисудомним впливом на генералізовані кіндлінг-індуковані судоми, свідчать про вплив німотопу та ріодипіну на різні механізми епілептогенезу [4]. Важливо також, що ці впливи блоктори кальцієвих каналів спричиняють за умов різної вираженості активності як патологічної епілептичної, так і антиепілептичної системи [3, 8].

Отримані дані разом із тими, що

отримані раніше [x2], висвітлюють повний спектр протисудомної активності в разі блокади функціональної активності вольт-залежних кальцієвих каналів – від гострої генералізованої до різних типів хронічної ЕпА. Це вважаємо експериментальним обґрунтуванням доцільності тестування клінічних ефектів вказаної групи препаратів. Ймовірним напрямком подальших наукових досліджень можуть бути низки дослідів із визначенням потенційної протисудомної ефективності в разі сумісного застосування блокаторів кальцієвих каналів з традиційними антиепілептичними препаратами, що має бути вагомим внеском у клінічну епілептологію.

Висновки

1. Блокатори кальцієвих каналів німотоп та ріодипін спричиняють протисудомні ефекти при кіндлінг-спричиненій моделі хронічного епілептогенезу.
2. Протисудомна дія німотопу та ріодипіну мала залежний від дози характер. Протисудомний ефект при цьому був виражений зменшенням інтенсивності судом, зменшенням кількості мишей з клоніко-тонічними нападами та подовженням їхнього латентного періоду
3. Німотоп та ріодипін затримують розвиток пікротоксин-індукованого кіндлінгу. Німотоп уповільнює формування ранньої стадії кіндлінгу, а ріодипін затримує його розвиток наприкінці формування цієї моделі хронічної ЕпА.
4. Вважаємо отримані результати експериментальним обґрунтуванням доцільності тестування клінічних ефектів вказаної групи препаратів.
5. Ймовірним напрямком подальших наукових досліджень можуть бути низки дослідів із визначенням потенційної протисудомної ефективності в разі сумісного застосування блокаторів кальцієвих каналів з традиційними антиепілептичними препаратами, що має бути вагомим внеском у клінічну епілептологію

Література

1. Вастьянов Р.С. Влияние блокаторов кальциевых каналов на перебив хронической судомной активности за умов відтворення епілептичного статусу / Р.С. Вастьянов // Актуальні проблеми транспортної медицини. – 2022. - №3(69). – С. 92-101.
2. Вастьянов Р.С. Влияние блокаторов кальциевых каналов на выраженность острых генерализованных судом / Р.С. Вастьянов // Актуальні проблеми транспортної медицини. – 2022. - №4(70). – С. 71-81.
3. Дизрегуляционная патология нервной системы / под ред. Е. И. Гусева, Г. Н. Крыжановского. – М. : ООО «Медицинское информационное агенство. – 2009. - 512 с.
4. Шандра А. А. Киндлинг и эпилептическая активность / А. А. Шандра, Л. С. Годлевский, А. И. Брусенцов. – Одесса : Астропринт, 1999. – 191 с.
5. Locher W. Drug Resistance in Epilepsy: Clinical Impact, Potential Mechanisms, and New Innovative Treatment Options / W. Lutschner, H. Potschka, S.M. Sisodiya, A. Vezzani // Pharmacol Rev. – 2020. – Vol. 72, N 3. – P. 606-638
6. Vastyanov R. S. Chemical Kindling: Implications for Antiepileptic Drugs-Sensitive and Resistant Epilepsy Model / A A Shandra, A. M. Mazarati, L. S. Godlevsky, R. S. Vastyanov // Epilepsia - 1996. - Vol. 37, N 3. - P. 269 - 274.
7. Shandra AA. Epileptic and antiepileptic systems interrelation as the systemic indicator of the complexity of epileptic activity manifestation / AA Shandra, L.S. Godlevsky, R.S. Vastyanov // Pan-Brain Abnormal Neural Network in Epilepsy / Ed. by Feng Ru Tang / . – Singapore : Research Signpost, 2009. – P. 99-120.
8. Xu J.H. Voltage-Dependent Calcium Channels, Calcium Binding Proteins, and Their Interaction in the Pathological Process of Epilepsy / J.H. Xu, F.R. Tang // Int. J. Mol. Sci. – 2018. – Vol. 19, N9. – P. 2735.
9. Zang K. The Large Conductance Calcium- and Voltage-activated Potassium Channel (BK) and Epilepsy / K. Zang, Y. Zhang, J. Hu, Y. Wang // CNS Neurol. Disord. Drug Targets. – 2018. – Vol. 17, N4. – P. 248-254.

References

1. Vastyanov R.S. Vplyv blokatoriv kalin^o tsiyevykh kanaliv na perebih khronichnoyi sudomnoyi aktyvnosti za umov vidtvorennya epileptychnoho statusu. Aktualn^o ni problemy transportnoyi medytsyny. 2022; 3(69): 92-101 [In Ukrainian].
2. Vastyanov R.S. Vplyv blokatoriv kalin^o tsiyevykh kanaliv na vyrazhenist^o hostrykh heneralizovanykh sudom. Aktualn^o ni problemy transportnoyi medytsyny. 2022; 4(70): 71-81 [In Ukrainian].
3. Dizregulyatsionnaya patologiya nervnoy sistemy / Ye.I. Gusev, G.N. Kryzhanovskiy (Eds.). M : OOO "Meditsinskoye informatsionnoye aginstvo", 2009: 512 [In Russian].
4. Shandra AA, Godlevsky LS, Brusentsov AI. Kindling i epilepticheskaya aktivnost'. Odessa : Astroprint, 1999: 191 [In Russian].
5. Loscher W, Potschka H, Sisodiya SM, Vezzani A. Drug Resistance in Epilepsy: Clinical Impact, Potential Mechanisms, and New Innovative Treatment Options. Pharmacol Rev. 2020; 72(3): 606-638.
6. Shandra AA, Mazarati AM, Godlevsky LS, Vastyanov RS. Chemical Kindling: Implications for Antiepileptic Drugs-Sensitive and Resistant Epilepsy Model. Epilepsia. 1996; 37(3): 269-274.
7. Shandra AA, Godlevsky LS, Vastyanov RS. Epileptic and antiepileptic systems interrelation as the systemic indicator of the complexity of epileptic activity manifestation. Pan-Brain Abnormal Neural Network in Epilepsy / Ed. by Feng Ru Tang/. Singapore : Research Signpost, 2009: 99-120.
8. Xu JH, Tang FR. Voltage-Dependent Calcium Channels, Calcium Binding Proteins, and Their Interaction in the Pathological Process of Epilepsy. Int J Mol Sci. 2018;19(9): 2735.
9. Zang K, Zhang Y, Hu J, Wang Y. The Large Conductance Calcium- and Voltage-activated Potassium Channel (BK) and Epilepsy. CNS Neurol Disord Drug Targets. 2018;17(4): 248-254.

*Вперше надійшла до редакції 05.01.2023 р.
Рекомендована до друку на засіданні
редакційної колегії після рецензування*

УДК 616/61:612.015.1:616.711/|714-001/1]-092.9

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.7618011>

ОСОБЛИВОСТІ ЕНЗИМНОЇ ЛАНКИ АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ НИРОК ЩУРІВ РІЗНОГО ВІКУ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ КРАНІОСКЕЛЕТНОЇ ТРАВМИ

¹Гоженко А. І., ²Сушко Ю. І., ³Гудима А. А., ⁴Зачепа О. А.

¹Український науково-дослідний інститут медицини транспорту МОЗ України,
м. Одеса

²Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м.
Львів

³Тернопільський національний медичний університет імені І. Я.
Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль

⁴Військово-медичний клінічний центр Західного регіону, м. Львів

ОСОБЕННОСТИ ФЕРМЕНТНОГО ЗВЕНА АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ ПОЧЕК КРЫС РАЗНОГО ВОЗРАСТА В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ КРАНИОСКЕЛЕТНОЙ ТРАВМЫ

¹Гоженко А.И., ²Сушко Ю.И., ³Гудыма А.А., ⁴Зачепа А.А.

¹Украинский научно-исследовательский институт медицины транспорта МЗ
Украины, г. Одесса

²Львовский национальный медицинский университет имени Даниила
Галицкого, г. Львов

³Тернопольский национальный медицинский университет имени И. Я.
Горбачевского МЗ Украины, г. Тернополь

⁴Военно-медицинский клинический центр Западного региона, г. Львов

PECULARITIES OF ENZYMATIC PATHWAY OF ANTIOXIDANT PROTECTION IN KIDNEYS OF RATS OF DIFFERENT AGE IN CASE OF EXPERIMENTAL CRANIOSKELETAL INJURY

¹Gozhenko A. I., ²Sushko Yu. I., ³Hudyma A. A., ⁴Zachepa O. A.

¹Ukrainian Scientific and Research Institute of Medicine of Transport of Ministry of
Health of Ukraine, Odesa

²Danylo Halytskyi Lviv National Medical University, Lviv

³I. Horbachevsky Ternopil National Medical University of Ministry of Health of
Ukraine, Ternopil

⁴Military Medical Clinical Center of Western region, Lviv

Summary/Резюме

Goal of the study: to identify peculiarities of enzymatic pathway of antioxidant protection in kidneys of rats of different age in case of experimental craniocskelatal injury (CSI).

Materials and methods. 147 white Wistar rats of different age were used in the experiments. First experimental group was comprised of sexually non-mature rats with the age of 100-120 days and weight 90-110 g. Second group was comprised of non-sexually mature rats aged 6-8 months and weight 180-200 g. Third group was com-

prised of old animals aged 19-23 months and weight 300-320 g. Cranioskeletal injury was modelled in all experimental groups under thiopental sodium anesthesia (40 mg¹·kg⁻¹). Control group of animals also underwent thiopental sodium anesthesia. Animals were removed from experiment under anesthesia after 1,3,7,14,21 and 28 days by total heart bleeding. In 10% of kidney homogenate superoxide dismutase (SOD) and catalase activity was analyzed.

Results and its discussion. After modelling CSI in rats of different age groups the decrease of SOD and catalase activity was detected – main enzymes which are in the first group of protection against active forms of oxygen with maximum deviation after 14th day of posttraumatic period. In sexually non-mature rats, the intensity of decrease of SOD and catalase activity in kidney was lower than in other age groups. With the increase of age, the amplitude of parameter violation was increasing. By the level of decrease of SOD activity of kidneys the changes were statistically significant in between the group of old rats and groups of rats of different age groups. By the level of decrease of catalase activity, the differences were statistically significant in between the rats of different age groups. Up to 28th day of the experiment, normalization of SOD activity in kidneys of the non-mature and mature rats was occurring. In old rats the parameter was staying significantly lower from control level. In the same time catalase activity in kidneys was normalized only in non-mature rats' group.

Conclusion. Modelling of CSI in rats of different age groups was followed by significant decrease of SOD and catalase activity in kidney with maximum of violations after 14 days of posttraumatic period and next increase which up to 28th day reaches the level of control only in non-mature rats group. The amplitude of SOD and catalase activity changes in kidneys under the influence of CSI depends on age and is significantly higher in old rats.

Key words: *traumatic brain injury, skeletal injury, kidney, oxidative stress, antioxidant system, superoxide dismutase, catalase.*

Цель работы: выяснить особенности энзимного звена антиоксидантной защиты почек крыс всех возрастов в условиях экспериментальной краниоскелетной травмы (КСТ).

Материал и методы исследования. В экспериментах использованы 147 белых крыс самцов линии Вистар разных возрастов. В первую исследовательскую группу вошли половозрелые животные в возрасте 100-120 дней и массой 90-110 г. Во вторую – половозрелые животные в возрасте 6-8 мес и массой 180-200 г. В третью – старые животные в возрасте 19-23 мес и массой 320 г. Во всех опытных группах в условиях тиопенталонатриевого наркоза (40 мг¹·кг⁻¹) моделировали КСТ. Контрольных крыс только вводили в тиопенталонатриевый наркоз. Из экспериментов животных выводили в условиях наркоза через 1, 3, 7, 14, 21 и 28 суток методом тотального кровопускания из сердца. В 10% гомогенате почки определяли супероксиддисмутазную (СОД) и каталазную активность.

Результаты исследований и их обсуждение. В результате моделирования КСТ у крыс разных возрастов отмечалось снижение СОД- и каталазной активности – основных энзимов, относящихся к первому звену борьбы с активными формами кислорода с максимумом нарушений через 14 суток посттравматического периода. У половозрелых крыс интенсивность снижения СОД- и каталазной активности в почке была меньше, чем в других возрастных группах. С увеличением возраста

амплітуда порушень нарастала. По ступені зниження СОД-активності почек різниця оказались статистически значимими между группой старых крыс и группами крыс других возрастов. По ступені зниження каталазної активності різниця были статистически вероятными между крысами разных возрастных групп. К 28 суткам експеримента наступала нормалізація величини СОД-активності в почке в группах половозрелых и половозрелых крыс. У старых крыс показател ь продолжал оставаться существенно меньше уровня контроля. В то же время каталазная активність в почке нормалізувалась только в группе половозрелых крыс.

Выводы. Моделирование КСТ у крыс разных возрастов сопровождается снижением СОД- и каталазної активності в почке с максимумом нарушений через 14 суток посттравматического периода и последующим повышением, которое к 28 суткам достигает уровня контроля только в группе половозрелых крыс. Амплітуда нарушений СОД- и каталазної активності в почке под влиянием КСТ зависит от возраста и существенно больше у старых крыс.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, скелетная травма, почка, оксидативный стресс, антиоксидантная система, супероксиддисмутаза, каталаза.

Мета роботи: з'ясувати особливості ензимної ланки антиоксидантного захисту нирок щурів різного віку за умов експериментальної краніоскелетної травми (КСТ).

Матеріал і методи дослідження. У експериментах використано 147 білих щурів самців лінії Вістар різних вікових груп. До першої дослідної групи увійшли статевонезрілі тварини віком 100-120 днів і масою 90-110 г. До другої – статевозрілі тварини віком 6-8 міс і масою 180-200 г. До третьої – старі тварини віком 19-23 міс і масою 300-320 г. В усіх дослідних группах в умовах тіопенталонатрієвого наркозу (40 мг·кг⁻¹) моделювали КСТ. Контрольних щурів тільки вводили у тіопенталонатрієвий наркоз. З експериментів тварин виводили в умовах наркозу через 1, 3, 7, 14, 21 і 28 діб методом тотального кровопускання з серця. У 10 % гомогенаті нирки визначали супероксиддисмутазу (СОД) та каталазну активність.

Результати досліджень та їх обговорення. Внаслідок моделювання КСТ у щурів різних вікових груп відмічали зниження СОД- і каталазної активності – основних ензимів, які належать до першої ланки боротьби з активними формами кисню з максимумом порушень через 14 діб посттравматичного періоду. У статевонезрілих щурів інтенсивність зниження СОД- і каталазної активності в нирці була меншою, ніж в інших вікових группах. Зі збільшенням віку амплітуда порушень наростала. За ступенем зниження СОД-активності нирок відмінності виявилися статистично значущими між групою старих щурів та групами щурів інших вікових груп. За ступенем зниження каталазної активності відмінності були статистично вірогідними між щурами різних вікових груп. До 28 доби експерименту наставала нормалізація величини СОД-активності в нирці у группах статевонезрілих і статевозрілих щурів. У старих щурів показник продовжував залишатися істотно меншим від рівня контролю. Водночас каталазна активність у нирці нормалізувалась лише у групі статевонезрілих щурів.

Висновки. Моделювання КСТ у щурів різних вікових груп супроводжується зниженням СОД- та каталазної активності в нирці з максимумом порушень через 14 діб посттравматичного періоду і наступним підвищенням, яке до 28 доби досягає рівня контролю лише у групі статевонезрілих щурів. Амплітуда порушень СОД- та

каталазної активності в нирці під впливом КСТ залежить від віку й суттєво більша у старих щурів.

Ключові слова: черепно-мозкова травма, скелетна травма, нирка, оксидативний стрес, антиоксидантна система, супероксиддисмутаза, каталаза.

Вступ

Збільшення частоти множинних і поєднаних уражень стало характерною ознакою сучасного травматизму. В його основі лежить зростання частоти високоенергетичних уражень, за яких одночасно виникає декілька пошкоджень в межах однієї або різних анатомічних ділянок [1]. Якщо зараз такі травми є основною причиною смертності серед осіб працездатного віку, то в недалекому майбутньому будуть торкатися усіх вікових груп [2].

Тяжка множинна і поєднана травма супроводжується травматичним шоком – неспецифічною еволюційно закріпленою реакцією організму, яка полягає у максимальній мобілізації ресурсів організму, спрямованих на збереження життя індивіда та відновлення порушених функцій і структур [3].

Як показали дослідження багатьох авторів, частина травмованих, яких успішно вивели з шоку, гине через декілька днів від різноманітних ускладнень, які безпосередньо не пов'язані з травмою [4]. Стало очевидним, що викликані травмою порушення важливих функцій і параметрів гомеостазу носять пролонгований характер. Враховуючи, що будь-яка хвороба в кінцевому рахунку розглядається як одна із специфічних форм адаптації в еволюції живих систем було прийнято вважати всю сукупність патологічних і пристосувальних реакцій, які виникають в організмі після травми, травматичною хворобою (ТХ) [5, 6].

Загрозливим для життя ускладненням ТХ є вторинне ураження органів з формуванням поліорганної дисфункції і недостатності, яка стає основною причиною загибелі організму в періоді ранніх і пізніх проявів ТХ і при поєднаній

травмі може сягати до 80 % [7].

Серед поєднаних травм помітно виділяється краніоскелетна травма (КСТ), яка характеризується особливо тяжким перебігом і високою летальністю [8]. Розвиток травматичного шоку разом з порушенням нейроендокринної регуляції за умов КСТ здійснюють несприятливий вплив на стан тканин та органів, віддалених від місця безпосереднього ураження, з поглибленням у них гіпоксії, посиленням генерації активних форм кисню (АФО) та розвитком оксидативного стресу. Внаслідок цього відмічають активацію вільнорадикального окиснення ліпідів і білків клітинних мембран зі збільшенням їх проникності та втратою мембранозалежних функцій [9]. Доведено, що пік посилення вільнорадикальних процесів співпадає з максимумом утворення прозапальних медіаторів і є пусковим моментом системної реакції організму на запалення, тяжким ускладненням якої є розвиток поліорганної дисфункції і недостатності [10].

Посилення вільнорадикальних процесів за умов травми супроводжується одночасною активацією системи антиоксидантного захисту, спрямованої на компенсацію дефіциту антиоксидантів і підтримки антиоксидантно-прооксидантного гомеостазу. Першим рубежем захисту від АФО є ензимна ланка антиоксидантної системи, зокрема супероксиддисмутазна (СОД-) та каталазна активність. Однак стан ензимної ланки антиоксидантного захисту в нирці, яка належить до основних органів-мішеней при ТХ, в залежності від віку практично не вивчена, що лягло в основу даного дослідження.

Мета роботи: з'ясувати особли-

вості ензимної ланки антиоксидантного захисту нирок щурів різного віку за умов експериментальної краніоскелетної травми.

Матеріал і методи дослідження

У експериментах використано 147 білих щурів самців лінії Вістар різних вікових груп, відібраних випадковим методом, яких утримували на стандартному раціоні виварію. До першої дослідної групи увійшли статевонезрілі тварини віком 100-120 днів і масою 90-110 г. До другої – статевозрілі тварини віком 6-8 міс і масою 180-200 г. До третьої – старі тварини віком 19-23 міс і масою 300-320 г. Розподіл тварин за віком здійснювали згідно з даними [11].

В усіх дослідних групах (по 49 тварин) в умовах тіопенталонатрієвого наркозу (40 мг/кг) моделювали КСТ. У статевонезрілих (молодих) тварин поспідовно на одне із стегон наносили дозований механічний удар твердим предметом з клиновидною насадкою й енергією 0,320 Дж, досягали закритого перелому однієї стегнової кістки, а далі – предметом з тупим кінцем завдавали дозованого удару по черепу з енергією 0,226 Дж у точці на 3 мм до переду від міжвушної лінії [12].

У статевозрілих (дорослих) тварин перелом стегна моделювали шляхом нанесення дозованого механічного пошкодження стегна ударним пристроєм з клиновидною насадкою з енергією 0,637 Дж, яке спричиняло закритий перелом стегнової кістки. Черепно-мозкову травму викликали дозованим ударом по черепу в точці на 5 см до переду від міжвушної лінії з енергією 0,375 Дж [13].

У старих щурів перелом стегна досягали шляхом нанесення дозованого удару по стегну з енергією 0,796 Дж, черепно-мозкову травму – дозованим ударом предметом з тупим кінцем по черепу з енергією 0,549 Дж у точці на 6

мм до переду від міжвушної лінії [14].

Енергія удару у тварин різних вікових груп викликала черепно-мозкову травму середнього ступеня тяжкості. В експериментах не використовували тварин, в яких спостерігали проникаюче ураження черепа чи відкритий перелом стегна. У контрольних групах (по 7 щурів) тварин тільки вводили у тіопенталонатрієвий наркоз.

З експериментів щурів виводили в умовах наркозу через 1, 3, 7, 14, 21 і 28 діб методом тотального кровопускання з серця. У 10 % гомогенаті нирки визначали СОД-активність [15] та каталазну активність [16].

При виконанні експериментів дотримувалися «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001) та узгоджених із положенням «Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986).

Одержаний цифровий матеріал обробляли у програмному пакеті STATISTICA («StatSoft Inc.», США). Визначали медіану (Me), нижній і верхній квартилі (LQ, UQ). Для незалежного порівняння ступеня відхилення показників у тварин різних вікових груп розраховували відношення індивідуальних величин досліджуваних показників до середньої величини контрольної групи [17]. Вірогідність відмінностей оцінювали за непараметричним критерієм Манна-Уїтні.

Результати досліджень та їх обговорення

Дослідження показали, що у контрольній групі щурів різних вікових груп величина СОД-активності нирки з віком ставала меншою (табл. 1), однак відмінності були статистично не вірогідними ($p_{1-2} > 0,05$, $p_{1-3} > 0,05$, $p_{2-3} > 0,05$).

Таблиця 1

СОД-активність нирки (ум.од.·мг⁻¹) під впливом краніоскелетної травми в щурів різного віку, Me (LQ;UQ) – медіана (нижній і верхній квартилі)

Група тварин	Контр- роль	Термін після травми					
		1 доба	3 доба	7 доба	14 доба	21 доба	28 доба
Група 1 Статевонезрілі	0,254 (0,224; 0,268)	0,244 (0,230; 0,279)	0,223 (0,206; 0,241)	0,199* (0,181; 0,211)	0,188* (0,169; 0,200)	0,200 (0,175; 0,224)	0,224 (0,208; 0,235)
Група 2 Статевозрілі	0,215 (0,203; 0,231)	0,201 (0,167; 0,212)	0,181* (0,175; 0,214)	0,168* (0,151; 0,196)	0,134* (0,121; 0,145)	0,167* (0,151; 0,184)	0,182 (0,176; 0,203)
Група 3 Старі	0,228 (0,216; 0,246)	0,189 (0,171; 0,219)	0,149* (0,134; 0,159)	0,135* (0,125; 0,147)	0,117* (0,103; 0,126)	0,138* (0,128; 0,151)	0,158* (0,149; 0,169)
p ₁₋₂	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	<0,05
p ₁₋₃	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p ₂₋₃	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05

Примітки. Тут і в інших таблицях:

- * – відмінності стосовно контрольної групи статистично вірогідні (p<0,05);
- p₁₋₂ – вірогідність відмінностей між дослідними групами 1 і 2;
- p₁₋₃ – вірогідність відмінностей між дослідними групами 1 і 3;
- p₂₋₃ – вірогідність відмінностей між дослідними групами 2 і 3.

Таблиця 2

Динаміка середнього відношення індивідуальних величин СОД-активності нирки до середньої величини контрольної групи під впливом краніоскелетної травми в щурів різного віку, Me (LQ;UQ) – медіана (нижній і верхній квартилі)

Група тварин	Термін після травми					
	1 доба	3 доба	7 доба	14 доба	21 доба	28 доба
Група 1 Статевонезрілі	0,96 (0,90; 1,10)	0,88 (0,81; 0,95)	0,78 (0,71; 0,83)	0,74 (0,66; 0,79)	0,79 (0,69; 0,88)	0,88 (0,82; 0,93)
Група 2 Статевозрілі	0,93 (0,77; 0,99)	0,84 (0,82; 1,00)	0,78 (0,70; 0,91)	0,62 (0,56; 0,67)	0,78 (0,70; 0,86)	0,85 (0,82; 0,95)
Група 3 Старі	0,83 (0,75; 0,96)	0,65 (0,59; 0,70)	0,59 (0,55; 0,64)	0,51 (0,45; 0,55)	0,61 (0,56; 0,66)	0,69 (0,65; 0,74)
p ₁₋₂	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
p ₁₋₃	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p ₂₋₃	>0,05	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05

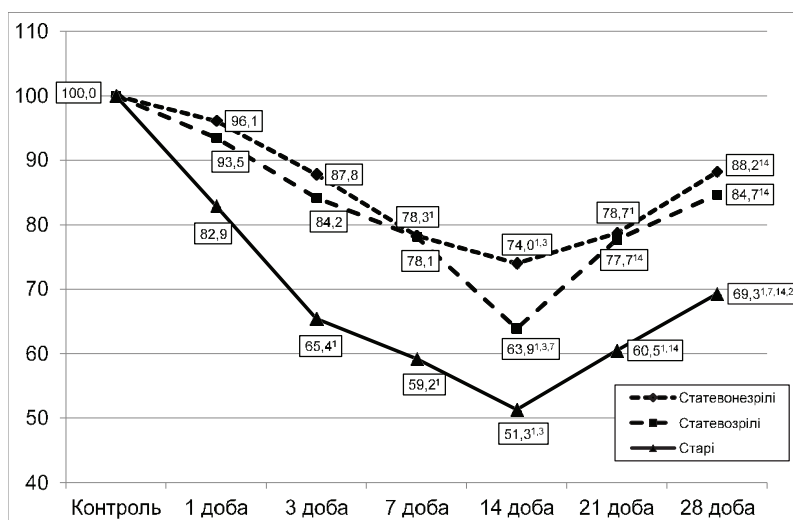


Рис. 1. Динаміка СОД-активності нирки (у відсотках до рівня контролю) під впливом краніоскелетної травми в щурів різного віку. Тут і на рис. 2: 1, 3, 7, 14, 21 – відмінності стосовно показника щурів, відповідно, через 1, 3, 7, 14 і 21 доби після нанесення краніоскелетної травми статистично вірогідні (p<0,05).

Внаслідок моделювання КСТ у нирці щурів усіх дослідних груп порівняно з контролем відмічали зниження СОД-активності (табл. 1). У статевонезрілих щурів результат був статистично вірогідним через 7 і 14 діб – показник знижувався відповідно на 21,4 та 26,0 % (p<0,05). У статевозрілих щурів показник ставав істотно меншим, ніж у контролі через 3, 7, 14 та 21 доби – відповідно на 15,8, 21,9, 37,7 та 22,3 % (p<0,05). У старих щурів показник знижувався порівно з контролем, починаючи з 3 доби експерименту (p<0,05).

В динаміці в усіх дослідних групах СОД-активність нирки поступово знижувалася до 14 доби (рис. 1). В цей термін у щурів різних вікових груп показник ставав статистично вірогідно меншим, порівняно з результатом 1 і 3 діб (p<0,05). До 28 доби в усіх дослідних групах показник зростав, проте тільки у статевонезрілих і статевозрілих щурів досягав рівня контролю (p<0,05), а у групі старих щурів залишався статистично

Таблиця 3

Каталазна активність нирки під впливом краніоскелетної травми в щурів різного віку, Me (LQ;UQ) – медіана (нижній і верхній квартилі)

Група тварин	Конт- роль	Термін після травми					
		1 доба	3 доба	7 доба	14 доба	21 доба	28 доба
Група 1 Статевонезрілі	0,530 (0,467; 0,558)	0,523* (0,470; 0,562)	0,474* (0,445; 0,503)	0,430* (0,405; 0,455)	0,366* (0,344; 0,397)	0,438* (0,431; 0,478)	0,454 (0,427; 0,483)
Група 2 Статевозрілі	0,697 (0,648; 0,746)	0,594* (0,517; 0,655)	0,524* (0,435; 0,543)	0,467* (0,433; 0,494)	0,353* (0,337; 0,385)	0,446* (0,421; 0,503)	0,488* (0,459; 0,501)
Група 3 Старі	0,658 (0,601; 0,710)	0,527* (0,469; 0,578)	0,418* (0,382; 0,438)	0,311* (0,288; 0,329)	0,287* (0,277; 0,313)	0,362* (0,336; 0,368)	0,395* (0,386; 0,424)
p ₁₋₂	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
p ₁₋₃	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p ₂₋₃	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

Таблиця 4

Динаміка середнього відношення індивідуальних величин каталазної активності нирки до середньої величини контрольної групи під впливом краніоскелетної травми в щурів різного віку, Me (LQ;UQ) – медіана (нижній і верхній квартилі)

Група тварин	Термін після травми					
	1 доба	3 доба	7 доба	14 доба	21 доба	28 доба
Група 1 Статевонезрілі	0,99 (0,89; 1,06)	0,89 (0,84; 0,95)	0,81 (0,76; 0,86)	0,69 (0,65; 0,75)	0,83 (0,81; 0,90)	0,86 (0,80; 0,91)
Група 2 Статевозрілі	0,85 (0,74; 0,94)	0,75 (0,62; 0,78)	0,67 (0,62; 0,71)	0,51 (0,48; 0,55)	0,64 (0,60; 0,72)	0,70 (0,66; 0,72)
Група 3 Старі	0,80 (0,71; 0,88)	0,64 (0,58; 0,67)	0,47 (0,44; 0,50)	0,44 (0,42; 0,47)	0,55 (0,51; 0,56)	0,60 (0,59; 0,64)
p ₁₋₂	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p ₁₋₃	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p ₂₋₃	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

но вірогідно меншим (на 30,7 %, $p < 0,05$)

Порівняння дослідних груп між собою показало (табл. 1), що у статевозрілих щурів на відміну від групи статевонезрілих щурів СОД-активність нирки через 1, 14 та 28 днів виявилася статистично вірогідно меншою ($p_{1-2} < 0,05$). У групі старих щурів показник порівняно з результатом статевонезрілих щурів був меншим у всі терміни експерименту ($p_{1-3} < 0,05$). У групі старих щурів показник також був меншим, ніж у групі статевозрілих щурів через 3, 7 та 28 днів ($p_{2-3} < 0,05$).

Враховуючи різну величину СОД-активності нирки у контрольній групі щурів, було проаналізовано динаміку середнього відношення індивідуальних

величин СОД-активності нирки до середньої величини контрольної групи під впливом КСТ (табл. 2). Результати свідчать про те, що ступінь зниження величини досліджуваного показника у дослідних групах 1 і 2 у всі терміни експерименту був практично однаковим ($p_{1-2} > 0,05$). Разом з тим, ступінь зниження досліджуваного показника у дослідній групі 3 у всі терміни експерименту був статистично вірогідно більшим, ніж у дослідній групі 1 ($p_{1-3} < 0,05$), та через 3, 7, 21 та 28 днів – порівняно з дослідною групою 2 ($p_{2-3} < 0,05$).

У свою чергу каталазна активність нирки у контрольній групі статевозрілих і старих щурів (табл. 3) була статистично вірогідно більшою, ніж у контрольній групі статевонезрілих щурів (відповідно на 31,5 %, $p_{1-2} < 0,05$ та 24,2 %, $p_{1-3} < 0,05$).

Внаслідок моделювання КСТ у нирці щурів усіх дослідних груп порівняно з контролем теж відмічали зниження каталазної активності (табл. 3). У статевонезрілих щурів результат був статистично вірогідним протягом 1-21 днів експерименту ($p < 0,05$). У статевозрілих і старих щурів показник у всі терміни посттравматичного періоду був істотно меншим, ніж у контрольній групі відповідного віку ($p < 0,05$).

В динаміці в усіх дослідних групах каталазна активність нирки поступово

знижувалася до 14 доби (рис. 2). В цей термін у статевонезрілих і статевозрілих щурів показник ставав статистично вірогідно меншим, порівняно з результатом 1, 3 і 7 діб ($p < 0,05$), у старих щурів – порівняно з результатом 1 і 3 діб експерименту ($p < 0,05$). До 28 доби в усіх дослідних групах показник зростав, проте тільки у статевонезрілих щурів досягав рівня контролю ($p < 0,05$), а в інших дос-

лідних групах залишався статистично вірогідно меншим (відповідно на 30,0 та на 40,0 %, $p < 0,05$)

Порівняння дослідних груп між собою показало (табл. 3), що у статевозрілих і статевонезрілих щурів каталазна активність нирки у всі терміни експерименту істотно не відрізнялася ($p_{1-2} > 0,05$). У групі старих щурів показник порівняно з результатом статевонезрілих щурів виявився істотно меншим, починаючи з 3 доби експерименту ($p_{1-3} < 0,05$). У групі старих щурів показник також був меншим, ніж у групі статевозрілих щурів, починаючи з 7 доби експерименту ($p_{2-3} < 0,05$).

Так само було проаналізовано динаміку середнього відношення індивідуальних величин каталазної активності нирки до середньої величини контрольної групи під впливом КСТ (табл. 4). Результати свідчать про те, що ступінь зниження величини досліджуваного показника у дослідній групі 2 та 3 порівняно з дослідною групою 1 у всі терміни експерименту був статистично вірогідно більшим ($p_{1-2} < 0,05$, $p_{1-3} < 0,05$). Ступінь зниження каталазної активності, починаючи з 7 доби експерименту, також був більшим у дослідній групі 3, порівня-

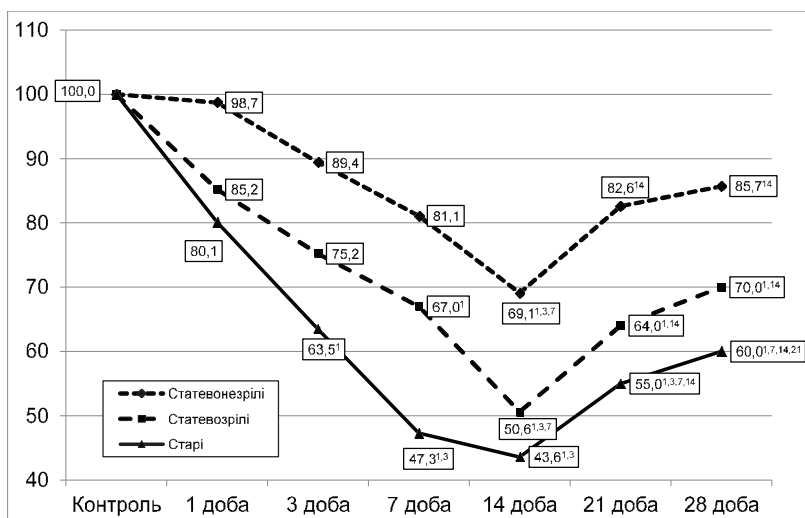


Рис. 2. Динаміка каталазної активності печінки (у відсотках до рівня контролю) під впливом краніоскелетної травми в щурів різного віку.

но з дослідною групою 2 ($p_{2-3} < 0,05$).

Отримані результати свідчать про те, що внаслідок нанесення КСТ у щурів різних вікових груп має місце зниження активності основних ензимів, які належать до першої ланки боротьби з АФО. З одного боку це вказує на вагому роль посилення утворення АФО та оксидативного стресу, зумовлених КСТ, у патомеханізмі вторинного ураження внутрішніх органів, зокрема – нирок [18]. З іншого боку КСТ викликає порушення ендогенних захисних механізмів, зокрема – виснаження антиоксидантів. Подібні результати у статевозрілих щурів в гострий період і період ранніх проявів КСТ були отримані й іншими авторами [19, 20].

Максимум зниження СОД- і каталазної активності в нирці під впливом КСТ не залежить від віку і настає через 14 діб посттравматичного періоду. Разом з тим, амплітуда порушень суттєво відрізняється. У статевонезрілих щурів інтенсивність зниження СОД- і каталазної активності в нирці менша, ніж в інших вікових групах. Зі збільшенням віку амплітуда порушень наростає. За ступенем зниження СОД-активності нирок відмінності статистично значущі між гру-

пою старих щурів та групами щурів інших вікових груп. За ступенем зниження каталазної активності відмінності статистично вірогідні між щурами різних вікових груп. Слід відмітити, що до 28 доби експерименту відмічають нормалізацію величини СОД-активності в нирці у групах статевонезрілих і статевозрілих щурів. У старих щурів показник продовжує залишатися істотно меншим від рівня контролю. Водночас каталазна активність у нирці нормалізується лише у групі статевонезрілих щурів.

Отримані результати вказують на те, що внаслідок модельованої травми у нирці старих щурів настає більше порівняно з іншими віковими групами виснаження ензимної ланки антиоксидантного захисту, ніж у щурів інших вікових груп. Це може стати ключовим патогенетичним чинником розвитку гострого ураження нирок зі зниженням їх функціональної спроможності [21, 22]. Існують дані про те, що наявність гострого ураження нирок пов'язана з помітним підвищенням смертності пацієнтів з черепно-мозковою травмою з порівняно з пацієнтами без гострого ураження нирок [23]. У зв'язку з цим, можна припустити, що порушення ензимної ланки антиоксидантного захисту може бути одним із першочергових патогенетичних чинників, якого доцільно усунути ще на ранніх стадіях травматичної хвороби з метою зниження системних проявів травматичної хвороби та її ускладнень.

Разом з тим, у статевонезрілих щурів порушення ензимної ланки антиоксидантного захисту нирок були меншими з нормалізацією СОД- та каталазної активності до 28 доби експерименту. Отриманий результат вказує на більші резервні можливості системи антиоксидантного захисту нирок у цій віковій групі щурів, що, ймовірно, знижує вірогідність у них розвитку вторинної ниркової дисфункції.

Проведені дослідження доводять

роль віку в інтенсивності порушень антиоксидантних механізмів нирки, як одного із системних проявів КСТ. Різна вікова резистентність до прооксидантних патогенних чинників травматичної хвороби вказує на важливість вікового підходу до вибору засобів антиоксидантної терапії, що вимагає свого подальшого поглибленого доклінічного вивчення.

Висновки

1. Моделювання КСТ у щурів різних вікових груп супроводжується зниженням СОД- та каталазної активності в нирці з максимумом порушень через 14 днів посттравматичного періоду і наступним підвищенням, яке до 28 доби досягає рівня контролю лише у групі статевонезрілих щурів.
2. Амплітуда порушень СОД- та каталазної активності в нирці під впливом КСТ залежить від віку. В динаміці посттравматичного періоду ступінь зниження СОД-активності нирок статистично вірогідно більший у групі старих щурів, порівняно з групами щурів інших вікових груп. Ступінь зниження каталазної активності стає статистично вірогідно більшим зі збільшенням віку щурів.

Перспективи подальших досліджень

У перспективі доцільно поглибити дослідження прооксидантно-антиоксидантні співвідношення під впливом КСТ у групах щурів різних вікових груп і провести скринінг антиоксидантів з метою зниження виявленості порушень.

Література

1. Rowland B. Acute Inflammation in Traumatic Brain Injury and Polytrauma Patients Using Network Analysis / B. Rowland, J. Savarraj, J. Karri [et al] // Shock. — 2020. — Vol. 53, № 1. — P. 24.34. — DOI: 10.1097/SHK.0000000000001349.
2. Hyder A A The impact of traumatic brain

- injuries: a global perspective / A A Hyder, C. A Wunderlich, P. Puvanachandra [et al.] // *NeuroRehabilitation*. — 2007. — Vol. 22 (5). — P. 341—353.
3. Bouglй A. Resuscitative strategies in traumatic hemorrhagic shock / A Bouglй, A Harrois, J. Duranteau // *Annals of Intensive Care*. — 2013. — Vol. 3. — P. 1. — DOI: 10.1186/2110-5820-3-1
 4. MacKay E. J. Abnormal calcium levels during trauma resuscitation are associated with increased mortality, increased blood product use, and greater hospital resource consumption: a pilot investigation / E. J. MacKay, M. D. Stubna, D. N Holena [et al.] // *Anesthesia And Analgesia* — 2017. — Vol. 125. — P. 895—901. — DOI: 10.1213/ANE.0000000000002312
 5. Гоженко А. І. Патогенетично-саногенетичні співвідношення в період гострої реакції на поєднану краніо-скелетну травму / А. І. Гоженко, А. А. Гудима, Р. М. Борис // XII-е читання ім. В. В. Подвысоцкого : матеріали наук.-практ. конференції, 23—24 мая 2013 г., г. Одесса. — Одесса, 2013. — С. 32.
 6. Ельский В. Н. Патофизиология травмы (обзор экспериментального коллективного исследования проблемы за 40 лет) / В. Н. Ельский, С. В. Зяблицев, Ю. Я. Крюк [и др.] // *Вісник морфології*. — 2015. — Т. 21, № 1. — С. 242—251. Режим доступа: https://www.vnmu.edu.ua/downloads/other/visnik_morf_21.pdf.
 7. Гур'єв С. О. Аналіз безпосередніх причин смерті у постраждалих із політравмою та пошкодженням скелета / С. О. Гур'єв, А. Ю. Філь О. М., Танасієнко // *Травма*. — 2015. — Т. 16, № 4. — С. 7—10. Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/41032>
 8. Differential fracture response to traumatic brain injury suggests dominance of neuroinflammatory response in polytrauma / K. Morioka, Y. Marmor, J. A Sacramento [et al.] // *Scientific Reports*. — 2019. — Vol. 9, № 1. — P. 12199. — DOI: 10.1038/s41598-019-48126-z.
 9. Цимбалюк Г. Ю. Динаміка змін в антиоксидантно-прооксидантній системі в тканинах нирок при поєднаній травмі органів черевної порожнини на фоні гіповолемічного шоку та синдрому ішемії-реперфузії / Г. Ю. Цимбалюк // *Шпитальна хірургія. Журнал ім. Л. Я. Ковальчука*. — 2018. — № 3. — С. 63—69. — DOI: 10.11603/2414-4533.2018.3.8898.
 10. Гудима А. А. Антиоксидантно-прооксидантний та цитокиновий баланс у пізній період комбінованої травми в експерименті / А. А. Гудима, Т. В. Кашак, К. В. Шепітько // *Світ медицини та біології*. — 2019. — № 1. — С. 42—47. — DOI: 10.26724/2079-8334-2019-1-67-42
 11. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте / И. П. Западнюк, В. И. Западнюк, Е. А. Захария, В. В. Западнюк. — Киев : Вища школа, 1983. — 383 с.
 12. Спосіб моделювання політравми у статевонезрілих тварин: пат. на корисну модель 131706 Україна, МПК (2006.01) G09B 23/28 / Ю. І. Сушко, А. А. Гудима, О. Б. Сван ; заявник і патентовласник ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського». — № у 2018 08254 ; заявл. 26.07.18 ; опубл. 25.01.18, Бюл. 2.
 13. Спосіб моделювання політравми: пат. на корисну модель 81107 Україна, МПК (2006.01) G09B 23/28 / Р. Д. Левчук, І. А. Михайлюк, Д. І. Мерлев ; заявник і патентовласник ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України» — № у 2012 13575 ; аявл. 27.11.12 ; опубл. 25.06.13, Бюл. № 12.
 14. Спосіб моделювання черепно-мозкової травми у тварин старечого віку: пат. на корисну модель 131707 Україна, МПК (2006.01) G09B 23/28 / А. А. Гудима, Ю. І. Сушко, Ан. А. Гудима ; заявник і патентовласник ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського». — № у 2018 08255 ; заявл. 26.07.18 ; опубл. 25.01.18, Бюл. 2.
 15. Чевари С. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологических материалах / С. Чевари, И. Чаба, Й. Сокей // *Лабораторное дело*. — 1985. № 11. — С. 678—681.
 16. Метод определения активности каталазы / М. А. Королюк, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова, В. Е. Токарев // *Лабораторное дело*. — 1988. — № 1. — С. 16—19.
 17. Вплив краніоскелетної травми, ускладненої крововтратою, на активність процесів цитолізу та ендогенної інтоксикації в ранній період у щурів з різною резистентністю до гіпоксії / Д. О. Сікіринська, А. А. Гудима, І. Я. Господарський, К. А. Похо-

- дун // Шпитальна хірургія. Журнал ім. Л.-Я. Ковальчука. — 2021. — № 2. — С. 33—40. — DOI 10.11603/мсч.2410-681X.2021.i2.12238
18. High-Dose Intravenous Ascorbic Acid: Ready for Prime Time in Traumatic Brain Injury? / S. W. Leichter, A. K. Sarma, M. Strein [et al.] / *Neurocritical Care*. — 2020. — Vol. 32. № 1. — P. 333—339. — DOI: 10.1007/s12028-019-00829-x.
19. Мерлев Д. І. Особливості антиоксидантно-прооксидантного балансу сосочкового шару нирок в умовах скелетної, черепно-мозкової травм та їх поєднання / Д. І. Мерлев // *Актуальні проблеми транспортної медицини*. — 2014. — № 2. — С. 61—65.
20. Merlev D. The peculiarities of antioxidant-prooxidant balance of kidney's papillary layer in skeletal and craniocerebral injuries and their combinations / D. Merlev, A. Gudyma // *Journal of Health Sciences*. — 2014. — Vol. 4, N 1. — P. 134—144. — Available from: <http://journal.rsw.edu.pl/index.php/JHS/article/view/508>.
21. Мерлев Д. І. Порушення ниркового транспорту іонів натрію в умовах скелетної, черепно-мозкової та поєднаної травм у період ранніх проявів травматичної хвороби / Д. І. Мерлев, А. А. Гудима // *Шпитальна хірургія*. — 2014. — № 3. — С. 32—35. — Режим доступу: <https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/surgery/article/view/4422>.
22. Ahmed M. Acute kidney injury in survivors of surgery for severe traumatic brain injury: incidence, risk factors, and outcome from a tertiary neuroscience center in India/ M. Ahmed, K. Sriganesh, B. Vinay [et al.] // *British Journal of Neurosurgery*. — 2015. — № 29. — P. 544—548.
23. Investigators and the ANZICS Clinical Trials Group. Erythropoietin in traumatic brain injury associated acute kidney injury: a randomized controlled trial / M. B. Skrifvars, E. Moore, J. Martensson // *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2019. — № 63. — P. 200—207.
- References**
1. Rowland B., Savarraj J.P.J., Karri J., Zhang X., Cardenas J., Choi H.A. et al. Acute Inflammation in Traumatic Brain Injury and Polytrauma Patients Using Network Analysis. *Shock*. 2020; 53(1): 24—34. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001349.
2. Hyder AA, Wunderlich C.A, Puvanachandra P., Gururaj G., Kobusingye O.C. The impact of traumatic brain injuries: a global perspective. *NeuroRehabilitation*. 2007; 22(5): 341—53.
3. Bouglй A, Harrois A, Duranteau J. Resuscitative strategies in traumatic hemorrhagic shock. *Annals of Intensive Care*. 2013; 3: 1. DOI: 10.1186/2110-5820-3-1
4. MacKay E.J., Stubna M.D., Holena D.N., Reilly P.M., Seamon M.J., Smith B.P. et al. Abnormal Calcium Levels During Trauma Resuscitation Are Associated With Increased Mortality, Increased Blood Product Use, and Greater Hospital Resource Consumption: A Pilot Investigation. *Anesth Analg*. 2017; 125(3): 895—901. DOI: 10.1213/ANE.0000000000002312.
5. Gozhenko A.I., Gudima A.A., Boris R.M. Patogenetichno-sanogenetichni spivvidnoshennya v period gostroi reaktsii na poednanu kranio-skeletnu travmu. XII-е chteniya im: 32. (in Russian)
6. Elskiy V.N., Zyablitsev S.V., Kryuk. Yu.Ya., Krivobok G.K., Zolotukhin S.E., Kolesnikova S.V. et al. Patofiziologiya travmy (obzor eksperimentalnogo kollektivnogo issledovaniya problemy za 40 let. *Visnik morfologii*. 2015; 21(1): 242—251. URL: https://www.vnmu.edu.ua/downloads/other/visnik_morf_21.pdf. (in Russian)
7. Hur'iev S. O., Fil A Yu., Tanasiienko O. M. Analiz bezposeredikh prychn smerti u postrazhdalykh iz politravmoiu ta poshkodzhenniam skeleta *Travma* 2015; 16(4): 7—10. URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/41032>. (in Ukrainian)
8. Morioka K., Marmor Y., Sacramento J.A, Lin A, Shao T., Miclau K.R. et al. Differential fracture response to traumatic brain injury suggests dominance of neuroinflammatory response in polytrauma *Scientific Reports*. 2019; 9(1): 12199. DOI: 10.1038/s41598-019-48126-z.
9. Tsymbaliuk H. Yu. Dynamika zmin v antyoksydantno-prooksydantnii systemi v tkanynakh nyrok pry poiednanii travmi orhaniv cherevnoi porozhnyny na foni hipovolemichnoho shoku ta syndromi ishemii-reperfuzii. *Shpytalna khirurgiia. Zhurnal im. L. Ya Kovalchuka* 2018; 3: 63—69. DOI: 10.11603/2414-4533.2018.3.8898. (in Ukrainian)
10. Hudyma A.A., Kashchak T.V., Shepitko K.V. Antyoksydantno-prooksydantnyi ta tsytokinovyi balans u piznii period kombinovanoi travmy v eksperymenty. *Svit*

- medyts(in Ukrainian)yny ta biolohii. 2019; 1: 42—47. DOI: 10.26724/2079-8334-2019-1-67-42.
11. Zapadnyuk I. P., Zapadnyuk V. I., Zakhariya E. A., Zapadnyuk V. V. Laboratornyye zhyvotnyye. Razvedeniye. sodержaniye. ispolzovaniye v eksperimente. Kiyev: Vishcha shkola 1983. 383 s. (in Russian)
 12. Sushko Yu.I., Hudyma A.A., Svan O.B., vynakhidnyky; Ternopil'skyi derzhavnyi medychnyi universytet im. I.Ya. Horbachevskoho, vlasnyk patentu. Sposib modeliuвання politravmy u statevonezrylykh tvaryn. Patent Ukrainy 131706, MPK (2006.01) G09B 23/28 № u 2018 08254. 25.01.2019. (in Ukrainian)
 13. Levchuk R. D., Mykhailiuk I. A., Merliev D. I., vynakhidnyky; Ternopil'skyi derzhavnyi medychnyi universytet im. I.Ya. Horbachevskoho, vlasnyk patentu. Sposib modeliuвання politravmy. Patent Ukrainy 81107, MPK (2006.01) G09V 23/28 № u 2012 13575. 25.06.2013. (in Ukrainian)
 14. Hudyma A A, Sushko Yu. I., Hudyma An. A., vynakhidnyky; Ternopil'skyi derzhavnyi medychnyi universytet im. I.Ya. Horbachevskoho, vlasnyk patentu. Sposib modeliuвання cherepno-mozkovoї travmy u tvaryn starechoho viku. Patent Ukrainy 131707, MPK (2006.01) G09B 23/28 № u 2018 08255. 25.01.2018. (in Ukrainian)
 15. Chevare S., Chaba I., Sokey Y. Rol superoksiddismutazy v okislitelnykh protsessakh kletki i metod opredeleniya eye v biologicheskikh materialakh. Laboratornoye delo. 1985; 11: 678—681. (in Russian)
 16. Korolyuk M.A, Ivanova L I., Mayorova I.G., Tokarev V.E. Metod opredeleniya aktivnosti katalazy. Laboratornoye delo. 1988; 1: 16—19. (in Russian)
 17. Sikirynska D. O., Hudyma AA, Hospodarskyi I.Ya., Pokhodun K.A Vplyv kranioskeletnoi travmy, uskladnenoi krovovtratoi, na aktyvnist protsesiv tsytolizu ta endohennoi intoksykatsii v rannii period u shchuriv z riznoi rezystentnistiu do hipoksii. Shpytalna khirurgiia Zhurnal im. L. Ya Kovalchuka 2021; 2: 33—40. DOI 10.11603/mcch.2410-681X.2021.i2.12238. (in Ukrainian)
 18. Leichtle S.W., Sarma A.K., Strein M., Yajnik V., Rivet D., Sima A, Brophy G. M. High-Dose Intravenous Ascorbic Acid: Ready for Prime Time in Traumatic Brain Injury? Neurocritical Care. 2020; 32(1): 333—339. DOI: 10.1007/s12028-019-00829-x.
 19. Merliev D.I. Osoblyvosti antyoksydantno-prooksydantnoho balansu sosochkovoho sharu nyrok v umovakh skeletnoi, cherepno-mozkovoї travm ta yikh poiednannia Aktualni problemy transpportnoi medytsyny. 2014; 2: 61—65. (in Ukrainian)
 20. Merlev D., Gudyma A The peculiarities of antioxidant-prooxidant balance of kidney's papillary layer in skeletal and craniocerebral injuries and their combinations. Journal of Health Sciences. 2014; 4(1): 134—144. URL: <http://journal.rsw.edu.pl/index.php/JHS/article/view/508>.
 21. Merliev D. I., Hudyma A A Porushennia nyrkovoho transportu ioniv natriiu v umovakh skeletnoi, cherepno-mozkovoї ta poiednanoi travm u period rannikh proiaviv travmatychnoi khvoroby. Shpytalna khirurgiia. 2014; (3): 32—35. URL: <https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/surgery/article/view/4422>. (in Ukrainian)
 22. Ahmed M., Sriganesh K., Vinay B., Umamaheswara Rao, G.S. Acute kidney injury in survivors of surgery for severe traumatic brain injury: incidence, risk factors, and outcome from a tertiary neuroscience center in India. British Journal of Neurosurgery. 2015; 29: 544—548.
 23. Skrifvars M.B., Moore E., Martensson J., Bailey M., French C., Presneill J., Nichol A et al.. Erythropoietin in traumatic brain injury associated acute kidney injury: a randomized controlled trial. Acta Anaesthesiologica Scandinavica 2019; 63: 200—207.
- Вперше надійшла до редакції 05.01.2023 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування*

УДК 616.61:616.34:616.35:612.3:577.15

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.7618017>

ВПЛИВ НЕЗБАЛАНСОВАНОГО ЖИРОВОГО ХАРЧУВАННЯ НА СТАН ФЕРМЕНТНИХ СИСТЕМ НИРОК

*Гоженко А.І., Степан В.Т., Федорук О.С., Доцюк Л.Г., Степан Б.Т.
Чернівецький національний університет ім. Ю. Федьковича, Чернівці*

ВЛИЯНИЕ НЕСБАЛАНСИРОВАННОГО ЖИРОВОГО ПИТАНИЯ НА СОСТОЯНИЕ ФЕРМЕННЫХ СИСТЕМ ПОЧЕК

*Гоженко А.И., Степан В.Т., Федорук А.С., Доцюк Л.Г., Степан Б.Т.
Черновицкий Национальный университет им. Ю. Федьковича, Черновцы*

THE INFLUENCE OF UNBALANCED FAT NUTRITION ON THE STATE OF ENZYME SYSTEMS OF THE KIDNEYS

*Gozhenko A.I., Stepan V.T., Fedoruk O.S., Dotsyuk L.H., Stepan B.T.
Chernivtsi Yu. Fedkovych National University, Chernivtsi*

Summary/Резюме

Despite the fact that unbalanced dietary fat nutrition (UDFN) is an important medical problem, the effect of diets high in high-palmitin fats on the biochemical status of the body, in particular the functional status of the kidneys, has not been sufficiently studied.

The aim of the study is to determine the indicators of the body condition of rats depending on the consumption of palm oil and high-oleic sunflower oil (HOSO).

The research was carried out in an experiment on white rats, divided into 3 groups of 7 rats in each, in compliance with current norms of bioethics. The first group was a control group, receiving standard feed, the 2nd group received feed with 15% palm oil (instead of the corresponding amount of grain component), and the 3rd group received nutrition with 15% HOSO.

It was found that high-fat rations (HFR) cause a significant increase in live weight gain: by 40% (compared to the control) palm oil and by 33% HOSO. Moreover, HFR causes a number of biochemical changes in the body, which is evidenced by the detected dysbiosis in individual organs and in the whole body, an increase in bacterial fertilization and a decrease in the level of lysozyme. As a result, an inflammatory-dystrophic process develops in the body, which is indicated by a significant increase in inflammatory markers: elastase activity and malonic dialdehyde content. Mostly pathological processes develop after consumption of palm oil. The positive part of high-oleic sunflower oil is the high content of oleic acid, which has practically no negative effect on the body.

A high-fat diet has a distinct negative effect on the body, causing the development of dysbiosis, a decrease in the level of non-specific immunity and antioxidant protection, which leads to the development of inflammatory-dystrophic processes in the body, and not only in the organs of the gastrointestinal tract, but in others, in particular, in the kidneys. The pathogenic effect of a high-fat diet mainly depends on the fatty acid composition of dietary fats. In particular, palm oil with a high content of palmitic acid has a significantly greater negative effect than high-oleic sunflower oil, which contains 10

times less palmitic acid. Based on the data we received, it is recommended to consume mainly high-oleic sunflower oil with a simultaneous reduction in the consumption of products with a high content of palmitic acid.

Key words: *kidneys, pathophysiology, high-fat diet, redox potential.*

Несмотря на то, что несбалансированное алиментарное жировое питание (НАЖХ) представляет важную медицинскую проблему, влияние диет с высоким содержанием высокопальмитиновых жиров на биохимический статус организма, в частности, функциональное состояние почек, изучено недостаточно.

Цель исследования – определить показатели состояния организма крыс в зависимости от потребления пальмового масла и высокоолеинового подсолнечного масла (ВОСО).

Исследование выполнено в эксперименте на белых крысах, разделенных на 3 группы – по 7 крыс в каждой, с соблюдением действующих норм биоэтики. Первая группа контрольная, получала стандартный комбикорм, 2-я – получала комбикорм, в состав которого было введено 15% пальмового масла (вместо соответствующего количества зернового компонента) и 3-я группа – получала комбикорм, в который было введено 15% ВОСО.

Установлено, что высокожировые рационы (ВЖР) вызывают достоверное увеличение прироста живой массы: на 40 % (по сравнению с контролем) пальмовое масло и на 33 % ВОСО. Также ВЖР приводит к ряду биохимических изменений в организме, о чем свидетельствует выявленный дисбиоз в отдельных органах и в целом организме, увеличение бактериального обсеменения и снижение уровня лизоцима. Как следствие, развивается воспалительно-дистрофический процесс в организме, на который указывает существенное повышение маркеров воспаления: активность эластазы и содержание малонового диальдегида. Преимущественно патологические процессы развиваются после употребления пальмового масла. Положительным в составе высокоолеинового подсолнечного масла является высокое содержание олеиновой кислоты, которая практически не оказывает негативного влияния на организм.

Высококожное питание оказывает отчетливое негативное влияние на организм, вызывая развитие дисбиоза, снижение уровня неспецифического иммунитета и антиоксидантной защиты, что приводит к развитию воспалительно-дистрофических процессов в организме, причем не только в органах желудочно-кишечного тракта, но в других, в частности в почках. Патогенное действие высокожирового питания в основном зависит от жирнокислотного состава пищевых жиров. В частности, пальмовое масло с высоким содержанием пальмитиновой кислоты оказывает значительно большее отрицательное действие, чем высокоолеиновое подсолнечное масло, содержащее в 10 раз меньше пальмитиновой кислоты. На основании полученных нами данных рекомендуется потреблять преимущественно высокоолеиновое подсолнечное масло с одновременным уменьшением употребления продуктов с высоким содержанием пальмитиновой кислоты.

Ключевые слова: *почки, патофизиология, высокожировое питание, окислительно-восстановительный потенциал.*

Незважаючи на те, що незбалансоване аліментарне жирове харчування (НАЖХ) становить важливу медичну проблему, вплив дієт з високим умістом висо-

копальмітинових жирів на біохімічний статус організму, зокрема функціональний стан нирок, вивчено недостатньо.

Мета дослідження – визначити показники стану організму щурів залежно від споживання пальмової олії і високоолеїнової соняшникової олії (ВОСО).

Дослідження виконане в експерименті на білих щурах, поділених на 3 групи – по 7 щурів у кожній, з дотриманням діючих норм біоетики. Перша група контрольна, отримувала стандартний комбікорм, 2-а отримувала комбікорм, у склад якого було введено 15 % пальмової олії (замість відповідної кількості зернового компонента) і 3-я група – отримувала комбікорм, в який було введено 15 % ВОСО.

Встановлено, що високожирових раціони (ВЖР) викликають достовірне збільшення приросту живої маси: на 40 % (порівнюючи з контролем) пальмова олія і на 33 % ВОСО. Також, ВЖР спричиняє низку біохімічних змін в організмі, про що свідчить виявлений дисбіоз в окремих органах і в цілому організмі, збільшення бактеріального обміненія і зниження рівня лізоциму. Як наслідок, розвивається запально-дистрофічний процес в організмі, на який вказує суттєве підвищення маркерів запалення: активності еластази і вмісту малонового діальдегіду. Переважно патологічні процеси розвиваються після споживання пальмової олії. Позитивним у складі високоолеїнової соняшникової олії є високий вміст олеїнової кислоти, яка практично не має негативного впливу на організм.

Високожирове харчування має виразний негативний вплив на організм, викликаючи розвиток дисбіозу, зниження рівня неспецифічного імунітету й антиоксидантного захисту, що зумовлює розвиток запально-дистрофічних процесів в організмі, причому не лише в органах шлунково-кишкового тракту, але в інших, зокрема в нирках. Патогенна дія високожирового харчування переважно залежить від жирнокислотного складу харчових жирів. Зокрема, пальмова олія з високим вмістом пальмітинової кислоти проявляє значно більшу негативну дію, ніж високоолеїнова соняшnikова олія, яка містить в 10 разів менше пальмітинової кислоти. На підставі отриманих нами даних рекомендувано споживати переважно високоолеїнову соняшникову олію з одночасним зменшенням вживання продуктів з високим вмістом пальмітинової кислоти.

Ключові слова: нирки, патофізіологія, високожирове харчування, окисно-відновний потенціал.

Вступ

Відомо, що основними чинниками незбалансованого аліментарного жирового харчування (НАЖХ) на сьогодні є надмірне споживання жирів, а саме [1, 2]: надмірне споживання жирів (понад 30 % за калорійністю); надмірне споживання жирів з великим вмістом пальмітинової кислоти, зокрема пальмової олії і тваринних жирів; вважають, що кількість пальмітинової кислоти не повинна перевищувати 10 % від загальної кількості жирних кислот у раціоні; надмірне споживання лінолевої кислоти,

яка становить основу більшості рослинних олій, зокрема, у звичайній соняшниковій олії міститься майже 60 % лінолевої кислоти; у процесі термопероксидації із ненасичених жирних кислот (зокрема лінолевої) утворюються токсичні продукти: транс-ізомери, альдегіди, кетони та інші; споживання термопероксидних жирів викликає розвиток в організмі патологічних процесів; дефіцит в харчуванні щ-3 поліненасичених жирних кислот (ПНЖК), зокрема б-лінолевої, ейкозапентаєнової і докозагексаєнової; дефіцит щ-3 ПНЖК викликає розвиток авітамінозу F, який характери-

зується порушеннями у формуванні нервової системи, зокрема головного мозку, репродуктивної системи та й усіх інших систем, оскільки поліненасичені жирні кислоти необхідні для побудови біомембран усіх, без винятку, клітин організму; вважають, що вміст лінолевої кислоти не повинен перевищувати 15 % від суми усіх жирних кислот раціону; споживання термопероксидних жирів, які утворюються в процесі теплової кулінарії при температурі понад 100 °С;

Останнім часом значно збільшилося не лише загальне споживання жирів, але передусім пальмової олії, яка містить до 50 % пальмітинової кислоти. Встановлено, що надмірне споживання високопальмітинових жирів призводить до розвитку ожиріння, метаболічного синдрому та його наслідків, цукрового діабету 2 типу, міокардіодистрофії, атеросклерозу [3]. Надмірне споживання лінолевої кислоти у складі рослинних олій негативно впливає на стан організму шляхом можливого перетворення в арахідонову кислоту, з якої можуть утворюватися прозапальні ейкозаноїди.

З метою зменшення споживання лінолевої кислоти були створені сорти і гібриди соняшника, насіння яких містить велику кількість олеїнової кислоти (до 85 %). Остання не має суттєвих обмежень у споживанні, оскільки не утворює ейкозаноїди [4]. Складніша ситуація зі споживанням термопероксидних жирів, що є продуктом дуже популярної термічної кулінарії. У даному разі запропоновано використовувати засоби для профілактики ускладнень, зокрема антиоксиданти і пребіотики. Однак, вплив дієт з високим умістом високопальмітинових жирів на біохімічний статус, зокрема функціональний стан нирок, вивчено недостатньо.

Метою даного дослідження є визначення показників стану організму щурів залежно від споживання пальмової олії і високоолеїнової соняшникової

олії (ВОСО).

Матеріали та методи дослідження.

Дослідження виконане в умовах експерименту з ретельним дотриманням діючих вітчизняних та міжнародних вимог біоетики. Експерименти з годівлі здійснювали на білих щурах лінії Wistar, поділених на 3 групи – по 7 щурів у кожній. Перша група контрольна, отримувала стандартний комбікорм, 2-а отримувала комбікорм, у склад якого було введено 15 % пальмової олії (замість відповідної кількості зернового компонента) і 3-я група – отримувала комбікорм, в який було введено 15 % ВОСО (замість відповідної кількості зернового компонента). В експериментах на щурах було використано 2 види жирів [5]: пальмову олію (виробник Баттер, Малайзія) і ВОСО (виробник НВА «Одеська біотехнологія», Україна). Водночас тварини мали вільний доступ до корму і води, а тривалість годівлі становила 41 добу.

Після закінчення експерименту етаназію тварин здійснювали під тіопенталовим наркозом (20 мг/кг) шляхом тотальної кровотечі із серця. Отримували сироватку крові та одночасно виділяли печінку, нирки, слизову оболонку тонкої кишки. У сироватці крові та в гомогенатах тканин визначали активність еластази, уміст малонового діальдегіду, активність уреази, лізоциму, каталази. Це дало можливість, за співвідношенням активності каталази і вмісту малонового діальдегіду, розрахувати антиоксидантно-прооксидантний індекс АПІ, а за співвідношенням відносної активності уреази і лізоциму – ступінь дисбіозу за А.П. Левицьким [6]. Жирнокислотний склад жирів визначали газохроматографічним методом.

В якості біохімічних показників запально-дистрофічних процесів було обрано активність протеолітичного ферменту еластази і вміст кінцевого продук-

ту пероксидації жирів малонового діальдегіду (МДА). В якості показника бактеріального обсіменіння нами було обрано активність ферменту уреазі, який не синтезується в тваринному організмі і має винятково мікробне походження. Стан неспецифічного імунітету оцінювали за активністю ферменту лізоциму, а стан антиоксидантного захисту – за рахунок вивчення активності ферменту каталази, а також за визначенням антиоксидантно-прооксидант-

ного індексу АПІ. Це надало можливість, за співвідношенням відносної активності уреазі і лізоциму, розрахувати ступінь дисбіозу за А. П. Левицьким [6]. Застосовано стандартні методи статистичного аналізу.

Результати дослідження та їх обговорення

У проведеному експерименті встановлено, що обидва високожирових раціони (ВЖР) викликають достовірне збільшення приросту живої маси: на 40

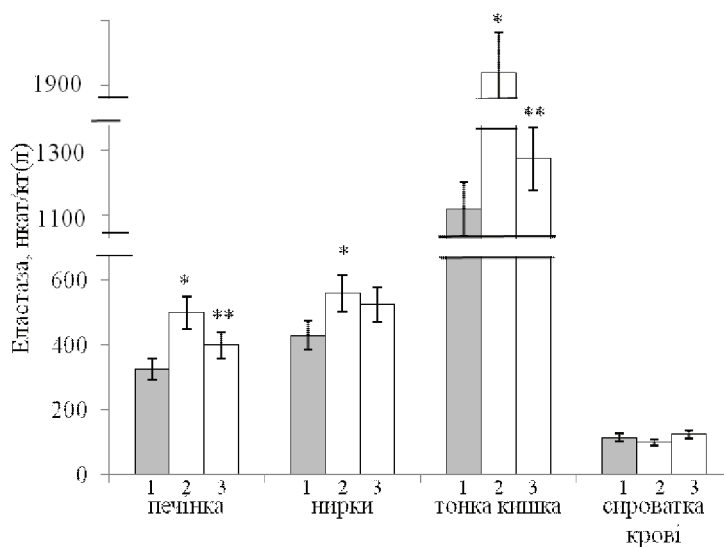


Рис. 1. Вплив ВЖХ на активність еластази в тканинах щурів: 1 – контроль; 2 – пальмова олія; 3 – високоолеїнова соняшникова олія. * – $p < 0,05$, порівнюючи з гр. 1; ** – $p < 0,05$, порівнюючи з гр. 2.

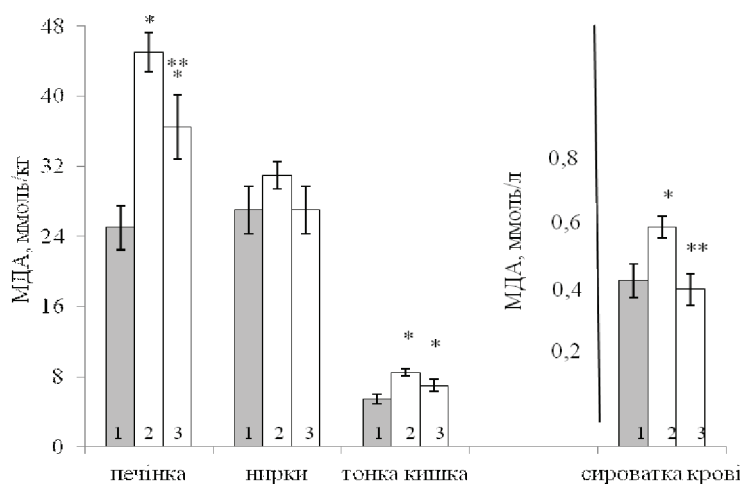


Рис. 2. Вплив ВЖХ на вміст МДА в тканинах щурів: 1 – контроль; 2 – пальмова олія; 3 – високоолеїнова соняшникова олія. * – $p < 0,05$, порівнюючи з групою 1; ** – $p < 0,05$, порівнюючи з групою 2.

% (порівнюючи з контролем) пальмова олія і на 33 % ВОСО. Зокрема, на рис. 1 наведені результати визначення рівня одного з головних маркерів запалення активності еластази в різних тканинах щурів, які отримували високожировий раціон з умістом пальмової олії або високоолеїнову соняшникову олію. Як видно з цих даних, використання пальмової олії збільшує активність еластази в печінці, нирках і в слизовій оболонці тонкої кишки, на відміну від високоолеїнової олії, яка не підвищує рівень цього маркера запалення. Тобто, збільшення у раціоні харчування пальминової олії викликає в організмі щурів прояв системного запалення.

На рис. 2 наведені результати визначення другого маркера запально-дистрофічних процесів – умісту малонового діальдегіду, який є також показником перекисного окислення

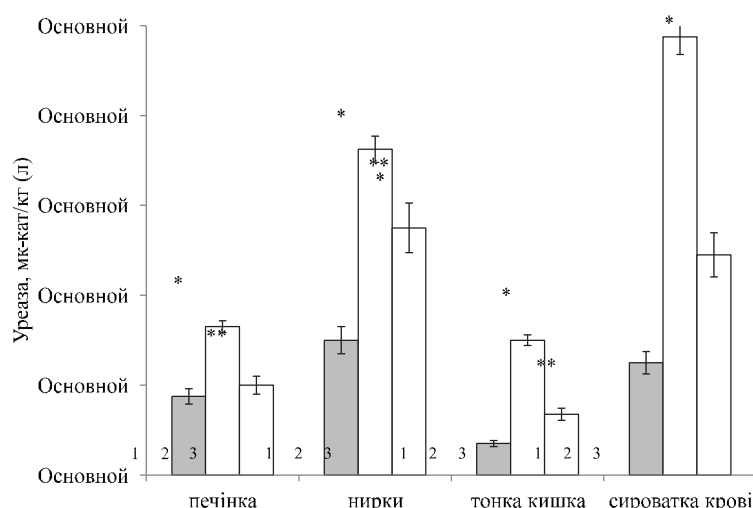


Рис. 3. Вплив ВЖХ на активність уреазу в тканинах щурів:
 1 – контроль; 2 – пальмова олія; 3 – високоолеїнова соняшникова олія.
 * – $p < 0,05$, порівнюючи з групою 1; ** – $p < 0,05$, порівнюючи з групою 2.

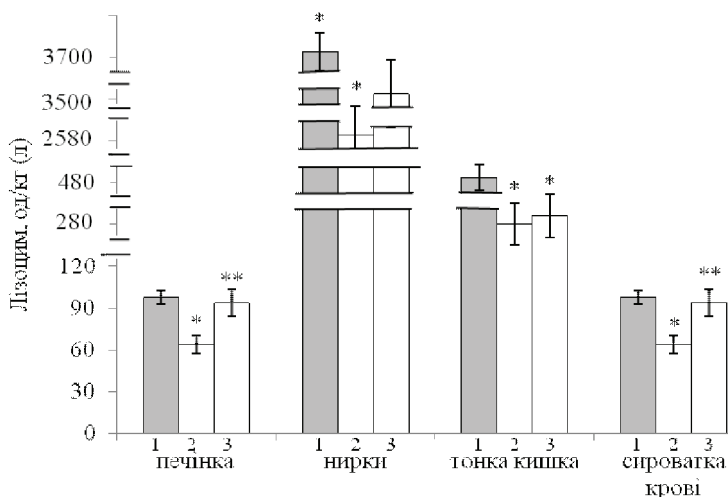


Рис. 4. Вплив ВЖХ на активність лізоциму в тканинах щурів:
 1 – контроль; 2 – пальмова олія; 3 – високоолеїнова соняшникова олія.
 * – $p < 0,05$, порівнюючи з групою 1; ** – $p < 0,05$, порівнюючи з групою 2.

ліпідів (ПОЛ). Видно, що цей маркер достовірно підвищує свій рівень у печінці, слизовій оболонці тонкої кишки і в сироватці крові після вживання пальмової олії.

Можна висловити припущення, що вживання пальмітинової олії супроводжується активацією перекисного окиснення ліпідів, а це викликає ознаки запалення шляхом індукції первинної алтерації за рахунок оксидативного стресу. Але можливо, що має місце й інший патофізіологічний механізм, вірогідніше

внаслідок виникнення дисбактеріозу. На рис. 3 наведені результати визначення в тканинах щурів активності уреазу (показника бактеріального обсіменіння).

На рис. 4 наведені результати визначення активності лізоциму, антимікробного ферменту, який є маркером стану неспецифічного імунітету.

Встановлено, що високожирові харчові раціони з використанням пальмової олії в усіх випадках достовірно знижують рівень цього ферменту, тоді як споживання високоолеїнової соняшникової олії лише в слизовій оболонці тонкої кишки. Зниження активності лізоциму може бути однією з причин збільшення бактеріального обсіменіння тканин і органів, тобто знову формується хибне коло у патогенезі.

На рис. 5 наведені результати визначення в тканинах щурів, які отримували ВЖР, активності антиоксидантного ферменту каталази. Активність цього ферменту достовірно знижена після споживання пальмової олії в усіх тканинах, крім печінки. Після споживання ВОСО активність каталази знижується лише в слизовій оболонці тонкої кишки, а це дає змогу висловити припущення, що активація вільнорадикальних процесів може бути наслідком пригнічення антиоксидантного захисту.

Аналізуючи отримані дані, можна стверджувати, що високожировий раціон викликає не лише розвиток ожиріння, але й спричиняє низку біохімічних змін в організмі, про що свідчить виявлений дисбіоз в окремих органах і в цілому організмі, збільшення бактеріального обміну і зниження рівня лізоциму. Як наслідок, розвивається запально-дистрофічний процес в організмі, на який вказує суттєве підвищення маркерів запалення: активності еластази і вмісту малонового діальдегіду [7, 8, 9].

Варто зазначити, що переважно патологічні процеси розвиваються після споживання пальмової олії, уміст пальмітинової кислоти в якій перевищує в 10 разів уміст цієї кислоти у високоолеїновій соняшниковій олії. Позитивним у складі високоолеїнової соняшникової олії є високий уміст олеїнової кислоти, яка практично не має негативного впливу на організм.

Висновки

1. Високожирове харчування має виразний негативний вплив на організм, викликаючи розвиток дисбіозу, зниження рівня неспецифічного імунітету й антиоксидантного захисту, що зумовлює розвиток запально-дистрофічних процесів в організмі, причому не лише в органах шлунково-кишкового тракту, але в інших, зокрема в нирках.
2. Патогенна дія високожирового харчування переважно залежить від жирнокислотного складу харчових жирів. Зокрема, пальмова олія з високим умістом пальмітинової кисло-

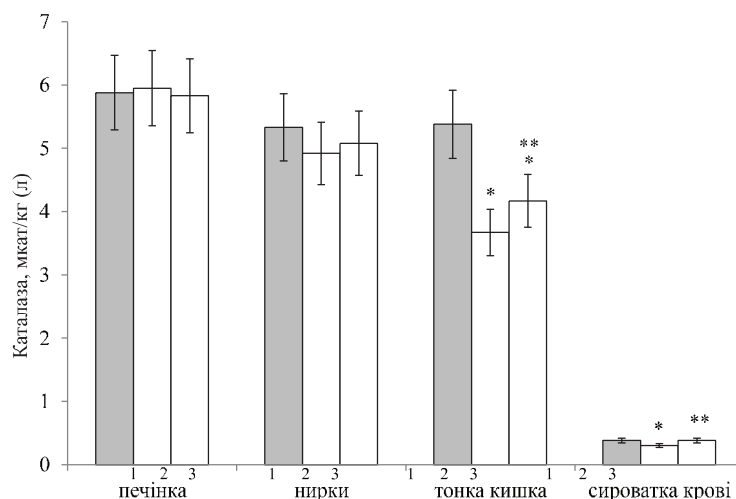


Рис. 5. Вплив ВЖХ на активність каталази в тканинах щурів:
1 – контроль; 2 – пальмова олія; 3 – високоолеїнова соняшниковая олія.
* – $p < 0,05$, порівнюючи з групою 1; ** – $p < 0,05$, порівнюючи з групою 2.

ти проявляє значно більшу негативну дію, ніж високоолеїнова соняшниковая олія, яка містить в 10 разів менше пальмітинової кислоти.

3. На підставі отриманих нами даних рекомендовано споживати переважно високоолеїнову соняшниковую олію з одночасним зменшенням вживання продуктів з високим умістом пальмітинової кислоти.

Перспектива подальших наукових досліджень полягає у розробці лікувально-профілактичних заходів стосовно порушень, які викликані НАЖХ.

Література.

1. Levitsky A P. The role of polyunsaturated fatty acids (PUFA) in the formation of the structure and functions of biomembranes. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020; 10(6):101–107., Influence of oral fatty applications on biochemical indicators of inflammation and dysbiosis in the tissues of the rat month / A V. Markov, Iu. Z. Labush, I. V. Khodakov [et al.]. *Journal of Education, Health and Sport*. 2018; 8(10): 392–404.
2. Профілактика патологічних ускладнень при споживанні термопероксидних олій і жиромісних продуктів: методичні рекомендації / А. П. Левицький, І. О. Селіванська, А. П. Лапінська [та ін.]. Одеса: КП ОГТ, 2020. 24 с.
3. Титов В. Н. Избыток пальмитиновой жир-

ной кислоты в пище основная причина липоидоза инсулинозависимых клеток: скелетных миоцитов, кардиомиоцитов, педиопортальных гепатоцитов, макрофагов Купфера и в-клеток поджелудочной железы / В. Н. Титов // Клиническая лабораторная диагностика. 2016. Т. 61, № 2. С. 68–77.

4. Левицкий А. П. Оливка. Уникальное подсолнечное масло, аналог оливкового / А. П. Левицкий. Одесса: КП ОГТ, 2016. 28 с.
5. Левицкий А. П. Методы исследования жиров и масел / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, И. В. Ходаков. Одесса: КП ОГТ, 2015. 32 с.
6. Левицкий А. П. Лизоцим вместо антибиотиков / А. П. Левицкий. Одесса: КП ОГТ, 2005. 74 с.
7. Ренопротекторное действие антидисбиотических средств при экспериментальном неалкогольном стеатогепатите / А. И. Гоженко, В. Т. Степан, М. Ф. Ярынич [и др.] // Фітотерапія. Часопис. 2016. № 2. С. 25–28.
8. Степан В. Т. Лікувально-профілактична дія мукозо-адгезивного гелю «Квертулін» на нирки щурів, які отримували оральні аплікації пероксидної соняшникової олії / В. Т. Степан // Вісник стоматології. 2019. № 10 (спецвипуск). С. 33–37.
9. Stepan V. T., Fedoruk O. S., Badiuk N. S., Vasiuk V. L., Gozhenko A. I., Stepan B. T., Stepan N. A. Anti-dysbiotic and renoprotective action of plant remedies with metabolic syndrome / PharmacologyOnLine; Archives - 2021 - vol.1 – 96-105.

Summary

1. Levitsky A P. The role of polyunsaturated fatty acids (PUFA) in the formation of the structure and functions of biomembranes. Journal of Education, Health and Sport. 2020; 10(6):101–107., Influence of oral fatty applications on biochemical indicators of inflammation and dysbiosis in the tissues of the rat month / A. V. Markov, Iu. Z. Labush,

I. V. Khodakov [et al.]. Journal of Education, Health and Sport. 2018; 8(10): 392–404.

2. Prevention of pathological conditions in case of reduction of thermoperoxide oils and fatty products: methodological recommendations / A. P. Levitsky, I. O. Selivanska, A. P. Lapinska [Other]. Odessa: KP OGT, 2020. 24 p.
3. Titov VN An excess of palmitic fatty acid in food is the main cause of lipoidosis of insulin-dependent cells: skeletal myocytes, cardiomyocytes, pediportal hepatocytes, Kupffer macrophages and pancreatic b-cells / VN Titov // Clinical laboratory diagnostics. 2016. V. 61, No. 2. S. 68–77.
4. Levitsky A P. Olive. Unique sunflower oil, an analogue of olive oil / A. P. Levitsky. Odessa: KP OGT, 2016. 28 p.
5. Levitsky A P. Methods for the study of fats and oils / A. P. Levitsky, O. A. Makarenko, I. V. Khodakov. Odessa: KP OGT, 2015. 32 p.
6. Levitsky A P. Lysozyme instead of antibiotics / A. P. Levitsky. Odessa: KP OGT, 2005. 74 p.
7. Renoprotective action of antidysbiotic agents in experimental non-alcoholic steatohepatitis / A. I. Gozhenko, V. T. Stepan, M. F. Yarynich [et al.] // Phytotherapy. Chasopis. 2016. No. 2. S. 25–28.
8. Stepan V.T. Therapeutic and preventive effect of the mucosa-adhesive gel “Quertulin” on the kidneys of rats that received oral applications of peroxide sunflower oil / V.T. Stepan // Bulletin of dentistry. 2019. No. 10 (special issue). P. 33–37.
9. Stepan V. T., Fedoruk O. S., Badiuk N. S., Vasiuk V. L., Gozhenko A. I., Stepan B. T., Stepan N. A. Anti-dysbiotic and renoprotective action of plant remedies with metabolic syndrome / PharmacologyOnLine; Archives - 2021 - vol.1 - 96-105.

*Вперше надійшла до редакції 07.01.2023 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування*

Історія медицини

History of Medicine

УДК 06.091.5:061.3:61-057.875

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.7618019>

**ВНЕСОК АКАДЕМІКА МИХАЙЛА ОЛЕКСАНДРОВИЧА
ЯСИНОВСЬКОГО В МЕДИЧНУ НАУКУ, ПРАКТИКУ ОХОРОНИ
ЗДОРОВ'Я ТА ПЕДАГОГІКУ. ЗНАЧЕННЯ ЙОГО РОБОТ У
СУЧАСНІЙ КЛІНІЧНІЙ МЕДИЦІНІ**

Вастьянов Р.С., Гуркалова І.П., Кузьменко І.А.

Одеський національний медичний університет, rvastyanov@gmail.com

**ВКЛАД АКАДЕМІКА МИХАЙЛА АЛЕКСАНДРОВИЧА
ЯСИНОВСКОГО В МЕДИЦИНСКУЮ НАУКУ, ПРАКТИКУ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ПЕДАГОГИКУ. ЗНАЧЕНИЕ ЕГО РАБОТ
В СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ**

Вастьянов Р.С., Гуркалова И.П., Кузьменко И.А.

Одесский национальный медицинский университет, rvastyanov@gmail.com

**THE CONTRIBUTION OF ACADEMICIAN MYKHAILO
OLEKSANDROVYCH YASYNOVSKYI TO MEDICAL SCIENCE,
HEALTH PRACTICE AND PEDAGOGY. THE SIGNIFICANCE OF HIS
WORKS IN MODERN CLINICAL MEDICINE**

Vastyanov R.S., Gurkalova I.P., Kuzmenko I.A.

Odessa National Medical University, rvastyanov@gmail.com

299

Summary/Резюме

The biographical article tells about the outstanding scientist-therapist, the organizer of the rheumatology service in Ukraine, the founder of the national school of rheumatologists, who was engaged in the study of the pathogenesis of difficult-to-diagnose forms of rheumatism, their prevention and treatment, academician Mykhailo Oleksandrovych Yasinovskyi.

Key words: *Yasinovskyi M.O., rheumatology, Ukraine*

Биографическая статья рассказывает о выдающемся ученом-терапевте, организаторе ревматологической службы в Украине, основателе отечественной школы ревматологов, который занимался вопросами изучения патогенеза трудно диагностируемых форм ревматизма, их профилактикой и лечением, академика Михаила Александровича Ясиновского.

Ключевые слова: *Ясиновский М.А., ревматология, Украина*

Біографічна стаття розповідає про видатного вченого-терапевта, організатора ревматологічної служби в Україні, засновника вітчизняної школи ревматологів,

який займався питаннями вивчення патогенезу форм ревматизму, що важко діагностуються, їх профілактикою та лікуванням, академіка Михайла Олександровича Ясиновського.

Ключові слова: Ясиновський М.О., ревматологія, Україна

Видатний вчений-терапевт, організатор ревматологічної служби в Україні, засновник вітчизняної школи ревматологів, який займався питаннями вивчення патогенезу форм ревматизму, що важко діагностуються, їх профілактикою та лікуванням, розпочинав свою наукову діяльність як студент медичного факультету Новоросійського університету у видатного патофізіолога В.В. Вороніна - *«...чудової людини, блискучого вченого, мудреця в науці – і з тих пір вже не переставав тягнутися до нього як до вчителя та друга і пишатися приналежністю до славної воронінської школи»*. Так пізніше згадував сам М.О. Ясиновський (1970 р.). Що являла собою ця «слава воронінська школа» і які є результати тісної співпраці з нею?

На кафедрі патологічної фізіології у місті Одеса на той час, поряд з актуальними теоретичними проблемами, розроблялися важливі питання практичної медицини, що приваблювало не лише теоретиків, але й практиків. Досить назвати великих учених і практичних діячів медицини, які працювали в той період, - О.О. Богомольця, В.П. Філатова, Л.Ф. Дмитренка, Є.Є. Маловічка, В.К. Стефанського.

За всього різноманіття наукових проблем, вирішуваних на кафедрі під безпосереднім науковим керівництвом професора В.В. Вороніна, розглядалася проблема реактивності організму та її роль у розвитку, клінічній маніфестації та виходу захворювань. І тоді М.О. Ясиновський вивчив явища еміграції лейкоцитів у слизову оболонку ротової порожнини і розробив метод послідовних промивань слизової оболонки порожнини рота, який досить точно відображав стан загальної реактивності організму та

її зміни при різній патології. Цей напрямок досліджень можна розглядати як окремий випадок дослідження в клінічній патофізіології, оскільки зміна еміграції лейкоцитів у ротовій порожнині характеризує стан всього організму як у нормі, так і при патології, і є більш надійним та ранішнім показником, що виявляє зміни в організмі, включаючи глибоко розташовані вогнища ураження. Звичайно, цей тест, в силу своєї простоти і нешкідливості, широко використовувався для діагностики стертих форм ревматизму, що приховано протікають, а також різних інших захворювань (пародонтоз, гайморити, дизентерія). Підсумком цих досліджень стали монографія М.О. Ясиновського «До фізіології, патології та клініки слизових оболонок» (1931) та ціла серія дисертаційних робіт та великих наукових досліджень самого М.О. Ясиновського та його учнів.

Запропонований М.О. Ясиновським метод послідовних промивань слизових оболонок, що характеризує життєздатність і активність поліморфноядерних лейкоцитів, відображав захисний стан організму та його реактивність і був використаний більш ніж у 400 опублікованих працях і 50 дисертаціях, які були виконані в галузях внутрішніх хвороб, ревматології, стоматології, оториноларингології, офтальмології, урології та курортології. Крім того, його використовували у дослідженнях фізіологів, патофізіологів, фармакологів, рентгенологів, гігієністів...

Нестандартним, новим та оригінальним у підході робіт Михайла Олександровича та його учнів була оцінка адаптивних сил організму за умов розвитку хвороби та динаміки їх відновлення, у міру використання різних методів

лікування. Як писав В.В. Воронін у 1934 році, оцінюючи наукову працю М.О. Ясиновського, «...праця була вмілою та ефективною. Спірне питання про походження слинних тілець вирішено остаточно і до очевидності переконливо. Створений Ясиновським простий та надійний спосіб для відкриття початкових стадій патологічних змін, дозволив знайти нові факти та перевірити деякі попередні у галузі фізіології, патології та клініки слизових оболонок».

Яскравим підтвердженням змін реактивності, що оцінюються за здатністю лейкоцитів емігрувати, була виконана Артемом Єпіфановичем Золотарьовим кандидатська дисертація: «Еміграція лейкоцитів у хворих із захворюваннями кровотворного апарату та її зміни при переливанні крові та її компонентів» (1967 р.), на захисті якої Інна Павлівні Гуркалова була офіційним опонентом. У роботі було показано, що еміграція лейкоцитів у слизову оболонку порожнини рота повністю відображає динаміку загального стану організму, а при гострому мієлоїдному лейкозі вона відсутня, тоді як при хронічному перебігу лейкемії – знижена.

Виявилось, що така реакція лейкоцитів є дуже чутливим показником зміни загального стану організму, завдяки якому можна робити прогнози. Так, при сприятливому перебігу захворювання, еміграція лейкоцитів залишається одному рівні, а при загостренні захворювання – супроводжується різким спадом, до повного зникнення. З іншого боку, ця реакція досить чітко спостерігалася і при гемотрансфузії. Переливання крові, еритроцитарної суспензії та маси, спричиняло виражену дію, що посилює еміграцію лейкоцитів, тоді як плазма не впливає на еміграцію лейкоцитів. Цікаво, що при агранулоцитозі, коли з периферичної крові зникають нейтрофіли, переливання лейкоцитарної маси не сприяє появі еміграції лейкоцитів, що

свідчить про те, що еміграція відбувається лише за рахунок власних життєздатних лейкоцитів. Тому при вливанні цієї ж суспензії при лейкопенії, тромбоцитопенії, при яких еміграція присутня, спостерігався стимулюючий ефект. Таким чином, було доведено, що еміграція лейкоцитів та їх здатність до фагоцитозу, «пожиранню» чужорідних агентів, включаючи мікроорганізми, є одним із найважливіших показників реактивності організму, його здатності реагувати та захищатися.

У 1932 році була запропонована проба Бухштаба-Ясиновського, що показує стан хворого на ревматизм. Суть реакції полягає у появі *гемоклазічного кризу* – зниження загальної кількості лейкоцитів у периферичній крові після охолодження ліктьового суглоба хлоретиллом. Проба ще раз підтвердила, що саме лейкоцити як один з найважливіших показників реактивності швидко реагують на вплив факторів зовнішнього середовища.

Талант вченого, лікаря-клініциста М.О. Ясиновського дозволив йому розпізнати і одним з перших описати своєрідні, важко діагностовані клінічні форми ревматизму, тифоподібні, що протікають за типом сепсису, абдомінальні, стравохідні тощо. Більш того, він писав праці з патології крові. Він описав рідкісну форму лейкозу — хлорому. Вивчав зміни крові при остеомієлітах, з публікацією матеріалу у великій медичній енциклопедії, що включає ряд розділів – «Лейкоцити», «Лейкоцитарна формула», «Лейкоцитоз», «Лейкопенія», «Поліцитемія».

Водночас метод послідовних промивань дозволив дослідити протизапальну активність багатьох ліків, що використовуються у різних дозуваннях та способах впливу. Багато послідовників Михайла Олександровича Ясиновського вивчали дії нейротропних, антимікробних, в'язучих, гормональних і протирев-

матичних препаратів, що використовуються в терапії хворих на атеросклероз, ураження печінки та жовчних шляхів тощо. Це давало можливість відпрацювати раціональний підхід до вибору тактики лікування з урахуванням реакції хворого та особливостей перебігу патологічного процесу. Завдяки такому підходу, клініка, яку очолював М.О. Ясиновський, протягом багатьох років була базою фармакологічного комітету Міністерства Охорони Здоров'я СРСР з випробування нових фармакотерапевтичних засобів.

Метод М.О. Ясиновського отримав широке застосування і для оцінки кількісних відмінностей у реакції організму на фізіо- та бальнеотерапевтичні процедури у хворих з ревмоартритом та допоміг розробити та впровадити найбільш ефективну патогенетичну терапію та профілактику ревматизму. Заслуга М.О. Ясиновського як вченого, клініциста-теоретика полягає в тому, що він завжди глибоко вивчав сутність патогенетичних механізмів розвитку хвороби та використовував ці знання не лише для успішного лікування, але й для профілактики можливих ускладнень та повторного рецидивування процесу. Це можливо лише за рахунок підвищення реактивності організму, його фізіологічної системи сполучної тканини (ФССТ), що забезпечує специфічний та неспецифічний захист.

Ідеї про захисні сили організму та провідна роль сполучної тканини в розвитку патологічних процесів в організмі людини панували тоді на кафедрі патофізіології Новоросійського (Одеського) медичного інституту у ті далекі двадцять роки ХХ століття, коли М.О. Ясиновський осягав ази мудрості науки у професора В.В. Вороніна. До речі, до нього на цій же кафедрі молодий О.О. Богомолець також перейнявся цими ідеями і, будучи згодом академіком і всесвітньо відомим ученим, зробив

гідний внесок у концепцію ролі сполучної тканини в реактивності, і запропонував антиретиккулярну цитотоксичну сироватку для її стимуляції. Тоді, в 1929 році, О.О. Богомолець писав: «*функціональна єдність активних клітинних елементів ФССТ, поширених по всьому організму – виняткова, за амплітудою їх фізіологічної акомодатії, разом з суворою гістологічною і фізіологічною детермінованістю їх реакцій на різноманітність подразника підтверджується при вивченні різних форм запалення, регенерації (нагноєння ран), резорбції некротичних вогнищ, руйнування еритроцитів*» [1]. Тим часом, враховуючи особливий характер ураження суглобів при ревматизмі, «летючість», повну ліквідацію суглобових змін після лікування, залишкову поліартралгію при зміні погоди, а також, схильність до повторного рецидивування процесу, це вимагало постійного контролю, стимуляції та підтримки реактивності організму, що є дуже актуальним і сьогодні.

За допомогою методу послідовних промивань Михайло Олександрович Ясиновський приділяв велику увагу вивченню курортних факторів, дав наукове обґрунтування діатермії, лиманотерапії та іншим факторам, досліджував десенсибілізуючу дію лікувальної грязі. У 1959 році в Одеському науково-дослідному інституті курортології ним було створено відділ ревматології, де почали проводити спеціальні дослідження щодо профілактичного застосування курортних факторів при ревматизмі. Комбінований метод з використанням грязьових аплікацій у чергуванні з вуглекислими ваннами, дозволив застосовувати їх у серцево-судинних хворих на ревматичний генез. Отримані дані використовуються і сьогодні для профілактики патології та стимуляції реактивності організму.

Так все ж таки, чому сполучна тканина визначає реактивність? Тому що вона має універсальність, оскільки утво-

рює строму внутрішніх органів, основу шкіри, серозної та синовіальної оболонки, зв'язки, сухожилля, апоневрози, оболонки м'язів та нервів, ендотелій судин. Отже, елементи сполучної тканини приймають участь в утворенні зовнішніх та внутрішніх (гістогематичних) бар'єрів. Разом із цим сполучній тканини, її клітинам та міжклітинним компонентам властива гетерогенність. Три типи її клітин - фібробласти, гістіоцити (тканинні базофіли), гладкі клітини - здатні до розмноження та диференціювання, завдяки цьому одночасно в органі можуть бути клітини різного ступеня зрілості та функціональної активності (наприклад, у кістковому мозку, моноцитарний ряд - стовбурові, монобласти, моноцити). Ця особливість сполучної тканини визначає універсальність її функцій - пластичної, захисної, трофічної, опорної та морфогенетичної.

Крім того, загальні властивості, характерні для сполучнотканинних клітин (секреція колагену, еластину, ретикуліну та багатьох глікопротеїнів, мукополісахаридів) визначають робочу архітектоніку органу, є спеціалізованими та трофічним апаратом. Так, з робіт Н. Нуден і співавторів, у ЦНС клітини глії забезпечують нервову клітину метаболічно важливими хімічними сполуками, які необхідні синтезу білків нейронів (наприклад, РНК) [5]. Деякі клітини сполучної тканини відносяться до своєрідних «біолабораторій», які синтезують біологічно активні речовини, як, наприклад, гладкі клітини і, таким чином, забезпечують протизапальний ефект.

Глибоке знання і розуміння патофізіологічних порушень в патології дозволили М.О. Ясиновському раніше за інших проникнути в початкові стадії патологічних змін. Він одним з перших почав вивчати стан легеневого апарату у хворих ревматизмом, а також ерозивно-виразкові і запальні процеси в шлунку і кишечнику, включаючи пряму кишку.

Його метод допоміг розпізнати і дати клінічну оцінку пошкоджень товстої кишки при уремії, аліментарній дистрофії, глистяних і паразитарних інвазіях. Результати дослідження лягли в основу класифікації симптоматичних шлунково-кишкових виразок, запропонованої М.О. Ясиновським і Н.О. Остапчуком на Всесоюзному з'їзді гастроентерологів (1973 р.). Разом з представниками інших терапевтичних клінік, І.Р. Лернером та І.М. Ганджою, М.О. Ясиновський написав монографію «Пошкодження легенів при ревматизмі і деяких алергічних захворюваннях» (1969 р.).

А в 1972 році за ініціативою Михайла Олександровича Ясиновського І.П. Гуркалова опанувала найдостовірніші методи функціонального дослідження легенів в Центральному інституті удосконалення лікарів. Наслідком цього було дослідження під його керівництвом співробітниками кафедри патологічної фізіології Одеського медичного інститут ім. М.І. Пирогова стан легеневого апарату в 600 хворих з інфекційним неспецифічним ревматоїдним артритом, що висвітлено в збірці «Ревматизм та інші колагенові хвороби» (1972 р.). У той же час з'ясувалося, що зміни в легенях і плеврі у хворих, які страждають на артрит, розвивалися, як правило, поступово, без чіткого початку клінічного процесу і часто виявлялися знахідкою при рентгенологічному обстеженні. Різні прояви з боку легких були відзначені у 31%. Найчастіше це були прояви емфіземи, емфіземи легенів зі спайками або пневмосклерозом. У деяких пацієнтів розвиток типового ексудативного плевриту або бронхопневмонії супроводжувався загостренням поліартриту. Отримані дані призвели до висновку і підтвердили, що за умов ревматоїдного артрити навіть у молодих людей (84% обстежених пацієнтів віком від 21 до 60 років, 16% - понад 60 років) є зміни в сполучній тканині легень та всієї дихаль-

ної системи, що слід враховувати при ранньому виявленні та своєчасному лікуванні.

Наша спільна робота з клінікою Михайла Олександровича Ясиновського нагадувала стиль його роботи у лабораторії професора В.В. Вороніна. Повна віддача та об'єктивність отриманих даних. Велику роль його роботах грало осмислення механізму застосовуваних лікарської та фізіотерапевтичної терапії та пошук нових ефективних методів лікування. В результаті порівняльних досліджень, проведених М.О. Ясиновським та його співробітниками, було встановлено, що найбільш виражений нормалізуючий вплив на клініко-імунологічні показники має протиревматична терапія у поєднанні з антибіотиками, потім кортикостероїди в комбінації з нестероїдними препаратами, ацетилсаліцилова кислота, і, нарешті, піразолонові похідні, які в поєднанні з кортикостероїдами найбільшою мірою і в найкоротші терміни нормалізують сполучну тканину.

Разом з тим, основні аспекти розробки проблем лікарської терапії ревматизму, уражень суглобів та інших ускладнень стали предметом повідомлень на європейських та всесвітніх ревматологічних конгресах (Стамбул, Стокгольм, Берн, Бухарест, Лісабон, Брайтон тощо) та на міжнародному конгресі з гастроентерології в Празі. Ці питання узагальнені в монографії М.О. Ясиновського та співробітників «Противоревматичні засоби» (Київ, 1972) у розділі «Ревматизм» та у збірнику «Посібник з внутрішніх хвороб». У монографії «Саліцилати», започаткованій М.О. Ясиновським та закінченій вже його учнями, значне місце також відведено питанням застосування цих препаратів у ревматології.

Михайло Олександрович Ясиновський мав високу чуйність, рідкісну доброзичливість, неформальний підхід до хворого. Він був не лише вчений лікар, а й чудовим педагогом та лекто-

ром. Його лекції для студентів та лікарів завжди супроводжувалися демонстрацією хворих. Він говорив студентам і лікарям-початківцям: *«Пам'ятайте, що перед вами жива людина - не матеріал для досліджень, а ранима особистість, з тонкою складною психологією, яка прагне висновку лікаря з душевним трепетом»*.

У період епідемії висипного тифу в Одесі на початку 20-х років ХХ століття в лікарнях не вистачало санітарів. Тоді М.О. Ясиновський сам переносив хворих, ризикуючи заразитися, і він заразився. Було навіть зафіксовано клінічну смерть. Але, на щастя, його організм витримав це випробування. І в той період загинули багато медичних працівників, і на згадку про них Ясиновський написав вірш «Загиблим товаришам» (1922 р.), який закінчувався наступним абзацом:

*«..неумолим закон момента
Не стало многих лучших сил
И все длиннее вьется лента
Недавно выкопанных могил»*.

Свій поетичний дар він широко використовував і перед абітурієнтами, і перед студентами Медичного університету ім. М.І. Пирогова, що закінчували навчання. Це була талановита людина, яка любила музику, поезію, літературу, історію, грецьку та римську культуру. Він листувався з відомим академіком-офтальмологом В.П. Філатовим, який теж любив поезію, живопис та мистецтво.

Сьогодні вивчення особистості та наукової спадщини академіка Михайла Олександровича Ясиновського має велике значення, оскільки менталітет періоду ринкових відносин, що змінився, відсунув на другий план моральні та людські якості лікаря і навіть професора, а наукова технологічна база, заснована на досягненнях фундаментальних наук, що забезпечують прогрес розвитку медицини, виявилася дуже слабкою. На

жаль, властиві лікарському стану висока культура, інтелігентність та морально-етичні стандарти останніми роками дуже постраждали і в окремих випадках повністю зникли або знаходяться на порозі зникнення, і тому вкрай необхідно приділяти більше уваги як попередникам, так і сучасникам, які прославили теоретичну та практичну медицину своїм розумом, працею, напруженою роботою та людяністю.

У цьому сенсі дуже цікаві написані ще 1999 році сином видатного вченого Олександром Михайловичем Ясиновським «штрихи до портрета батька». Олександр Михайлович Ясиновський не пішов стопами діда та батька по медичній лінії. У 1959 році він закінчив Одеський політехнічний інститут, потім аспірантуру в Одеському інституті інженерів морського флоту (1962-1965 р.р.), де викладав понад 40 років, а з 1994 року працював у Національній інженерній академії України. Є професором, член-кореспондентом НАУ. Він пише, що *«щастя стикатися і працювати з чудовими вчителями, помножене на обдарованість та працелюбність, дозволили батькові досягти професорської майстерності»*. Цей професіоналізм допоміг М.О. Ясиновському під час Другої світової війни у складній, напруженій обстановці, що склалася на Чорноморському театрі воєнних дій, включитися в роботу медичної служби, швидко освоїтися зі специфікою флотських медиків і успішно здійснювати роботу флагманського терапевта.

Слід зазначити, що не лише статті, а й книги, присвячені пам'яті М.О. Ясиновського, видавалися і продовжують видаватися в наш час. В них відтворюються спогади про Одесу періоду визволення та відновлення під час та після Другої світової війни, коли М.О. Ясиновський був флагманським терапевтом Чорноморського Флоту, полковником медичної служби, заслуженим діячем

науки УРСР, академіком. Як справжній одесит у третьому поколінні, з величезною радістю та болем він вдивлявся в *«...хоч зруйноване і поранене, але таке близьке і знайоме»* рідне місто, побачене ним через 2,5 роки після початку цієї страшної війни.

І тут же, виконуючи всі свої обов'язки, пов'язані з військовою службою, Михайло Олександрович вважав своїм обов'язком якнайшвидше відновити діяльність Одеського наукового товариства лікарів-терапевтів. І разом із професором В.К. Стефанським було складено план. Робота розпочалася у червні, а у квітні 1945 року відбулася урочиста конференція, присвячена річниці визволення Одеси. Тематика доповідей була актуальною на той час – питання інфекційної жовтяниці, дизентерії, застосування сульфаніламідних препаратів та ін.

Цікаві відомості про одеську династію Ясиновських представлені у статті сина та дружини сина Ясиновських, в нарисі «Сім'я Ясиновських», на честь 115-річчя від дня його народження. Члени родини Ясиновських не є медиками, за винятком правнучки Вікторії Ясиновської, яка у 2022 році закінчила Одеський національний медичний університет. Чудова молода дівчина, працює, широко освічена, обрала медицину. Побажаємо їй майбутніх успіхів на важкій та відповідальній ниві медичної науки та практики. Разом з тим, сім'я Ясиновських трепетно ставиться до пам'яті Михайла Олександровича, приймає активну участь у збиранні інформації від тих, хто особисто знав та працював із ним.

Велика заслуга у збереженні пам'яті про Ясиновського належить доценту О.Я. Тягай, яка протягом багатьох років активно збирає інформацію не лише про його науково-дослідну, педагогічну, громадську діяльність, але будучи поетом, а не лише лікарем, доцентом ка-

федри пропедевтик внутрішніх хвороб, сама створювала чудові сторінки про поетичний дар М.О. Ясиновського, що знайшло відображення у збірнику «Обрії пам'яті» (Одеса, 2015 р.).

На честь 115-річчя від дня народження академіка М.О. Ясиновського у 2014 році перевидається книга його найближчих, багаторічних співробітників, видана у 1977 році «М.О. Ясиновський. Життєвий шлях». В ній докладно висвітлюється заслуга М.О. Ясиновського у розвитку вчення про ревматизм, розробка оригінального вітчизняного методу профілактики рецидивів ревматизму, що лягло в основу загальнодержавної системи охорони здоров'я. Велику роль у збереженні пам'яті та подальшого розвитку вчення про ревматизм та іншу патологію сполучної тканини відіграла завідувачка кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб та терапії, Заслужений діяч науки та техніки України, професор Олена Олександрівна Якименко, яка у 1998 році створила та очолила Одеський міський кардіоревматологічний центр.

За задумом провідного патофізіолога України, президента Українського наукового Товариства патофізіологів, Заслуженого діяча науки і техніки України, професора А.І. Гоженка на базі кафедр пропедевтики внутрішніх хвороб та загальної та клінічної патофізіології Одеського національного медичного університету проводилась робота з вивчення полісиндромної патології сполучної тканини, дифузних захворювань сполучної тканини, хронічних ревматичних захворювань серця, плече-лопаткового періартриту, артритів різного генезу тощо. Результатом плідної співпраці співробітників нашої кафедри з клініцистами стала монографія «Патофизиологические и клинические аспекты патологии соединительной ткани. Стандарты диагностики, лечения и профилактики» [2]. В ній наведено дані про роль спо-

лучної тканини в адаптації та дезадаптації до факторів зовнішнього середовища, що призводять до поліорганної та полісистемної патології, зниження якості життя та інвалідності в працездатному віці з сучасної точки зору. У практичному аспекті монографія викладає питання етіології, сучасної класифікації, клінічних проявів, діагностики, принципів лікування, завдяки чому вона була схвалена та використана лікарями не лише ревматологами, але й сімейними лікарями, терапевтами, ортопедами, травматологами тощо.

Сьогодні патологія сполучної тканини, яку відносять до групи ревматологічних захворювань запального та дегенеративно-дистрофічного характеру, має широке поширення через різні причини. Вона може відбуватися на будь-якому рівні (суглоби при ревматизмі, шкіра при системному червоному вовчаку, розростання кісток при акромегалії, карликовість і слизовий набряк при гіпофункції щитовидної залози та ін.). Зараз збільшилася кількість пацієнтів з дисплазією сполучної тканини уродженого або набутого характеру. Цим проблемам присвячено низку наукових праць, виконаних на базі багатопрофільного кардіоревматологічного відділення ОНМедУ, в осіб молодого віку (з 16 до 25 років), які проходили стаціонарне обстеження за направленням райвійськкоматів. В роботі «Роль імунної реактивності, білків теплового шоку, гормонів у патогенезі системного червоного вовчака» обговорюються механізми формування системного червоного вовчака за умов гіпореактивного стану сполучної тканини та залучення до вказаних механізмів стрес-травми, пов'язаної з повторною інфекцією, переохолодженням та ін. [4]. Показано особливості механізмів імунної відповіді з участю імунoglobulinів, Т-лімфоцитів, клітин головного комплексу гістосовмістності 1 та 2 класу, зокрема, роль білків теплового

шоку (HSPs) та естрогенів (у вагітних жінок). Обґрунтовано, що все вищезазначене, є головним у ланцюзі механізмів порушень й може провокувати патологію сполучної тканини, насамперед системного червоного вовчаку. Автори підкреслюють, що підходи до лікування повинні бути варіабельні та індивідуальні, найбільш прийнятним є синдромальний підхід з корекцією синдрому швидкої втоми, вегетативних порушень, аритмічного, неврологічного, судинного та ін. Проведений аналітичний синтез в майбутньому допоможе лікарям-клініцистам у пошуках та розробках методологічних підходів щодо таргетної терапії системного червоного вовчаку.

Великою подією в Одесі, незважаючи на пандемію коронавірусної інфекції, був Конгрес патофізіологів України, присвячений 120-річчю Одеської патофізіологічної школи (6-8 жовтня 2021 р.). До програми конгресу було включено доповідь І.П. Гуркалової «Наукові школи» [3], в якому вона ще раз наголосила на визначній ролі таких глибоких та яскравих представників медичної науки, як професорів В.В. Підви́соцького, В.В. Вороні́на, О.О. Богомольця та М.О. Ясиновського, які творили у лихоліття політичної нестабільності країни, голоду, холоду, відсутності зв'язку із зарубіжною наукою. Самовіддано працюючи в таких умовах, вони формували нових вчених, захоплених їх ідеями та стилем роботи.

Саме професор М.О. Ясиновський був одним із таких яскравих представників школи професора В.В. Вороні́на. Михайло Олександрович згодом писав: *«До лабораторії В.В. Вороні́на я прийшов у важкі для Одеси роки розрухи, голоду, пандемії висипного тифу. Хоча не було опалення, газу і світла, робота в лабораторії не припинялася на жоден день. Цей час був для мене першим випробуванням стійкості та завзятості у роботі, без яких не можна було й мрія-*

ти працювати з Володимиром Васильовичем».

Таким чином, частково представлені дані робіт кафедр загальної та клінічної патофізіології та пропедевтики внутрішніх хвороб та ревматологічного відділення Одеського національного медичного університету в даний час показують, наскільки розширилося коло уражень організму та його захисних ресурсів у період серйозних впливів – кліматичних, екологічних, стресових. Проте, простий та надійний метод для відкриття початкових стадій патологічних змін академіка М.О. Ясиновського одночасно дав спосіб прогностичної оцінки клінічного перебігу з урахуванням патогенетичних механізмів захворювання та можливість адекватно оцінити застосовуваний курс терапії. Але найголовніша його перевага як лікаря-клініциста полягає в тому, що він думав над кожним окремим випадком захворювання, аналізував патогенетичні механізми, системність ураження і завжди знаходив ключ до ефективного лікування. Цей стиль клінічного мислення наслідували і його найближчі учні. І коли вже не стало Михайла Олександровича, при розборі складних, нестандартних випадків захворювання доценти Г.Ф. Сенаторова та Л.Л. Лузін, незалежно один від одного, пропонували один і той самий курс лікування, розмірковуючи однаково, і завжди мали рацію, бо «школа М.О. Ясиновського» навчила їх цьому мистецтву.

За видатні заслуги у науці та клінічній медицині М.О. Ясиновський був визнаний Заслуженим діячем науки УРСР у 1951 році. У 1961 році він стає член-кореспондентом АМН СРСР, а в 1963 року – академіком АМН СРСР. В нашій пам'яті та в щоденній праці величезна вдячність видатному вченому, земляку за його багатогранну спадщину, оцінити яку допомагає час.

Література

1. Богомолець О.О. Вибрані праці / О.О. Богомолець. – Київ : Наукова Думка, 1969. – 302 с.
2. Гоженко А.И. Патологические и клинические аспекты патологии соединительной ткани. Стандарты диагностики, лечения и профилактики / А.И. Гоженко, Е.А. Якименко, И.В. Савицкий, И.П. Гуркалова, Л.В. Закатова. - Одеса : Лерадрук, 2015. - 147 с.
3. Кузьменко І.А. Наукові школи / І.А. Кузьменко, І.П. Гуркалова, А.І. Гоженко // Патологічна фізіологія – охороні здоров'я України. – Тези доп. VIII Національного конгресу патофізіологів України з міжн. участю, присв. 120-річчю Одеської патофізіологічної школи. - Одеса: УкрНДІ медицини транспорту 2020. – Т. 1. - С. 122-124 (3)
4. Якименко О.О. Роль імунної реактивності, білків теплового шоку, гормонів у патогенезі системного червоного вовчака / О.О. Якименко, Л.В. Закатова, І.П. Гуркалова, І.А. Кузьменко, Н.М. Антіпова, В.В. Тбілелі, Н.С. Тихончук, В.В. Василець // Актуальні питання транспортної медицини. – 2019. - №3(57). – С. 36-42.
5. Hertz L. Signaling and gene expression in the neuron-glia unit during brain function and dysfunction: Holger Hyđin in memoriam / L. Hertz, E. Hansson, L. Rцnnbdck // Neurochem Int. – 2001. – Vol. 39, N3. – P. 227-252. doi: 10.1016/s0197-0186(01)00017-1.

References

1. Bogomolets O.O. Vybrani pratsi. Kyiv : Naukova Dumka, 1969: 302 [In Ukrainian].
2. Gozhenko A.I., Yakymenko E.A., Savitsky I.V., Gurkalova I.P., Zakatova L.V. Patofiziologicheskiye i klinicheskiye aspekty patologii soyedinitel'noy tkani. Standarty diagnostiki, lecheniya i profilaktiki. Odesa : Leradruk, 2015: 147 [In Russian].
3. Kuzmenko I.A., Gurkalova I.P., Gozhenko A.I. Naukovi shkoly. Patolohichna fiziolohiya – okhoroni zdoroveya Ukrainy. Tezy dop. VIII Natsionalnoho konhresu patofiziolohiv Ukrainy z mizhn. uchastyu, prysv. 120-richchyu OdesNokoyi patofiziolohichnoyi shkoly. Odesa: UkrNDI medytsyny transportu, 2020; 1: 122-124 [In Ukrainian].
4. Yakymenko O.O., Zakatova L.V., Gurkalova I.P., Kuzmenko I.A., Antipova N.M., Tbileli V.V., Tikhonchuk N.S., Vasylets V.V. RolN immunoyi reaktyvnosti, bilkiv teplovoho shoku, hormoniv u patohenezi systemnoho chervonoho vovchaka. AktualNni pytannya transportnoyi medytsyny. 2019; 3(57): 36-42 [In Ukrainian].
5. Hertz L, Hansson E, Rцnnbdck L. Signaling and gene expression in the neuron-glia unit during brain function and dysfunction: Holger Hyđin in memoriam. Neurochem Int. 2001; 39(3): 227-252. doi: 10.1016/s0197-0186(01)00017-1.

*Вперше надійшла до редакції 05.01.2023 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування*

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

1. К публикации принимаются научные статьи на русском, украинском и английском языках в соответствии с тематикой журнала.
2. Необходимым условием для публикации статьи является соответствие её требованиям и положениям Этической декларации, принятой издательством *Elsevier* (с Этической декларацией можно ознакомиться на сайте журнала <http://aptm.org.ua>).
3. Оформление статьи: код УДК, название, фамилия и инициалы авторов (инициалы располагаются после фамилии), организация, в которой была выполнена работа (необходимо указать адрес электронной почты или адрес для переписки), ключевые слова (на 3 языках). Реферат на английском, русском и украинском языках со структурой, соответствующей статье, после текста статьи в объёме, достаточном для понимания ключевых положений статьи (2000 символов) — **обязательно!**
4. Структура статьи: введение; объекты, контингенты, методы исследования; результаты и их обсуждение; выводы; список цитируемой литературы (в порядке упоминания). Заголовки структурных частей выносятся на отдельную строку, к левому краю, полужирным шрифтом.
5. Список цитируемой литературы должен быть оформлен в соответствии с требованиями ДСТУ 8302:2015 "БІБЛІОГРАФІЧНЕ ПОСИЛАННЯ. Загальні положення та правила складання", все сокращения должны отвечать требованиям ДСТУ 3582:2013 "Бібліографічний опис. Скорочення слів і словосполучень українською мовою. Загальні вимоги та правила". Кроме того, следует также прилагать список литературы, набранный латинским алфавитом на английском языке с подзаголовком "References".
При этом после ссылок на статьи на русском или украинском языке следует указывать "(in Russian)" либо "(in Ukrainian)". Пример оформления ссылок в этом случае:
Author AA, Author B.V., Author C.C. 2013, "Title of article", Title of Journal, Vol. 10, No 2, pp. 49-53.
Подробную инструкцию по оформлению списка литературы на латинице можно прочесть на сайте нашего журнала aptm.org.ua.
6. Все статьи подлежат обязательному слепому рецензированию профильными специалистами.
7. Рукописи принимаются на рассмотрение редколлегии в электронном виде в формате документов Microsoft Word (*.doc, *.rtf) (на носителях либо по электронной почте — journal.aptm@gmail.com). Рисунки, фотографии, схемы, графики могут быть встроены в текст статьи либо прилагаться в виде отдельных файлов растровой или векторной графики. Убедительная просьба не формировать рисунки из отдельных фреймов и текстовых блоков. Графические объекты в растровом формате должны иметь разрешение, достаточное для передачи всех значимых деталей изображения. Иллюстрации должны иметь сквозную нумерацию и подписи. Таблицы и диаграммы желательно сохранять в формате Microsoft Excel.
8. Правила оформления текста общекультурного характера:
 - После знака препинания (но ни в коем случае не перед) ставится пробел. Это касается точки, запятой, двоеточия, многоточия, точки с запятой, вопросительного и восклицательного знака. Исключение — десятичная запятая в числе; она не отделяется пробелом.
 - Пробел ставится слева от открывающих кавычек и скобок и справа от закрывающих, но никак не наоборот.
 - Целая часть в десятичных дробях отделяется от дробной запятой, а не точкой.
 - Абзацный отступ (красная строка) выставляется средствами форматирования абзаца текстового редактора (например, в программе Microsoft Word «Формат >> Абзац >> Первая строка» либо путём перемещения бегунка на верхней линейке). Не допускается выставлять абзацный отступ пробелами или при помощи знака табуляции.
 - Форматирование текста многократным повторением пробелов или табуляторов не допускается.
 - Следует различать дефис и тире. Тире длиннее дефиса и обрамляется с обеих сторон пробелами; дефис не имеет пробела ни справа, ни слева.
 - Знаки «±», «=», «<», «>» должны с двух сторон отделяться от текста пробелами.
 - Ссылки на литературные источники следует давать в квадратных скобках (не в круглых и не в косых).
 - Буквенные константы и переменные, латинские термины и названия организмов следует давать курсивом, например: $t = 2,3$ (но не $t=2.3$); «Исследования *in vitro* показали...»; «из аэробного компонента факультативной нормальной кишечной флоры наибольшее значение имеют *Escherichia coli* и *Enterococcus faecium*».
 - Наконец, необходимо соблюдать правила грамматики и пунктуации.
9. Данные в таблицах, тексте и иллюстрациях не должны дублировать друг друга (а тем более друг другу противоречить).
10. Редакция оставляет за собой право отклонить статью, если её содержание или оформление не соответствуют требованиям для авторов или тематике журнала.