

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ

ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

ДЕНИСЮК ЮРІЙ АНДРІЙОВИЧ

УДК 616.61-008.6:616-005.1-085.38

ДИСЕРТАЦІЯ
ОСОБЛИВОСТІ РОЗВИТКУ ДИСФУНКЦІЇ НИРОК ЗА УМОВ ГОСТРОЇ
КРОВОВТРАТИ ТА ЇЇ КОРЕКЦІЇ ЗАСОБАМИ ІНФУЗІЙНОЇ ТЕРАПІЇ

222 «Медицина»

22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії.

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело _____ Ю. А. Денисюк

Науковий керівник: **Гудима Арсен Арсенович**, доктор медичних наук, професор

Тернопіль – 2024

АНОТАЦІЯ

Денисюк Ю. А. Особливості розвитку дисфункції нирок за умов гострої крововтрати та її корекції засобами інфузійної терапії. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (22 «Охорона здоров'я»). – Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, 2024.

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, 2024.

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення актуального наукового завдання, яке полягає в порівняльній оцінці впливу гострої крововтрати в об'ємі 1 і 2 % від маси щура на метаболічний, функціональний та структурний стан нирки через 1, 3 та 7 діб постгеморагічного періоду та доведенні вищої ефективності комбінованої терапії розчином Рінгера лактату та 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату в корекції гострого пошкодження нирок порівняно з монотерапією збалансованим кристалоїдом

Експерименти проведено на 126 статевозрілих щурах-самцях лінії Вістар масою 160-180 г. Усіх щурів розподілили на п'ять груп: контрольну (6 інтактних щурів) та чотири дослідних (по 30 щурів). У контрольній групі щурів тільки вводили в тіопентало-натрієвий наркоз (40 мг·кг⁻¹). У дослідній групі 1 моделювали гостру крововтрату в об'ємі 1 % стосовно маси тіла. У дослідній групі 2 моделювали гостру крововтрату в обсязі 2 % від маси тіла щура. У дослідній групі 3 моделювали гостру крововтрату в об'ємі 2 % від маси тіла щура та проводили корекцію шляхом доведеного уведення розчину Рінгера лактату у співвідношенні 1:1 стосовно об'єму крововтрати. У дослідній групі 4 щурам, яким моделювали гостру крововтрату в об'ємі 2 % від маси, з метою корекції доведено вводили розчин Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом у дозі 100 мг/кг у загальному об'ємі 1:1.

Через 1, 3 і 7 діб постгеморагічного періоду в піддослідних щурів визначали функціональний стан нирок методом стимульованого діурезу. Сечу збирали протягом 2 год, визначали діурез, після чого в умовах тіопентало-натрієвого наркозу щурів виводили з експерименту методом тотального кровопускання із серця. Для дослідження використовували сироватку крові, сечу та нирки.

В екстракті гомогенату нирки визначали вміст продуктів ліпідної пероксидації: дієнові і трієнові кон'югати, реагенти до тіобарбітурової кислоти; показники антиоксидантного захисту: супероксиддисмутазну та каталазну активність, глутатіонпероксидазну та глутатіонредуктазну активність, вміст відновленого глутатіону. У сироватці крові визначали вміст креатиніну, іонів натрію та калію, у сечі – вміст креатиніну, білка, іонів натрію та калію. За допомогою стандартних формул розраховували основні показники функціонального стану нирок, які перераховували на 100 г маси тварини. Гістологічно визначали морфологічні зміни в нирках за умов гострої крововтрати різного ступеня та її корекції методами інфузійної терапії.

Встановлено, що під впливом гострої крововтрати різної тяжкості в нирці посилюється активність процесів ліпідної пероксидації, що через 1, 3 та 7 діб експерименту проявляється зростанням порівняно з контролем вмісту первинних і вторинних продуктів. Вміст у нирці дієнових і трієнових кон'югатів після гострої крововтрати в об'ємі 1 % від маси щура порівняно з контролем стає істотно більшим через 3 і 7 діб експерименту, реагентів до тіобарбітурової кислоти – у всі терміни експерименту. Гостра крововтрата в об'ємі 2 % від маси щура викликає збільшення величин досліджуваних показників починаючи з 1 доби експерименту, що стає статистично вірогідно більшим порівняно з результатом гострої крововтрати в об'ємі 1 % від маси щура.

Моделювання гострої крововтрати в об'ємі 1 % від маси щура через 1 добу експерименту порівняно з контролем викликає статистично вірогідне зниження супероксиддисмутазної активності нирки з наступною нормалізацією через 3 та 7 діб і поступове зменшення каталазної активності та величини антиоксидантно-

прооксидантного балансу нирки з 1 до 7 доби, які у всі терміни експерименту істотно менші, ніж у контролі. За умов гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси щура досліджувані показники у всі терміни експерименту суттєво менші, ніж у контролі та порівняно зі щурами, яким моделювали гостру крововтрату в об'ємі 1 % від маси щура.

Під впливом гострої крововтрати в об'ємі 1 % від маси щура відмічають порушення глутатіонової антиоксидантної системи нирок зі зниженням порівняно контролем через 1 добу експерименту вмісту відновленого глутатіону і глутатіонпероксидазної активності та наступною нормалізацією цих показників через 7 діб. Моделювання гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси щура в усі терміни експерименту викликає статистично значуще зниження вмісту в нирці досліджуваних показників. За цих умов вміст відновленого глутатіону та глутатіонпероксидазна активність у нирці суттєво менші, ніж у щурів з 1 % крововтратою через 7 діб експерименту, глутатіонредуктазна активність – у всі терміни експерименту.

Моделювання гострої крововтрати в об'ємі 1 % від маси щура через 1 і 3 доби експерименту порівняно з контролем викликає суттєве зниження діурезу, швидкості клубочкової фільтрації, збільшення вмісту креатиніну в сироватці крові та сечі, а також зниження кліренсу креатиніну. До 7 доби показники зростають і досягають рівня контролю. Моделювання гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси щура з 1 до 7 діб експерименту супроводжується поступовим порушенням величин досліджуваних показників, які у всі терміни експерименту статистично вірогідно відмінні порівняно з контролем та, починаючи з 3 доби, – порівняно зі щурами, яким моделювали гостру крововтрату в об'ємі 1 % від маси щура.

Після моделювання гострої крововтрати в об'ємі 1 % від маси щура порівняно з контролем через 3 доби експерименту мінімального рівня досягає вміст іонів натрію в сироватці крові, фільтрація натрію, проксимальний і дистальний транспорт натрію, а також кліренс безнатрієвої вроди, також відмічено максимальний вміст іонів натрію в сечі, його екскрецію та кліренс. До

7 доби експерименту більшість показників повертається до рівня контрольної групи. Після моделювання гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси щура порушення вмісту іонів натрію в сечі, екскреція та кліренс натрію, проксимальний та дистальний транспорт натрію, фільтрація натрію та кліренс безнатрієвої води суттєво більші порівняно з результатом гострої крововтрати в об'ємі 1 % від маси щура.

Гостра крововтрата в об'ємі 1 % від маси щура порівняно з контролем супроводжується суттєвим підвищенням вмісту іонів калію в сироватці крові та сечі, білка в сечі та їх екскреції. Аналогічне за зростанням, але більше за амплітудою, відмічають й після моделювання гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси щура. Показники в усі терміни експерименту статистично вірогідно більші, ніж у щурів з гострою крововтратою в об'ємі 1 % від маси щура.

Гостра крововтрата в об'ємі 1 % від маси щура з 1 до 3 діб експерименту супроводжується наростанням структурних змін нирки, на що вказує зниження кровонаповнення судин клубочків та базальних мембран, збільшення периваскулярного набряку строми та розвиток дистрофічних змін ендотелію судин та епітелію каналців, прояви яких до 7 доби експерименту частково стихають. За збільшення втрати крові до 2 % від маси щура додатково виникає периваскулярна лімфо-гістіоцитарна інфільтрація, фібриноїдний набряк базальних мембран вивідних каналців. На цьому тлі до 7 доби наростають дистрофічно-некротичні зміни епітелію вивідних каналців, судин клубочків, ендотеліоцитів артеріол та епітелію капсули.

Застосування розчину Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом у щурів з гострою крововтратою в об'ємі 2 % від маси щура, порівняно зі щурами без корекції, через 3-7 діб експерименту сприяє зниженню активності процесів ліпідної пероксидації, посиленню ензимної та глутатіонової ланок антиоксидантного захисту, покращенню показників функціонального стану нирок та зменшенню дистрофічно-некротичних змін епітеліоцитів ниркових каналців. Ефективність комбінованого застосування суттєво більша, ніж після монотерапії розчином Рінгера лактату.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше показано, що під впливом гострої крововтрати різної тяжкості в нирці посилюється активність процесів ліпідної пероксидації, що через 1, 3 та 7 діб експерименту супроводжується зростанням порівняно з контролем вмісту первинних і вторинних продуктів. Гостра крововтрата в об'єм 2 % від маси щура викликає більше зростання величини досліджуваних показників починаючи з 1 доби експерименту.

Вперше встановлено, що моделювання гострої крововтрати порівняно з контролем викликає порушення ензимної та глутатіонової ланок антиоксидантного захисту нирок. За умов гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси щура з 1 до 7 діб експерименту в нирці поступово знижується супероксиддисмутазна і каталазна активність, вміст відновленого глутатіону, глутатіонпероксидазна та глутатіонредуктазна активність, тоді як на тлі гострої крововтрати в об'ємі 1 % від маси щура більшість показників антиоксидантного захисту до 7 доби експерименту повертаються до рівня контрольної групи.

Вперше з'ясовано, що моделювання гострої крововтрати порівняно з контролем зумовлює суттєве зниження діурезу, швидкості клубочкової фільтрації, збільшення вмісту креатиніну в сироватці крові та сечі, а також зниження кліренсу креатиніну. За умов гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси щура порушення досліджуваних показників поглиблюється до 7 доби експерименту і статистично вірогідно більші, ніж після моделювання гострої крововтрати в об'ємі 1 % від маси щура.

Вперше виявлено, що гостра крововтрата викликає порушення іонорегулювальної функції нирок, яке пропорційне до об'єму крововтрати і нарастає з 1 до 7 доби експерименту. За цих умов порівняно з контролем мінімального рівня досягає вміст іонів натрію в сироватці крові, фільтрація натрію, проксимальний і дистальний транспорт натрію, а також кліренс безнатрієвої води, максимального – вміст іонів натрію в сечі, їх екскреція та кліренс, а також підвищується вміст іонів калію в сироватці крові та сечі, білка в сечі та їх екскреція, які в усі терміни експерименту статистично вірогідно більші,

ніж у контролі та порівняно зі щурами з гострою крововтратою в об'ємі 1 % від маси.

Вперше доведено, що застосування розчину Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом у щурів з гострою крововтратою в об'ємі 2 % від маси, порівняно зі щурами без корекції, через 3-7 діб експерименту сприяє зниженню активності процесів ліпідної пероксидації, посиленню ензимної та глутатіонової ланок антиоксидантного захисту, покращенню показників функціонального стану нирок. Показано, що ефективність комбінованого застосування суттєво більша, ніж після монотерапії розчином Рінгера лактату.

Практичне значення одержаних результатів. Отримані результати вказують на те, що зі збільшенням тяжкості гострої крововтрати в ранній постгеморагічний період у нирці поглиблюються процеси ліпідної пероксидації, знижується активність ензимної та глутатіонової ланок антиоксидантного захисту, зменшується функціональна спроможність нирок, що є теоретичною основою для розуміння патогенезу ураження нирок, зумовленого гострою крововтратою і буде сприяти вдосконаленню методів діагностики функціонального стану нирок та комплексного лікування з урахуванням об'єму крововтрати.

Доведена за цих умов ефективність комбінованого застосування розчину Рінгера лактату та 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату є теоретичним підґрунтям для використання лікарських засобів з антиоксидантними та антигіпоксантиними властивостями для корекції метаболічних і функціональних порушень нирок в комплексній інтенсивній терапії гострої крововтрати, що слід враховувати у клініці.

Матеріали дисертаційної роботи впроваджено в наукову роботу і навчальний процес у центральній науково-дослідній лабораторії, на кафедрах патологічної фізіології та фармакології з клінічною фармакологією Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, на кафедрах патологічної фізіології Івано-

Франківського національного медичного університету та Буковинського державного медичного університету, в Державному закладі «Український науково-практичний центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф МОЗ України».

Ключові слова гостра крововтрата, нирки, оксидативний стрес, каталаза, супероксиддисмутаза, глутатіонова антиоксидантна система, функція нирок, структура нирок, розчин Рінгера лактату, 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат.

ABSTRACT

Denysiuk Y. A. Peculiarities of the development of renal dysfunction in case of acute blood loss and its correction with infusion therapy.

Thesis for the degree of Doctor of Philosophy in specialty 222 "Medicine" (22 "Health care.") – I. Ya. Horbachevsky Ternopil National Medical University of Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, 2024.

I. Ya. Horbachevsky Ternopil National Medical University of Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, 2024.

The thesis provides a theoretical generalization and a new solution to the actual scientific problem, which is to compare the effect of acute blood loss in the amount of 1 and 2 % of the rat's weight on metabolic, functional and structural state of the kidney after 1, 3 and 7 days of posthemorrhagic period and to prove the higher efficiency of combination therapy with Ringer's lactate and 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate in the correction of acute kidney injury compared to monotherapy with a balanced crystalloid.

The experiments were conducted on 126 sexually mature male Wistar rats with weight of 160-180 g. All rats were divided into five groups: control (6 intact rats) and four experimental groups (30 rats each). In the control group, the rats were only anesthetized with thiopental-sodium anesthesia (40 mg·kg⁻¹). In experimental group 1, acute blood loss was modeled in the amount of 1% of body weight. In experimental

group 2, acute blood loss was modeled in the amount of 2% of the rat's body weight. In experimental group 3, acute blood loss was modeled in a volume of 2 % of the rat's body weight and intravenous treatment with lactated Ringer's solution in a ratio of 1:1 in relation to the volume of blood loss was performed. In the experimental group 4, rats who underwent acute blood loss in a volume of 2 % of weight, Ringer's lactate solution in combination with 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate at a dose of 100 mg/kg in a total volume of 1:1 was administered as treatment.

After 1, 3, and 7 days of the posthemorrhagic period, the functional state of the kidneys was determined in experimental rats by the method of stimulated diuresis. Urine was collected during 2 hours, diuresis was determined, and then, under thiopental-sodium anesthesia, rats were withdrawn from the experiment by total bleeding from the heart. Blood serum, urine, and kidneys were used for the study.

In the kidney homogenate extract, the content of lipid peroxidation products was determined: diene and triene conjugates, thiobarbituric acid reagents; antioxidant defense indicators: superoxide dismutase and catalase activity, glutathione peroxidase and glutathione reductase activity, reduced glutathione content. Serum creatinine, sodium and potassium ions were measured, and urine creatinine, protein, sodium and potassium ions were measured. Using standard formulas, the main indicators of the functional state of the kidneys were calculated and converted to 100 g of animal weight. Morphological changes in the kidneys under conditions of acute blood loss of varying degrees and its correction by infusion therapy were determined histologically.

It has been identified that under the influence of acute blood loss of different severity, the activity of lipid peroxidation processes in the kidney increases, which is manifested by an increase in the content of primary and secondary products after 1, 3 and 7 days of the experiment compared to the control. The content of diene and triene conjugates in the kidney after acute blood loss in a volume of 1% of the rat's weight becomes significantly higher after 3 and 7 days of the experiment compared to the control, and the content of thiobarbituric acid reagents - at all time periods of the experiment. Acute blood loss in a volume of 2 % of the rat's weight causes an increase in the values of the studied parameters starting from day 1 of the experiment, which

becomes statistically and significantly higher compared to the result of acute blood loss in a volume of 1 % of the rat's weight.

Modeling of acute blood loss in a volume of 1 % of the rat's body weight after 1st day of the experiment compared to the control causes a statistically significant decrease in the superoxide dismutase activity of the kidney with subsequent normalization after 3 and 7 days and a gradual decrease in catalase activity and the value of the antioxidant-prooxidant balance of the kidney from 1 to 7 day, which at all periods of the experiment is significantly lower than in the control. Under conditions of acute blood loss in the amount of 2 % of the rat's body weight, the studied parameters at all times of the experiment are significantly lower than in the control group and compared to rats that were modeled with acute blood loss in the amount of 1 % of the rat's body weight.

Under the influence of acute blood loss in a volume of 1 % of the rat's body weight, a violation of the glutathione antioxidant system of the kidneys is noted with a decrease in the content of reduced glutathione and glutathione peroxidase activity after 1 day of the experiment compared to the control, followed by the normalization of these indicators after 7 days. Modeling of acute blood loss in the amount of 2 % of the rat's weight at all times of the experiment causes a statistically significant decrease in the content of the studied parameters in the kidney. Under these conditions, the content of reduced glutathione and glutathione peroxidase activity in the kidney is significantly lower than in rats with 1 % blood loss after 7 days of experiment, glutathione reductase activity - at all times of the experiment.

Modeling of acute blood loss in a volume of 1% of the rat's weight after 1 and 3 days of the experiment compared to the control causes a significant decrease in diuresis, glomerular filtration rate, an increase in creatinine in the blood serum and urine, and a decrease in creatinine clearance. By the 7th day, the indicators increase and reach the control level. Modeling of acute blood loss in a volume of 2 % of the rat's body weight from 1 to 7 days of the experiment is accompanied by a gradual violation of the values of the studied parameters, which at all times of the experiment are statistically significantly different compared to the control and, starting from day

3, compared to rats that were modeled with acute blood loss in a volume of 1 % of the rat's body weight.

After modeling acute blood loss in a volume of 1 % of the rat's weight compared to the control, after 3 days of the experiment, the minimum level of sodium ions in the blood serum, sodium filtration, proximal and distal sodium transport, and sodium-free clearance reaches the minimum level, and the maximum content of sodium ions in the urine, its excretion and clearance are also noted. By the 7th day of the experiment, most of the indicators returned to the level of the control group. After modeling acute blood loss in a volume of 2 % of the rat's body weight, the disorders of urinary sodium ion content, sodium excretion and clearance, proximal and distal sodium transport, sodium filtration and clearance of sodium-free water are significantly higher compared to the result of acute blood loss in a volume of 1 % of the rat's body weight.

Acute blood loss in a volume of 1 % of the rat's body weight compared to the control is accompanied by a significant increase in the content of potassium ions in the blood serum and urine, urinary protein and their excretion. A similar increase, but greater in amplitude, was observed after modeling acute blood loss in a volume of 2 % of the rat's weight. The indicators at all times of the experiment are statistically significantly higher than in rats with acute blood loss in a volume of 1 % of the rat's weight.

Acute blood loss in the amount of 1 % of the rat's body weight from 1 to 3 days of the experiment is accompanied by an increase in structural changes in the kidney, as indicated by a decrease in blood filling of glomerular vessels and basal membranes, an increase in perivascular stromal edema and the development of dystrophic changes in the vascular endothelium and tubular epithelium, the manifestations of which partially decrease by day 7 of the experiment. With an increase in blood loss to 2 % of the rat's weight, perivascular lymphohistiocytic infiltration and fibrinoid edema of the basal membranes of the excretory tubules additionally occur. Together with it, dystrophic and necrotic changes in the epithelium of the excretory tubules, glomerular vessels, arteriolar endothelial cells, and capsular epithelium increase by day 7.

The use of Ringer's lactate solution in combination with 2-ethyl-6-methyl-3-

hydroxypyridine succinate in rats with acute blood loss in a volume of 2 % of the rat's weight, compared to rats without correction, after 3-7 days of the experiment, helps to reduce the activity of lipid peroxidation processes, enhancement of enzymatic and glutathione links of antioxidant defense, improvement of kidney functional state and reduction of dystrophic and necrotic changes in renal tubular epithelial cells. The effectiveness of the combined use is significantly higher than after monotherapy with Ringer's lactate solution.

Scientific novelty of the results. It was shown for the first time that under the influence of acute blood loss of varying severity in the kidney, the activity of lipid peroxidation processes increases, which is accompanied by an increase in the content of primary and secondary products after 1, 3 and 7 days of the experiment compared to the control. Acute blood loss in the amount of 2 % of the rat's weight causes a greater increase in the value of the studied parameters starting from day 1 of the experiment.

For the first time, it was found that modeling of acute blood loss in comparison with the control causes impairment of the enzyme and glutathione links of the antioxidant defense of the kidneys. Under conditions of acute blood loss in the amount of 2 % of the rat's weight, from 1 to 7 days of the experiment, the superoxide dismutase and catalase activities and the content of reduced glutathione gradually decrease in the kidney, glutathione peroxidase and glutathione reductase activity, whereas against the background of acute blood loss in the amount of 1 % of the rat's weight, most of the antioxidant defense indicators return to the level of the control group by day 7 of the experiment.

For the first time, it was found that modeling of acute blood loss compared to the control causes a significant decrease in diuresis, glomerular filtration rate, increase in serum and urine creatinine levels, and decrease in creatinine clearance. Under conditions of acute blood loss in a volume of 2 % of the rat's body weight, the violation of the studied parameters deepens by day 7 of the experiment and is statistically significantly greater than after modeling acute blood loss in a volume of 1 % of the rat's body weight.

For the first time, it was found that acute blood loss causes a violation of the ion-

regulating function of the kidneys, which is proportional to the volume of blood loss and increases from day 1 to day 7 of the experiment. Under these conditions, compared to the control, the minimum level is reached by the content of sodium ions in the blood serum, sodium filtration, proximal and distal sodium transport, and clearance of sodium-free water, and the maximum level is reached by the content of sodium ions in the urine, The content of potassium ions in the blood serum and urine, urinary protein and their excretion increased, which at all times of the experiment were statistically significantly higher than in the control and compared to rats with acute blood loss in the volume of 1% by weight.

For the first time, it was proved that the use of Ringer's lactate solution in combination with 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate in rats with acute blood loss in a volume of 2 % by weight, compared to rats without correction, after 3-7 days of experiment, helps to reduce the activity of lipid peroxidation processes, enhance the enzyme and glutathione links of antioxidant defense, and improve the functional state of the kidneys. It was shown that the effectiveness of the combined use is significantly higher than after monotherapy with Ringer's lactate solution.

Practical significance of the results. The results obtained indicate that with increasing severity of acute blood loss in the early posthemorrhagic period, lipid peroxidation processes in the kidney deepen, the activity of the enzyme and glutathione links of antioxidant defense decreases, decreased functional capacity of the kidneys, which is the theoretical basis for understanding the pathogenesis of kidney damage caused by acute blood loss and will contribute to the improvement of methods of diagnosing functional kidney disease and complex treatment based on the volume of blood loss.

The efficacy of the combined use of Ringer's lactate and 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate, has proven under these conditions, is the theoretical basis for the use of drugs with antioxidant and antihypoxant properties to correct metabolic and functional disorders of the kidneys in the complex intensive care of acute blood loss, which should be taken into account in the clinic.

The materials of the dissertation have been implemented in the scientific work and educational process in the central research laboratory, at the departments of pathological physiology and pharmacology with clinical pharmacology of the Ternopil National Medical University named after I. Horbachevsky of the Ministry of Health of Ukraine, at the departments of pathological physiology of Ivano-Frankivsk National Medical University and Bukovinian State Medical University, in the State Institution "Ukrainian Scientific and Practical Center for Emergency Medical Care and Executioner Medicine".

Key words: acute blood loss, kidneys, oxidative stress, catalase, superoxide dismutase, glutathione antioxidant system, kidney function, kidney structure, Ringer's lactate solution, 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковано основні результати дисертації:

1. Денисюк ЮА, Гудима АА. Динаміка антиоксидантно-прооксидантного балансу нирки при гострій крововтраті різного ступеня та його корекція. Буковинський медичний вісник. 2023;27(3):87-92. DOI: 10.24061/2413-0737.27.3.107.2023.15

2. Денисюк ЮА, Гудима АА. Вплив гострої експериментальної крововтрати на діурез та фільтраційну здатність нирок за умов гострої крововтрати та ефективність корекції розчином Рінгера лактату в комбінації 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2023;23(3):110-114. DOI: 10.31718/2077-1096.23.3.110

3. Денисюк ЮА, Гудима АА. Особливості порушень проксимального і дистального транспорту натрію за умов гострої крововтрати та ефективність їх корекції розчином рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3- оксипіридину сукцинатом. Перспективи та інновації науки. 2024;1(35):894-908. DOI: 10.52058/2786-4952-2024-1(35)-894-908

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

4. Кошак ДО, Черватюк АМ, Денисюк ЮА, Трач НІ. Особливості антиоксидантно-прооксидантного балансу внутрішніх органів за умов гострої крововтрати. В: Матеріали XII Всеукраїнської науково-практичної конференції, присвяченої ювілейним датам засновників кафедри патофізіології ТДМІ 110-річчю проф. Бергера Е.Н. і 90-річчю проф. Маркової О.О., Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм; 2020 жовт. 29-30; Тернопіль. Тернопіль; 2020. с. 60-61.

5. Кошак ДО, Денисюк ЮА, Черватюк АМ, Трач НІ. Активність процесів ліпідної пероксидації у внутрішніх органах в динаміці моделювання гострої крововтрати в об'ємі 1 % від маси тіла. В: Матеріали LXIV підсумкової науково-практичної конференції Здобутки клінічної та експериментальної медицини; 2021 черв. 11; Тернопіль. Тернопіль; 2021. с. 155-156.

6. Денисюк Ю, Кошак Д, Трач Н, Черватюк А. Динаміка антиоксидантно-прооксидантного балансу у внутрішніх органах за умов моделювання гострої крововтрати різної тяжкості. В: Матеріали XXV міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених, 2021 квіт. 12-14; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2021. с. 278-279.

7. Денисюк Ю, Кошак Д, Трач Н, Черватюк А. Динаміка показників глутатінової антипероксидазної системи у внутрішніх органах за умов моделювання гострої крововтрати різної тяжкості. В: Матеріали XXVI міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених; 2022 квіт. 13-15; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2022. с. 158-159.

8. Денисюк ЮА, Кошак ДО, Трач НІ, Черватюк АМ. Динаміка показників цитолізу та ендогенної інтоксикації за умов моделювання гострої крововтрати різної тяжкості. В: Матеріали підсумкової LXV науково-практичної конференції Здобутки клінічної та експериментальної медицини; 2022 черв. 9; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2022. с. 92-93.

9. Денисюк ЮА, Кошак ДО, Трач НІ, Черватюк АМ. Динаміка ензимної

ланки антиоксидантного захисту внутрішніх органів після моделювання гострої крововтрати в об'ємі 1 % від маси тіла. В: Матеріали пленуму Українського наукового товариства патофізіологів Особливості науково-педагогічного процесу в період пандемії COVID-19; 2020 верес. 15-17; Тернопіль. Тернопіль; 2022. с. 31-32.

10. Денисюк ЮА, Гудима АА, Угляр ЮВ. Роль процесів ліпідної пероксидації та антиоксидантного захисту у проявах дисфункції нирок за умов гострої крововтрати різної тяжкості. В: Бюлетень матеріалів наукової конференції ХХІІ-і читання В. В. Підвисоцького; 2023 трав. 18-19; Одеса. Одеса: УкрНДІ медицини транспорту; 2023. с. 66-69.

11. Денисюк Ю. Вплив гострої крововтрати різної тяжкості на динаміку функціональних порушень і структурних змін у нирці та їх корекція. В: Матеріали ХХVІІ міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених «Майбутнє за наукою»; 2023 квіт. 10-12; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2023. с. 204-205.

ЗМІСТ

	Стор.
Перелік умовних скорочень	19
Вступ	20
Розділ 1 Гостре пошкодження нирок як наслідок геморагічного шоку та стратегії інфузійної терапії (огляд літератури)	28
1.1 Проблема геморагічного шоку та сучасні стратегії його корекції	28
1.2 Гостре пошкодження нирок як наслідок гіперперфузії нирок	30
1.3 Інфузійна терапія в корекції гострого пошкодження нирок	35
1.4 Антиоксиданти та антигіпоксанти в комплексній терапії гострого пошкодження нирок	43
Розділ 2 Матеріали і методи дослідження	53
2.1 Розподіл експериментальних груп	53
2.2 Проведені експериментальні дослідження	55
Розділ 3 Динаміка показників ліпідної пероксидації та антиоксидантного захисту нирок після моделювання гострої крововтрати в об'ємі 1 та 2 % від маси щура та ефективність їх корекції розчином рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом	59
3.1 Динаміка показників ліпідної пероксидації в нирці	59
3.2 Аналіз показників ензимної ланки антиоксидантного захисту нирки	68
3.3 Особливості показників глутатіонової антиоксидантної системи	77
Розділ 4 Динаміка показників функціонального стану та структурна організація нирок після моделювання гострої крововтрати в об'ємі 1 та 2 % від маси щура та ефективність корекції розчином рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом	89
4.1 Порушення діурезу та фільтраційної здатності нирок	89

4.2	Порушення транспорту іонів натрію	106
4.3	Порушення транспорту іонів калію	128
4.4	Динаміка вмісту і екскреції білка з сечею	136
4.5	Структурна організація нирок	141
Розділ 5	Аналіз і узагальнення результатів досліджень	157
	Висновки	179
	Список використаних джерел	183
	Додатки	210

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АПІ	– антиоксидантно-прооксидантний індекс
АФО	– активні форми кисигену
ГЕК	– гідроксиетилкрохмаль
ГНН	– гостра ниркова недостатність
ГП	– глутатіонпероксидаза
ГПН	– гостре пошкодження нирок
ГР	– глутатіонредуктаза
ГШ	– геморагічний шок
ДК	– дієнові кон'югати
ОЦК	– об'єм циркулюючої крові
ПОЛ	– пероксидне окиснення ліпідів
СОД	– супероксиддисмутаза
ТБК	– тіобарбітурова кислота
ТК	– трієнові кон'югати
ЧМТ	– черепно-мозкова травма
ШКФ	– швидкість клубочкової фільтрації

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Останніми роками різко збільшилася частота тяжких поєднаних і множинних травм, які в розвинених країнах як основна причина смерті в цілому посідають третє місце і є основною причиною смертності серед постраждалих віком від 1 до 44 років [1]. Провідною причиною загибелі поранених і постраждалих за цих умов є неконтрольована посттравматична кровотеча та неадекватна рідинна ресусцитація [2].

Гостра крововтрата призводить до гіповолемії та зниження здатності крові переносити кисень. Втрата об'єму крові від 15 до 20 % є клінічно помітною, тоді як небезпечна для життя недостатність кровообігу виникає при втраті об'єму крові від 30 до 40 % [3].

Первинною ланкою патогенезу гострої крововтрати є реакція організму на зменшення об'єму циркулюючої крові, яка характеризується комплексом універсальних компенсаторно-приспосувальних реакцій [4]. Завдяки активації симпатичного відділу автономної нервової системи компенсаторні фізіологічні механізми включають звуження судин, посилення серцевого викиду і тахікардію [5]. Внаслідок гіповолемії, гіпотензії та підвищення осмолярності плазми через подразнення баро- та осморорецепторів гіпоталамуса посилюється секреція гіпоталамусом антидіуретичного гормону та активується ренін-ангіотензин-альдостеронова системи. Це призводить до збільшення реабсорбції води зі збиральних трубочок нирок, посилення вазоконстрикції ниркових артеріол, зменшення швидкості клубочкової фільтрації та діурезу.

Гіпоперфузія юктагломерулярного апарату нирок стимулює утворення реніну, що сприяє синтезу ангіотензину II – потужного вазоконстриктора та альдостерону. Останній посилює реабсорбцію іонів натрію в ниркових каналцях, збільшує осмотичний тиск крові, що забезпечує приплив рідини з інтерстицію та її затримку у кровоносному руслі [6].

Ці компенсаторні механізми можуть підтримувати кровообіг у разі легкої крововтрати (до 15 % об'єму циркулюючої крові). Втрати, що перевищують цю

величину виходять за межі фізіологічної компенсації і вимагають об'ємного заміщення [7]. Якщо стан пацієнта не контролювати стійка гіперперфузія призводить до дисфункції клітин і, зрештою, до апоптозу та некрозу [8].

В умовах постгеморагічної ішемії посилюється утворення активних форм кисню (АФО), які у свою чергу ініціюють вільнорадикальне окиснення ліпідних і білкових структур клітинних мембран, які є пусковим чинником розвитку поліорганної дисфункції і недостатності [5]. Тому поповнення дефіциту ОЦК й покращення мікроциркуляції є пріоритетним завданням на ранньому етапі інтенсивної терапії політравми [7].

Чутливим органом, який реагує на зміни об'єму циркулюючої крові за умов гострої крововтрати є нирки. Утворення та виділення сечі, його варіабельність належить до вірогідних індикаторів рівня гіповолемії в організмі [9]. Одним з механізмів, який викликає дистрофічно-некротичні зміни клубочкового і тубулярного апарату нирки, порушує процеси фільтрації та ниркового транспорту за умов гострої крововтрати є посилення процесів ліпідної пероксидації у тканинах нирки та інших внутрішніх органів і зниження антиоксидантного захисту організму [10].

У роботах окремих авторів показано, що гостра крововтрата в обсязі 20 % від об'єму циркулюючої крові на тлі скелетної травми протягом 1-7 діб експерименту супроводжується зміщенням антиоксидантно-прооксидантного балансу в нирці в бік домінування прооксидантних механізмів [11] і призводить до зниження діурезу та швидкості клубочкової фільтрації [12, 13]. Зазначені порушення зростали зі збільшенням об'єму гострої крововтрати [14, 15, 16].

У зв'язку з цим, ряд авторів на тлі рідинної ресусцитації досліджують вплив антиоксидантів [17, 18, 19]. Серед них представляють інтерес сукцинатовмісні препарати. Після їх застосування відмічають не тільки пригнічення пероксидного окиснення ліпідів, але й підвищення активності глутатіонероксидази, зниження активності індукцибельної NO-синтази, а також здатність зв'язувати супероксидний аніон-радикал. Крім цього, такі засоби покращують мітохондріальне дихання, відновлюють процеси в циклі Кребса,

підвищуючи інтенсивність окисного фосфорилування та синтезу аденозинтрифосфату [20, 21]. Однак вплив гострої крововтрати різної тяжкості на антиоксидантно-прооксидантний баланс у нирці, розвиток функціональних порушень та морфологічних змін вивчений недостатньо, немає даних про ефективність за цих умов 2-етил-6-метил-3-оксипіридину сукцинату, що вимагало спеціального дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом комплексної науково-дослідної теми ННІ моделювання та аналізу патологічних процесів Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України «Патогенетичні особливості системних та органних порушень за дії надзвичайних факторів на організм» (№ державної реєстрації 0121U100071). Автор була співвиконавцем даної НДР.

Мета роботи. З'ясувати динаміку антиоксидантно-прооксидантного балансу та розвитку дисфункції нирок за умов гострої крововтрати різної тяжкості та їх корекції засобами інфузійної терапії.

Завдання дослідження:

1. Встановити особливості процесів ліпідної пероксидації в нирці через 1, 3 і 7 діб після гострої крововтрати в об'ємі 1 і 2 % від маси щура.
2. Вивчити динаміку показників ензимної та глутатіонової ланок антиоксидантного захисту в нирці за умов гострої крововтрати різної тяжкості.
3. Встановити вплив гострої крововтрати в об'ємі 1 і 2 % від маси щура на характер порушень діурезу та фільтраційної здатності нирок.
4. Вивчити характер порушень транспорту іонів натрію і кліренсу безнатрієвої води за умов модельованої патології.
5. Дослідити особливості екскреції калію і білка з сечею після гострої крововтрати різної тяжкості.
6. Встановити характер морфологічної перебудови нирок після гострої крововтрати в об'ємі 1 і 2 % від маси щура.
7. Визначити ефективність розчину Рінгера лактату та його комбінації з 2-

етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом в корекції метаболічних та морфофункціональних порушень нирок за умов гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси щура.

Об'єкт дослідження: перебіг гострої крововтрати в об'ємі 1 і 2 % від маси щура.

Предмет дослідження: антиоксидантні, прооксидантні, функціональні порушення та морфологічні зміни в нирках щурів за умов модельованої патології та після застосування розчину Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату

Методи дослідження: експериментальні – для моделювання гострої крововтрати в об'ємі 1 і 2 % від маси щура; функціональні – для оцінки функціонального стану нирок методом водного навантаження (діурез, фільтраційна здатність нирок, транспорт іонів натрію та калію, білок сечі та його екскреція, кліренс іонів натрію та креатиніну); біохімічні – для визначення в нирці показників процесів ліпідної пероксидації (дієнових і трієнових кон'югатів, реагентів до тіобарбітурової кислоти), ензимної ланки антиоксидантного захисту (супероксиддисмутазної та каталазної активності нирок), глутатіонової ланки антиоксидантного захисту (відновленого глутатіону, глутатіонпероксидазної та глутатіонредуктазної активності); у сироватці крові вмісту креатиніну, іонів натрію та калію, у сечі – вмісту креатиніну, білка, іонів натрію та калію; морфологічні – для якісного аналізу характеру пошкодження нирок; математико-статистичні – для обробки отриманих результатів.

Наукова новизна одержаних результатів. У дисертації вперше проведено порівняльний аналіз впливу гострої крововтрати в обсязі 1 і 2 % від маси щура на розвиток метаболічних і функціональних порушень та морфологічних змін у нирці через 1, 3 та 7 діб постгеморагічного періоду. Вперше доведено ефективність розчину Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату в корекції виявлених порушень у нирці в динаміці гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси щура.

Вперше показано, що під впливом гострої крововтрати різної тяжкості в

нирці посилюється активність процесів ліпідної пероксидації, що через 1, 3 та 7 діб експерименту супроводжується зростанням порівняно з контролем вмісту первинних і вторинних продуктів. Гостра крововтрата в об'єм 2 % від маси щура викликає більше зростання величини досліджуваних показників починаючи з 1 доби експерименту.

За цих умов вперше встановлено, що моделювання гострої крововтрати порівняно з контролем викликає порушення ензимної та глутатіонової ланок антиоксидантного захисту нирок. За умов гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси щура з 1 до 7 діб експерименту в нирці поступово знижується супероксиддисмутазна і каталазна активність, вміст відновленого глутатіону, глутатіонпероксидазна та глутатіонредуктазна активність, у той час як на тлі гострої крововтрати в об'ємі 1 % від маси щура більшість показників антиоксидантного захисту до 7 доби експерименту повертаються до рівня контрольної групи.

Вперше з'ясовано, що моделювання гострої крововтрати порівняно з контролем зумовлює суттєве зниження діурезу, швидкості клубочкової фільтрації, збільшення вмісту креатиніну в сироватці крові та сечі, а також зниження кліренсу креатиніну. За умов гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси щура порушення досліджуваних показників поглиблюється до 7 доби експерименту і статистично вірогідно більші, ніж після моделювання гострої крововтрати в об'ємі 1 % від маси щура.

Вперше виявлено, що гостра крововтрати викликає порушення іонорегулювальної функції нирок, яке пропорційне до об'єму крововтрати і наростає з 1 до 7 діб експерименту. За цих умов порівняно з контролем мінімального рівня досягає вміст іонів натрію в сироватці крові, фільтрація натрію, проксимальний і дистальний транспорт натрію, а також кліренс безнатрієвої вроди, відмічають максимальний вміст іонів натрію в сечі, їх екскрецію та кліренс. За цих умов гостра крововтрата в об'ємі 2 % від маси щура супроводжується підвищенням вмісту іонів калію в сироватці крові та сечі, білка в сечі та їх екскреції, що в усі терміни експерименту статистично вірогідно

більші, ніж у контролі та порівняно зі щурами з гострою крововтратою в об'ємі 1 % від маси.

Вперше доведено, що застосування розчину Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом у щурів з гострою крововтратою в об'ємі 2 % від маси, порівняно зі щурами без корекції через 3-7 діб експерименту сприяє зниженню активності процесів ліпідної пероксидації, посиленню ензимної та глутатіонової ланок антиоксидантного захисту, покращенню показників функціонального стану нирок. Ефективність комбінованого застосування суттєво більша, ніж після монотерапії розчином Рінгера лактату.

Практичне значення одержаних результатів. Отримані результати вказують на те, що зі збільшенням тяжкості гострої крововтрати в ранній постгеморагічний період у нирці поглиблюються процеси ліпідної пероксидації, знижується активність ензимної та глутатіонової ланок антиоксидантного захисту, зменшується функціональна спроможність нирок, що є теоретичною основою для розуміння патогенезу ураження нирок, зумовленого гострою крововтратою і сприятиме вдосконаленню методів діагностики функціонального стану нирок та комплексного лікування з урахуванням об'єму крововтрати.

Доведена за цих умов ефективність комбінованого застосування розчину Рінгера лактату та 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату є теоретичним підґрунтям для використання лікарських засобів з антиоксидантними та антигіпоксантиними властивостями для корекції метаболічних та функціональних порушень нирок в комплексній інтенсивній терапії гострої крововтрати, що слід враховувати у клініці.

Матеріали дисертаційної роботи впроваджено в наукову роботу і навчальний процес на кафедрах патологічної фізіології, фармакології з клінічною фармакологією, медицини катастроф та військової медицини, у центральній науково-дослідній лабораторії Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України (Додатки А.1-А.4), на кафедрах патологічної фізіології Івано-Франківського національного

медичного університету (Додаток А.5) та в Державному закладі «Український науково-практичний центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф МОЗ України» (Додаток А.6).

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням здобувача. Автором особисто проведено інформаційний і патентний пошук, аналіз зібраних літературних джерел, розроблено план досліджень. Самостійно виконано всі експерименти із моделювання гострої крововтрати в об'ємі 1 і 2 % від маси щура; визначено показники ліпопероксидації, ензимної та глутатіонової ланок антиоксидантного захисту в нирках, встановлено функцію нирок методом стимульованого діурезу.

Усі експерименти виконано на базі Центральної науково-дослідній лабораторії Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України (завідувач лабораторії: канд. мед. наук, доцент Лісничук Н. Є.; свідоцтво про технічну компетентність № 001/18 від 26.09.2018 р.).

Автор самостійно провів статистичний аналіз результатів дослідження, проаналізував отримані результати, написав і оформив розділи дисертації, підготував усі наукові публікації, упровадив результати дослідження в практику. Разом із науковим керівником сформульовано основні наукові положення та висновки.

Дисертант не використовував результатів та ідей співавторів публікацій. У наукових працях, які опубліковано у співавторстві, здобувачу належать співучасть у виконанні експериментальної частини роботи, статистична обробка та узагальнення одержаних даних, підготовка матеріалів до друку.

Апробація результатів дослідження. Матеріали дисертації оприлюднено на XII Всеукраїнській науково-практичній конференції, присвяченій ювілейним датам засновників кафедри патофізіології ТДМІ 110-річчю проф. Бергера Е.Н. і 90-річчю проф. Маркової О.О. (Галицькі читання II) (Тернопіль, 2020); LXIV та LXV підсумкових науково-практичних конференціях «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (Тернопіль, 2021, 2022); XXV, XXVI та XXVII

міжнародних медичних конгресах студентів і молодих вчених (Тернопіль, 2021, 2022, 2023); пленумі Українського наукового товариства патофізіологів «Особливості науково-педагогічного процесу в період пандемії COVID-19» (Тернопіль, 2022); науковій конференції «XXII-і читання В. В. Підвисоцького» (Одеса, 2023).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 11 наукових праць, з них 3 статті у наукових фахових виданнях України, 8 публікацій у матеріалах науково-практичних конференцій і конгресів.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, двох розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів досліджень, висновків, списку використаних джерел та додатків. Роботу викладено на 218 сторінках комп'ютерного тексту і проілюстровано 64 рисунками і 29 таблицями. Список використаних джерел, що налічує 218 найменувань, та додатки розміщені на 36 сторінках.

РОЗДІЛ 1

ГОСТРЕ ПОШКОДЖЕННЯ НИРОК ЯК НАСЛІДОК ГЕМОРАГІЧНОГО ШОКУ ТА СТРАТЕГІЇ ІНФУЗІЙНОЇ ТЕРАПІЇ

(огляд літератури)

1.1 Проблема геморагічного шоку та сучасні стратегії його корекції

Геморагічний шок (ГШ) є однією з основних причин смерті, якій можна запобігти [3]. Внаслідок ГШ у світі щорічно гине до 1,9 мільйона людей [5, 22]. Основною причиною ГШ є травма [23, 24]. Летальність від травм є найбільшою серед людей віком до 44 років, що становить до 1,5 мільйона смертей на рік [3, 25]. Погіршує прогноз перебігу ГШ більша кількість супутніх захворювань, старший вік, потреба в більшій кількості компонентів крові [26].

Швидке відновлення і підтримання стабільності фізіологічного середовища, точна діагностика місця кровотечі і адекватна підготовка до остаточного лікування є ключовими елементами екстреного порятунку і запобігання смертності, пов'язаної з травмою [5, 27, 28].

Важливими компонентами цього лікування є контроль кровотечі, відновлення об'єму циркулюючої крові (ОЦК), забезпечення здатності переносити кисень та збереження функції згортання крові [5]. Агресивну зупинку кровотечі та реанімацію необхідно проводити на ранніх стадіях, оскільки доведено, що такий підхід покращує результати та знижує рівень смертності у пацієнтів з травмою [5, 29]. Внутрішньовенна інфузія рідини може відновити артеріальний тиск і відновити гомеостаз шляхом поповнення втрачених рідких компонентів [30, 31].

На сьогодні вважають, що втручання, спрямовані на першочерговий контроль кровотечі та гемостатичну реанімацію в польових умовах на ранніх стадіях після поранення в тактичних і екстремальних умовах, мають найбільший потенціал для покращення виживання після поранення [22, 32].

Вже тепер реанімація тяжкопоранених постраждалих з кровотечею

перетворилася на мультимодальну стратегію, яка отримала назву «реанімація з контролем пошкоджень» [33]. Сюди належить протокол масивної трансфузії, оптимальне цільове співвідношення плазми і тромбоцитів до еритроцитів, а також роль рекомбінантного активованого фактора VII і транексамової кислоти. Було доведено, що «реанімація з контролем пошкоджень» може значно покращити результати лікування тяжкопоранених пацієнтів з кровотечею. Проаналізувавши найкращі наявні докази, автори рекомендують використовувати цей протокол у лікарнях, які надають допомогу таким пацієнтам. Оптимальним вважають переливання рівних кількостей еритроцитарної маси, плазми і тромбоцитів під час ранньої, емпіричної фази реанімації, а також використання транексамової кислоти у стаціонарі на ранніх етапах лікування тяжкопоранених пацієнтів з кровотечею.

Рання реанімація, що включає трансфузію, повинна розпочинатися вже на догоспітальному етапі та під час транспортування в лікувальний заклад [34-37]. Догоспітальна допомога пацієнту з політравмою не є рутинною операцією; етапи лікування та невідкладні втручання необхідно регулярно відпрацьовувати [38]. Зупинка активної кровотечі є першочерговим завданням. Кровотеча повинна бути швидко розпізнана і прямо чи опосередковано зупинена. Часто потрібне поєднання системного та місцевого застосування гемостатичних засобів, а також накладання адекватних компресійних пов'язок, джгутів і тазового поясу. Лікарня повинна бути обрана на ранній стадії, з попередженням бригади реанімації та відповідними засобами порятунку, щоб надати пацієнту найкращу можливу допомогу і безпечно доставити його до відповідної лікарні.

Сучасні протоколи боротьби з геморагічним шоком на догоспітальному етапі та в ході транспортування до лікувального закладу рекомендують переливання цільної крові, компонентів крові, таких як еритроцити і плазма, або продуктів крові, таких як фібриноген і концентрат протромбінового комплексу [39, 40].

Окремі автори вважають, що з метою забезпечення кращої гемодинамічної стабільності та виживання важливою є «м'яка» реанімація з відновленням систолічного артеріального тиску до 80 мм рт.ст. з використанням свіжої цільної

крові [41].

Однак дотепер у ряді робіт констатують значну варіабельність і неоднозначність певних аспектів процесу переливання крові, зокрема показань до переливання та часу початку переливання, вибору компонентів або препаратів крові та критеріїв припинення [42]. В сучасній літературі існують численні інструменти прогнозування для масивних переливань при травмах у відділеннях невідкладної допомоги, однак їхня достовірність у догоспітальних умовах є сумнівною, особливо при нетравматичних великих кровотечах [43, 44].

Залишається недостатньо вивченою проблема боротьби з ГШ у разі відсутності або низької доступності препаратів крові, особливо в умовах воєнного стану.

1.2 Гостре пошкодження нирок як наслідок гіперперфузії нирок

ГШ та ішемічно-реперфузійне пошкодження є поширеними причинами гострого пошкодження нирок (ГПН) [45]. ГШ призводить до зниження перфузії тканин і неадекватної доставки кисню та поживних речовин, що згодом призводить до множинної системної ішемії органів. Терапевтичне лікування, спрямоване на відновлення перфузії тканин, викликає подальші пошкодження, що призводять до ішемічно-реперфузійного ураження [46, 47], до яких особливо чутливі нирки [48, 49].

ГПН є поширеною причиною органної недостатності у травмованих пацієнтів, які вижили після первинних травм. Воно незалежно асоціюється з підвищеною захворюваністю та смертністю, а також подовжує тривалість перебування у стаціонарі [50].

ГПН характеризується швидкою втратою ниркової функції, включаючи раптове і стійке падіння швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) із затримкою азотистих продуктів життєдіяльності [51-54]. Внаслідок цього ГПН стає причиною підвищеної смертності [48, 55] і зумовлює близько 2 мільйонів щорічних смертей у світі, збитки від яких тільки у США становлять близько 10

мільярдів доларів щороку [56-60]. Крім цього, нещодавні епідеміологічні дослідження продемонстрували, що пацієнти, які пережили епізод ГПН, мають значне збільшення ризику прогресування хронічної хвороби нирок та довгострокової смертності [48, 61-64].

Незважаючи на те, що ГПН є серйозною проблемою охорони здоров'я, наразі не існує конкретних рекомендацій щодо профілактики ГПН або ефективного терапевтичного засобу для його лікування. Тому подальше розуміння механізмів розвитку ГПН має вирішальне значення для пошуку потенційної мішені для його лікування та профілактики.

З метою вивчення патогенезу ГПН на сьогодні напрацьовано ряд експериментальних моделей, які ґрунтуються на відтворенні ГШ або безпосереднього пошкодження нирок.

Існуючі моделі ГПН, спричинені ГШ, створюють або шляхом контролю систолічного артеріального тиску (керовані тиском), або шляхом кровотечі фіксованого об'єму (керовані об'ємом). Існує думка про те, що тяжка і тривала гіпотензія у щурів зазвичай не викликає значного пошкодження нирок і, отже, не підходить для використання як моделі «одноразової травми» [65]. Проте в останніх експериментальних роботах було показано кілька моделей ГПН, викликаних ГШ, на щурах і мишах з легкими і помірними пошкодженнями нирок. Основним недоліком всіх цих моделей є потреба обширних хірургічних втручань, постійного гемодинамічного моніторингу і значної тривалості експерименту. При ГПН, контрольованому тиском, постійний тиск підтримується шляхом частої інфузії рідини або вилучення крові протягом 90-120 хвилин, щоб викликати пошкодження нирок [66-68]. При ГПН з контролем об'єму тяжкість пошкодження нирок варіює від легкого пошкодження нирок до летального результату через низький систолічний артеріальний тиск [49, 51]. Разом з тим, у клінічних умовах доведено, що інтраопераційна гіпотензія може ініціювати післяопераційне ГПН у випадку тривалого інтраопераційного періоду систолічного артеріального тиску менше 60 мм рт.ст. [69].

Моделі ГПН, спричинені безпосереднім ураженням нирок, ґрунтуються на

на перетисканні ниркових ніжок або артерій для обмеження кровопостачання нирки. У моделях ГПН у мишей інтервали обструкції ниркового кровотоку, що використовують для індукції ниркової дисфункції, становлять від 18 до 90 хв. Результуючі рівні креатиніну в плазмі коливаються від 1,4 до 2,8 мг/дл [17, 66, 70]. Окремі автори припускають, що ступінь пошкодження нирок дуже чутливий до температури, що є важливим фактором для визначення тяжкості ГПН [71].

У дослідженнях [72] розроблено просту і відтворювану модель на мишах з високим рівнем виживання шляхом поєднання помірної кровотечі та затискання ниркової ніжки. Крововтрату моделювали шляхом вилучення з ретробульбарного синуса 0,4 мл крові та на 18 хв перетискали ниркову ніжку. Було встановлено значне підвищення в плазмі крові рівня креатиніну та молекули ураження нирок 1, а також збільшення утворення прозапальних цитокінів і хемокінів (рівнів мРНК туморнекротичного фактора α , інтерлейкіну β та кератиноцитарного хемокіну). У свою чергу окремими авторами доведено, що посилення запальні реакції сприяє поглибленню пошкодження нирок [52, 73, 74].

Важливу роль відіграє моделювання ГПН за умов гострої крововтрати, наближеної до воєнних умов. Під час конфліктів в Іраку та Афганістані приблизно у 87 % випадках поранені гинули на догоспітальному етапі, де кожна четверта смерть була такою, якій можна було б потенційно запобігти [75]. Завдяки ранньому застосуванню джгутів, переливанню крові та швидкому догоспітальному транспортуванню – протягом першої години після поранення, вдалося знизити кількість смертей, яким можна було б запобігти – на 44,2 % [76].

Характерною рисою надання допомоги пораненим на догоспітальному етапі в умовах сучасної війни є затримка евакуації на вищий рівень медичної допомоги та відсутність ресурсу для своєчасної рідинної ресусцитації поранених з гострою крововтратою. Хоча політика «золотої години» (тобто доктрина, згідно з якою поранені повинні отримати госпітальну допомогу протягом 60 хвилин після поранення) сприяла найкращим показникам виживання у військовій історії США [77], у майбутньому бойові дії вимагатимуть більше дослідницьких зусиль для розробки методів лікування на догоспітальному етапі, які можна буде

застосовувати до прибуття в лікарню, щоб пом'якшити негативний вплив, зумовлений травматичною кровотечею та оцінити потенційні методи лікування для подовження «золотої години» [78].

На полі бою, нирка є вразливою мішенню гострої крововтрати. Аналіз попередніх війн свідчить про те, що ГПН може бути більш поширеним у майбутніх бойових діях через тривалий час евакуації [79]. На ранніх стадіях крововиливу фізіологічні компенсаторні заходи діють для підтримання артеріального тиску і притоку крові до критично важливих органів, таких як мозок і серце, за рахунок інших органів, таких як скелетні м'язи і нирки. Якщо середній артеріальний тиск знижується нижче діапазону авторегуляції ниркового кровотоку і ШКФ, може виникнути гостра ниркова недостатність (ГНН). У більшості випадків така ГНН є преренальною і може бути усуненою, якщо вчасно відновити ШКФ, наприклад, за допомогою достатньої реанімації впродовж перших 60 хв [80]. В іншому випадку може виникнути внутрішньониркове пошкодження або незворотнє ГПН, оскільки нирки мають відносно низьку толерантність до ішемії (займають третю позицію після мозку і серця). За даними [71] в американських військовослужбовців, які отримали поранення під час бойових дій в Афганістані, переливання препаратів крові на догоспітальному етапі або впродовж кількох хвилин після поранення асоціювалося з вищою 24- та 30-денною виживаністю, ніж затримка з переливанням або відсутність переливання крові. Отримані дані свідчать на користь догоспітального переливання в цих умовах.

Більшість моделей тривалого шоку, проводили в гострих умовах або при септичному шоці, і вони не давали можливості оцінити функцію нирок у реальному сі або призводили до достатньої летальності [82-86]. У роботах [87, 88] наведена розроблена щуряча модель ГНН, спричинена бойовою травмою та геморагічним шоком (середній гемодинамічний тиск під контролем 55 мм рт.ст.) без реанімаційних заходів, що імітує догоспітальну бойову травму [82]. Без реанімаційних заходів ГПН починає розвиватися протягом першої години після травми зі значною смертністю, яка спостерігається після другої години.

В іншій моделі щури зазнали такого ж ГШ з подальшою реанімацією цільною кров'ю протягом першої або другої години після травми з визначенням функції нирок протягом наступних 3 днів. Було підтверджено припущення, що реанімація через 1 годину після травматичного шоку захищає/відновлює функцію нирок і запобігає смертності, тоді як затримка реанімації на 2 години після ГШ незворотно погіршує функцію нирок і збільшує смертність [89].

На моделі ГШ в мишей, яку було викликано двогодинною гіпотензією (35 мм рт.ст.), спричиненою тимчасовим відведенням крові [67], було показано, що ГШ викликає раннє і тривале збільшення експресії генів гіпоксіє-індукованого фактора-1 α та нирково-індукованої молекули-1, що відбувається паралельно з гострим тубулярним некрозом і нирковою недостатністю. До 6 днів після ГШ відмічали зворотнє зниження ШКФ. Д 21 доби відмічали ниркову втрату натрію, яку встановили за збільшенням екскреції натрію, і зниження концентрації натрію в сечі. З 2 доби після ГШ переважали пошкодження тканин у зовнішньому мозковому шарі, які були максимальними на 6-й день. На 21-й день загоєння нирок було пов'язане з відновленням епітелію та значним інтерстиціальним фіброзом.

Одним із механізмів ураження нирок при запізнілій рідинній реанімації є реперфузійне пошкодження нирок, яке виникає на тлі попередньої гіперперфузії та ішемії. За даними [90] у тканинах нирок за умов ішемії-реперфузії знижувалася СОД-активність-, ГП- та каталазна активність, підвищувався вміст малонового діальдегіду, туморнекротичного фактора α та експресії інтерлейкіну-1 β , виникали виражені структурні зміни

Як свідчать дослідження окремих авторів, ГПН на тлі ГШ замикає чергове «хибне» патологічне коло, яке призводить до розвитку поліорганної дисфункції, частота якої залишилася незмінною і виникає приблизно в 50 % пацієнтів.

У моделях на тваринах стає все більш очевидним, що ГПН не є ізольованою подією. Ураження нирок призводить до дисфункції віддалених органів, включаючи серце, легені, печінку, тонку і товсту кишки та мозок через запальний механізм, який включає міграцію нейтрофілів, експресію цитокінів і

посилення оксидативного стресу [65].

1.3 Інфузійна терапія в корекції гострого пошкодження нирок

Внутрішньовенна інфузійна терапія була фундаментальною для невідкладної допомоги протягом більш ніж століття [91]. Щороку понад 30 мільйонів пацієнтів отримують внутрішньовенну рідину для реанімації або підтримки внутрішньосудинного об'єму, або як носій ліків [92].

Постійне вдосконалення травматологічної допомоги тепер рекомендує, як зазначалося, більш раннє використання препаратів крові в рамках реанімації для контролю пошкоджень, але, як правило, ці препарати недоступні на догоспітальному етапі в мирний час та на далеких передових позиціях на полі бою [93].

Розчини кристалоїдів є рідиною для внутрішньовенного введення, яка найчастіше вводиться і складається із суміші електролітів у воді, які легко проникають із судинного простору в інтерстицій [94]. Клініцистам доступні два основні класи кристалоїдів: фізіологічний розчин (0,9 % хлориду натрію) і збалансовані кристалоїди (наприклад, лактат Рінгера) [95, 96]. У працівників екстреної медичної допомоги і військових продовжують виникати питання щодо ефективності звичайного фізіологічного розчину порівняно з лактатом Рінгера.

Історично склалося так, що фізіологічний розчин (0,9% хлорид натрію) найчастіше вводять внутрішньовенно, особливо в Північній Америці. Збалансовані кристалоїдні розчини (наприклад, лактат Рінгера, Плазма-Лайт) все частіше використовуються як альтернатива фізіологічному розчину [97]. Збалансовані кристалоїди мають вміст натрію, калію та хлоридів, близький до вмісту позаклітинної рідини, і при внутрішньовенному введенні мають менший негативний вплив на кислотно-лужний баланс.

Спираючись на зростаючу кількість доклінічних досліджень, протягом останніх трьох десятиліть проведено порівняння впливу збалансованих кристалоїдів з фізіологічним розчином у контрольованих експериментах серед

здорових добровольців, обсерваційних дослідженнях при гострих захворюваннях, рандомізованих дослідженнях в операційній та великих рандомізованих дослідженнях серед критично хворих дорослих.

Доклінічні дослідження показали, що фізіологічний розчин може спричинити гіперхлоремічний метаболічний ацидоз, запалення, гіпотензію, гостре пошкодження нирок і смерть [97]. Дослідження на пацієнтах і здорових добровольцях свідчать про те, що навіть відносно невеликі об'єми фізіологічного розчину можуть мати фізіологічні ефекти. Рандомізовані дослідження в операційній продемонстрували, що використання збалансованих кристалоїдів замість фізіологічного розчину запобігає розвитку гіперхлоремічного метаболічного ацидозу і може зменшити потребу у вазопресорах [98].

Незважаючи на те, що фізіологічний розчин є тим, який переважно використовують у багатьох частинах світу [99, 100], останні дані фундаментальних наукових досліджень, спостережень і клінічних випробувань свідчать про те, що збалансовані кристалоїди замість фізіологічного розчину можуть сприятливо впливати на кислотно-основний баланс, фізіологію нирок і результати для пацієнтів [28]. Цю думку підтверджують у роботах [101-104], у яких доведено, що фізіологічний розчин поступається розчину Рінгера лактату через його судинорозширювальну дію та ризики метаболічного ацидозу і гіперкаліємії. Оскільки ацидоз є шкідливим, існує думка про те, що гіперхлоремія сама по собі пов'язана з підвищеною смертністю у пацієнтів з великими травмами [105-108].

Однак, за даним інших авторів при застосування і фізіологічного розчину, і розчину Рінгера лактату в пацієнтів з політравмою і супутньою масивною крововтратою не спостерігали різниці в частоті виникнення гіперхлоремічного та лактатного ацидозу. Крім цього, не було зв'язку з типом рідин, які вводили на догоспітальному етапі [109]. Ймовірно, це пов'язано із застосуванням менших об'ємів рідин, ніж у дослідженнях, які продемонстрували зв'язок між типом рідин і погіршенням кислотно-лужного стану [110-112]. Автори роблять висновок про те, що уведення низьких або помірних об'ємів фізіологічного

розчину пов'язане з меншим ризиком виникнення гіперхлоремічного ацидозу [19]. Слід відмітити, що даний висновок цілком узгоджується з останніми рекомендаціями, які передбачають початкове уведення фізіологічного розчину пацієнтам з травмами і крововтратою в об'ємі не більше 1000-1500 мл [28].

У кількох рандомізованих перехресних дослідженнях порівнювали внутрішньовенне введення розчинів з високим вмістом хлоридів і з низьким вмістом хлоридів у здорових людей-добровольців [113]. Було доведено, що великі об'єми лактатного розчину Рінгера, введені здоровим людям, викликали невеликі тимчасові зміни осмоляльності сироватки. Великі об'єми хлориду натрію не змінювали осмоляльність, але призводили до зниження рН.

У літературі також наводять суперечливі дані стосовно впливу кристалоїдних розчинів з високим вмістом хлориду на нирки. У роботі [114] було доведено, що підвищення концентрації хлоридів при перфузії нирок спричинило прогресуюче звуження ниркових судин і зниження ШКФ. Ці ефекти не залежали від нервової регуляції нирок і, очевидно, були пов'язані з канальцевою реабсорбцією хлориду. Аналогічні результати були виявлені серед здорових добровольців, в яких спостерігали подібне зниження швидкості ниркового кровотоку при перфузії розчинами з високим вмістом хлоридів [113, 115].

У щурів з модельованим сепсисом реанімація фізіологічним розчином порівняно з лікуванням збалансованим кристалоїдом Plasmalit відмічали значне погіршення тяжкості ураження нирок, як виміряно за критеріями RIFLE ((risk, injury, failure, loss of kidney function, and end-stage kidney disease) criteria) [116]. Ці результати узгоджувалися з гістологією нирок і біомаркерами гострого ураження нирок [117], а також двадцятичотиригодинною виживаністю, яка в 1,44 раза була більшою після застосування збалансованого кристалоїду.

Експерименти на тваринах свідчать, що гіперхлоремія, спричинена інфузією 0,9 % фізіологічного розчину, може негативно впливати на ниркову гемодинаміку. Аналогічна ситуація відімається й у дорослих добровольців. 2-літрові внутрішньовенні інфузії протягом 1 години 0,9 % фізіологічного розчину в рандомізованому, подвійному сліпому дослідженні виявили стійку

гіперхлоремію, збільшення об'єму позасудинної рідини, значне зниження середньої швидкості кровотоку в ниркових артеріях і перфузії ниркової тканини порівняно з вихідним рівнем [113]. Ці дані підтверджують результати [118], відповідно до яких впровадження хлорид-обмежувальної стратегії у третинному відділенні інтенсивної терапії асоціювалося зі значним зниженням частоти виникнення ГПН та застосуванням ниркозамісної терапії.

Коли здорові добровольці отримували 2 л фізіологічного розчину або Plasmalit протягом 1 години, фізіологічний розчин значно зменшував швидкість кровотоку в нирковій артерії, знижував перфузію ниркової кортикальної тканини, зменшував виділення сечі та збільшував екстравазулярне накопичення рідини порівняно з Plasmalit [37]. Подібним чином, коли здорові добровольці отримували внутрішньовенно 1 л 6 % гідроксіетилкрохмалю (ГЕК) протягом 30 хвилин, ГЕК у фізіологічному розчині знижував кортикальну перфузію нирок порівняно з ГЕК у збалансованому кристалоїді [39]. Припускають, що і в людей, і на тваринних моделях [36], індукована фізіологічним розчином гіперхлоремія може спричинити посилення тубулогломерулярного зворотного зв'язку та зниження кортикальної перфузії нирок. Разом з тим, рідинна реанімація з використанням ГЕК порівняно з фізіологічним розчином має несприятливий вплив на виживання та функцію нирок [119].

Ретроспективне клінічне спостереження, куди увійшло більш ніж 30 000 пацієнтів після великих абдомінальних хірургічних втручань показало, що в пацієнтів, які отримували збалансовані кристалоїди, спостерігалось менше ускладнень і менша кількість ГНН, яка потребувала діалізу порівняно з фізіологічним розчином [120].

Проспективне обсерваційне дослідження 542 пацієнтів, які перенесли серйозну операцію, виявило, що після коригування балансу рідини та кількості отриманої рідини розчини з низьким вмістом хлоридів були незалежно пов'язані з меншим ризиком ГПН, ніж розчини з високим вмістом хлоридів [116].

Обсерваційні дослідження серед критично хворих дорослих пов'язують прийом збалансованих кристалоїдів з нижчими показниками ускладнень,

включаючи гостре ураження нирок і смерть [111]. Зовсім недавно у великих рандомізованих дослідженнях серед тяжкохворих дорослих встановили, що збалансовані кристалоїди призводять до меншої кількості смертей або тяжких порушень функції нирок, ніж фізіологічний розчин [121].

У трьох обсерваційних дослідженнях порівнювали збалансовані кристалоїди з фізіологічним розчином серед пацієнтів, які отримували інфузійну реанімацію з приводу сепсису або септичного шоку [117, 122, 123]. Ретроспективний аналіз понад 100 000 дорослих із бази даних Cerner, які відповідають критеріям системної запальної відповіді, виявив, що після коригування загального об'єму отриманої реанімаційної рідини більше навантаження хлоридами було пов'язане зі збільшенням ймовірності смерті [117]. Аналіз більш ніж 6000 дорослих у базі даних Premier із діагнозом сепсис, які отримали принаймні 2 л внутрішньовенної рідини, виявив, що прийом збалансованих кристалоїдів був пов'язаний із зниженням на 3,2 % абсолютного ризику внутрішньолікарняної смертності [122]. Інший аналіз бази даних Premier, яка включала понад 60 000 пацієнтів із сепсисом і отримували вазопресори, також виявив, що збалансовані кристалоїди асоціювалися з нижчим ризиком внутрішньолікарняної смертності [123]. Також було доведено, що серед пацієнтів, які отримували реанімацію великого об'єму (>60 мл/кг за 24 години), навантаження хлоридами супроводжувалося зниженням 1-річної виживаності незалежно від віку та початкової тяжкості захворювання [124].

У порівнянні з пацієнтами, яких лікували у відділенні інтенсивної терапії при застосуванні розчинів з низьким вмістом хлоридів, рідше спостерігали ГПН і потребу в замісній нирковій терапії [125].

У роботі [98] було встановлено, що серед критично хворих дорослих використання збалансованих кристалоїдів для внутрішньовенного введення рідини призводило до нижчої частоти комбінованого результату смерті від будь-якої причини, потреби в новій нирково-замісній терапії або стійкої ниркової дисфункції, ніж використання фізіологічного розчину. Аналогічні результати отримано й іншими авторами [120].

Разом з тим, у дослідженнях [126] отримано протилежний результат. Порівняно з фізіологічним розчином збалансовані кристалоїди не змогли знизити ризик 30-денної смертності, смертності у відділенні інтенсивної терапії та госпітальної смертності, не змогли зменшити тривалість перебування у відділенні інтенсивної терапії, тривалість перебування у стаціонарі, високий рівень креатиніну перед випискою та потребу в нирково-замісній терапії у критично хворих дітей і дорослих. Автори роблять висновок, що збалансованими кристалоїдами ще занадто рано замінювати звичайний фізіологічний розчин у критично хворих пацієнтів.

У роботі [109] не показало жодної різниці у впливі типів рідин для переливання (фізіологічний розчин, розчин Рінгера лактату) або походженням метаболічного ацидозу в розвитку ГПН за умов політравми та гострої крововтрати. Це узгоджується з іншими нещодавно опублікованими дослідженнями, які показують, що пацієнти, які отримували фізіологічний розчин або демонстрували гіперхлоремічний ацидоз, не мали підвищеного ризику розвитку ГПН [127, 128].

Порівняння в експерименті ефектів реанімації розчином лактату Рінгера та фізіологічним розчином при неконтрольованих кровотечах показало, що час згортання крові та час утворення згустку під впливом корекції були знано коротшими, ніж у групі без корекції [129]. Застосована терапія знижувала апоптоз і не впливала на показники пошкодження проксимальних та дистальних каналців, а також інтерстицію нирок. Автори роблять висновок про те, що і фізіологічний розчин, і розчин Рінгера лактату можна безпечно застосовувати для покращення гемодинамічних симптомів геморагічного шоку, як засіб зниження апоптозу, а також для погіршення результатів на користь коагулопатії в приліжкових коагулологічних тестах на ранніх стадіях ГШ до моменту початку переливання крові.

Подібні результати корекції експериментального ГШ, який моделювали шляхом аспірації 75 % крові через яремну вену, отримано під впливом застосування фізіологічного розчину та розчину Рінгера лактату за даними

величини систолічного і діастолічного артеріального тиску, частоти серцевих скорочень і ректальної температури. Досліджувані показники поверталися до передшокового рівня. Електронні та світлові мікроскопічні дослідження нирок показали тяжку проксимальну тубулярну дегенерацію з помірним пошкодженням клубочків у групі з ГШ без корекції та помірну проксимальну тубулярну дегенерацію з легким пошкодженням клубочків після застосування фізіологічного розчину та розчину Рінгера лактату [130].

Ще одним аспектом рідинної реанімації є застосування інфузійної терапії в малих об'ємах [131]. Традиційна протишочкова реанімація здійснювалася шляхом інфузії рідини, яка включала введення масивного (зазвичай в 1-3 рази більше втраченого об'єму крові) гіперосмотичного кристалоїдного та ізоосмотичного колоїдного розчину або цільної крові. На сьогодні доведено, що такий великий об'єм інфузії рідини або крові не тільки знижує ефективність реанімації, але й загрожує гомеостазу організму людини. Більше того, повідомлялося, що масивна рідинна реанімація може збільшити крововтрату або навіть спричинити порушення нормального згортання крові у пацієнтів з неконтрольованим ГШ [132].

Дослідження реанімаційного ефекту малими об'ємами реанімації при неконтрольованому геморагічному шоці (до систолічного артеріального тиску – не <80 мм рт.ст.) у кожного пацієнта, порівняно з традиційною реанімацією сприяло швидшому зростанню середнього артеріального тиску, прогресивному зменшенню шочкового індексу [133]. Крім цього, вищий реанімаційний ефект був зумовлений завдяки меншому об'єму інфузії та меншому впливу на функцію згортання крові та гомеостаз організму. Таким чином, пацієнти з травмами можуть мати більше шансів на збереження гемодинамічної стабільності та виживання, або швидкість одужання збільшиться, коли традиційна агресивна рідинна реанімація буде замінена на реанімацію малими об'ємами.

Нещодавні дослідження показали, що масивна рідинна реанімація перед ефективною зупинкою активної кровотечі може збільшити крововтрату або призвести до дилуційної коагулопатії [134, 135]. У той же час, підвищення

артеріального тиску може призвести до відшарування тромба і повторної кровотечі, що може збільшити ймовірність ускладнень. Крім того, повідомлялося про внутрішньоочеревну кровотечу і підвищену смертність у тварин з неконтрольованим геморагічним шоком, яким проводили інфузію гіпертонічним розчином.

У підтвердження сказаному існують дані про те, що інфузія розчин Рінгера лактату в однаковому об'ємі до об'єму крововтрати не викликала значних змін частоти дихання і серцевих скорочень, насичення периферичного кисню і не призводила до зупинки дихання. Інфузія об'єму, що в 3 рази перевищував об'єм крововтрати, була летальною для всіх тварин [136].

За даними [137] реанімація з допустимою гіпотензією призводить до значного зменшення кількості переливань препаратів крові та загального внутрішньовенного введення рідини і є безпечною стратегією для застосування у травмованих пацієнтів. За цих умов значно зменшується післяопераційна коагулопатія і знижується ризик ранньої післяопераційної смерті.

В окремих дослідженнях з метою цілеспрямованої гемодинамічної підтримки із застосуванням малооб'ємної реанімації застосовують гіперосмолярні розчини, які сприяють інтерстиціальному перерозподілу рідини в судинне русло. Серед них, уведення Реосорбілакту дозволяє досягти стабілізації гемодинаміки меншим об'ємом вже через 30 хв від початку інфузійної терапії [135].

Тому була запропонована концепція обмеженої рідинної реанімації, яка вказує на те, що пацієнтів із масивною кровотечею у ГШ слід лікувати за принципами реанімації з контролем ушкоджень, включаючи обмежене переливання кристалоїдів, цільної крові або збалансованих компонентів крові для допустимої гіпотензії, запобігання гіпотермії та якнайшвидшої зупинки кровотечі [135].

1.4 Антиоксиданти та антигіпоксанти в комплексній терапії гострого пошкодження нирок

Застосування антиоксидантів у корекції ГШ ґрунтується на теорії ролі оксидативного стресу як універсального механізму, який присутній у патогенезі захворювань.

Останніми роками знову розгортається дискусія стосовно ролі активних форм кисню (АФО) у патогенезі захворювань. Окремі автори вважають, що теорія оксидативного стресу не призвела до значного терапевтичного прориву, а застосування антиоксидантів обмежується лише сферою комплементарної медицини. Існує брак клінічних доказів високого рівня щодо ефективності антиоксидантів у профілактиці захворювань, а також епістемологічні проблеми теорії оксидативного стресу в основі хвороб [139]. Фізіологічна сигналізація АФО може стати дисфункціональною або викликати захворювання щонайменше через п'ять механізмів:

- фізіологічне джерело може з'явитися в нефізіологічному місці,
- фізіологічне джерело може бути недостатньо активованим (рідше) або надмірно активованим (частіше),
- може з'явитися нове джерело,
- фізіологічне джерело може бути надмірно активованим або недостатньо активованим, проте токсичний фермент може перетворити сигнальну молекулу АФО на більш реакційноздатну молекулу.

Останні три механізми можуть досягати фізіологічної або нефізіологічної мети. Всі ці порушення можуть бути безпосередньою і основною причиною захворювання (рідко) або просто вторинним епіфеноменом, який зникне, як тільки буде вилікувана причина захворювання, не пов'язана з АФО (набагато частіше). Важливо, що ці механізми однакові майже для всіх сигнальних систем. Валідизація причинно-наслідкових зв'язків (джерел, токсикантів і мішеней) має важливе значення для визначення ефективних ліків і методів лікування АФО-патій.

Цю думку підтверджують у роботі інших авторів, які застосовують підхід мережевої медицини, що не базується на гіпотезах, а використовує генетично або іншим чином підтвержені гени ризику для побудови релевантних до захворювання сигнальних модулів, які також міститимуть мішені для АФО [140]. Автори довели, що джерела АФО не є взаємозамінними, а пов'язані з певними захворюваннями або не пов'язані з ними взагалі.

Інші автори стверджують, що АФО пов'язані майже з кожним захворюванням людини [141]. Проте клінічне використання цих гіпотез шляхом фармакологічної модуляції АФО було незначним або взагалі відсутнім.

На сьогодні відомо, що АФО у будь-якій концентрації, низькій чи високій, може виконувати багато важливих сигнальних і метаболічних функцій. Це, ймовірно, пояснює, чому системні, неспецифічні антиоксиданти зазнали невдачі в клініці, часто з нейтральними, а іноді навіть шкідливими наслідками. Натомість останнім часом розробка ліків зосереджена на ідентифікації та селективній модуляції ферментативних джерел АФО, які в певній констеляції викликають захворювання, залишаючи фізіологічну сигналізацію та метаболічні функції АФО неушкодженими. Селективний вплив на білки, пов'язані з утворенням АФО, вже досить розвинений, про що свідчать кілька клінічних досліджень II/III фази та перші препарати, що пройшли реєстрацію. Визначаючи захворювання на основі чіткого механізму, в даному випадку дисрегуляції АФО, а не на основі симптомів чи фенотипу, фармакологія АФО переходить від клінічних досліджень до підтвердження концепції в новій ері прецизійної медицини, заснованої на механізмах.

Цю думку підтверджують у роботі [142]. За умов політравми виникає необхідність суворої оцінки біологічних змін. Запалення, окислювально-відновний дисбаланс та імуносупресію можна кількісно оцінити за допомогою різних біохімічних показників, однак вони не повністю відповідають сучасним вимогам. Ще одним феноменом, відповідальним за погіршення клінічного стану та розвиток ускладнень у таких пацієнтів, є оксидативний стрес. Його агресивність у поєднанні з біохімічним та фізіологічним дисбалансом

призводить до підвищення захворюваності та смертності. Для мінімізації ефектів, спричинених вільними радикалами, призначають різні речовини з високою антиоксидантною здатністю. Однак оптимізація дозування для кожного пацієнта є складною без суворого моніторингу оксидативного стресу.

Автори констатують, що наразі кількісна оцінка оксидативного стресу досягається за допомогою непрямих кореляцій з плазмовими рівнями специфічних біомаркерів. Для більш специфічної оцінки редокс-статусу були проведені численні дослідження, присвячені використанню циркулюючих міРНК як більш інформативних біомаркерів.

Незважаючи на існуючу дискусію стосовно ефективності антиоксидантної терапії за умов ГШ, в літературі наведено ряд досліджень, які підтверджують їх ефективність. Так, у роботі [143] досліджували вплив внутрішньовенного введення вітаміну С на перебіг ГШ, асоційованого з пошкодженням нирок щурів, та механізми, що його спричиняють. У групі щурів з ГШ порівняно із фіктивнооперованими щурами через 6 год відмічали істотно більший вміст у крові креатиніну, сечовини, цитокінів – фактора некрозу пухлин- α та інтерлейкіну 1β , тоді як СОД-активність та здатність пригнічувати гідроксильний радикал у плазмі крові були достовірно зниженими. Порівняно із групою щурів з ГШ, внутрішньовенне введення аскорбінової кислоти у дозах 100 і 500 мг·кг⁻¹ призводило до вірогідного зниження рівнів у крові креатиніну, сечовини, фактора некрозу пухлин α та інтерлейкіну 1β , а також достовірного підвищення рівнів вітаміну С, СОД-активності та здатності пригнічувати гідроксильний радикал у плазмі крові. Крім цього, рівні експресії малонового діальдегіду, фактора некрозу пухлин α та інтерлейкіну 1β були знижені в нирках, тоді як рівні СОД-активності, сіртуїну 1 та гемооксигенази-1 були помітно підвищені. Автор роблять висновок, що внутрішньовенне введення вітаміну С може зменшити пошкодження нирок, пов'язане з ГШ, через шлях сіртуїну 1, й не відмічали істотних відмінностей в ефектах між високими і низькими дозами вітаміну С.

В іншій публікації [144] наведено результати впливу кроцетину, відомого

антиоксиданту, на запобігання пошкодженню нирок внаслідок ішемічно-реперфузійного ушкодження та дослідження механізмів, що його спричиняють. В експериментах на мишах введення кроцетину протягом 24 год викликало достовірне зниження у крові сечовини, креатиніну, сечової кислоти та іони Na, K, Cl, P, Mg і Ca. Кроцетин також призвів до значного обмеження елементів запалення та ступеня пошкодження епітелію. Крім того, введення кроцетину відновлював рівні експресії miR21, miR127 та miR132.

У ряді робіт показано, що збагачений метаном фізіологічний розчин проявляє протизапальну та антиапоптотичну дію на багатьох моделях тварин [145, 146]. У роботі [147] досліджували вплив збагаченого фізіологічного розчину метаном на перебіг експериментального ГШ, який викликали в мишей. Результати дослідження демонструють, що такий розчин зменшує дисфункцію органів під час геморагічного шоку та реанімації. Це, ймовірно, відбувалося тому, що він пригнічував експресію прозапальних цитокінів, зменшував оксидативний стрес і апоптоз, а також сприяв експресії та СОД-активності шляхом активації сигнального шляху PGC-1 α -SIRT3. Ці дані свідчать про те, що збагачений метаном фізіологічний розчин є перспективною реанімаційною рідиною для пацієнтів з геморагічним шоком.

Вивчали терапевтичні ефекти безперервних внутрішньовенних інфузій низьких доз ресвератролу, на пошкодження органів та системні наслідки, спричинені тяжким ГШ у щурів [148]. ГШ викликали шляхом вилучення артеріальної крові до досягнення середнього артеріального тиску 25-30 мм рт.ст. Після шоквої фази, що тривала 60 хвилин, щурів реанімували за допомогою вилученої крові та лактату Рінгера. Ресвератрол (20 або 60 мкг·кг⁻¹·год⁻¹) безперервно вводили внутрішньовенно, починаючи з фази реанімації (30 хв) і продовжували до кінця експерименту (загальний час лікування 180 хв). Тварини з групи шоквого контролю отримували 0,9 % розчин NaCl. Після фази спостереження (150 хв) щурів забивали. Ресвератрол значно стабілізував середній артеріальний тиск і периферичне насичення киснем після ГШ, зменшив макроскопічне пошкодження тонкої кишки, значно послабив викликане шоком

підвищення активності тканинної мієлопероксидази в тонкій кишці, печінці, нирках і легенях, зменшив крововиливи в тканинах (особливо в тонкій кишці і печінці), а також швидкість гемолізу. Автори довели, що низькі дози ресвератролу, які безперервно вводять під час реанімації після важкого ГШ, можуть значно покращити порушені системні показники та послабити поліорганне ушкодження у щурів.

Тому для припинення негативних змін, що виникають при ГШ, необхідно забезпечити ранню корекцію гіпоксичного стану та відновлення гомеостазу клітинних і субклітинних мембран.

Останнім часом активно досліджують 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат як препарат, який поєднує в собі як антигіпоксичні, так і антиоксидантні властивості [149]. Це координаційний комплекс емоксипіну (похідного оксипіридину) з бурштиною кислотою (сукцинатом). Даний комплекс використовується для корекції неврологічної та серцево-судинної патології. Результати попередніх досліджень показали, що 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат, на відміну від інших сукцинатних антигіпоксичних препаратів, значно швидше проникає в клітини, а потім дисоціює в цитозолі на дві складові. Кожен з них здійснює самостійний позитивний вплив на головний мозок і міокард при реперфузії ішемії завдяки високим проникаючим властивостям емоксипіну. Емоксипін провокує гальмування вільнорадикальних процесів. Бурштинова кислота дозволяє підтримувати процеси утворення високоенергетичних сполук. Беручи до уваги цей факт, можна припустити, що 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат може відігравати будь-яку роль у корекції молекулярних механізмів клітинних мембрани та метаболічного статусу клітини, що є відповіддю на дестабілізацію системи гомеостазу, спровоковану ГШ. Таким чином, його вплив може покращити перфузію мікросудин.

Застосування 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату за умов експериментальної черепно-мозкової травми (ЧМТ) [149] дозволило авторам виділити ключові механізми дії цього препарату. Зокрема вже на 3-тню добу посттравматичного періоду на тлі препарату зростала електрофоретична

рухливість еритроцитів, знижувався рівень агрегації та інтенсивність процесів пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) в еритроцитах. Автори припускають, що одним із механізмів збереження заряду є підвищення стабільності клітинних мембран еритроцитів, спричинене застосуванням препарату, оскільки остання значною мірою визнається процесами ПОЛ [150]. Виявлено, що емоксипін, який входить до складу даного препарату, інгібує вільнорадикальне окиснення, активно взаємодіє з пероксидними ліпідними радикалами, гідроксильними пептидними радикалами, стабілізує мембрани клітин. Крім того, ефекти 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату можуть бути опосередковані й наявністю сукцинату в складі препарату. Зокрема, показано, що застосування сукцинату зменшує утворення малонового діальдегіду [151].

У роботі [152] показано, що при зниженні внутрішньоклітинної концентрації кисню й підвищенні концентрації сукцинату зростає активність фактора HIF-1 α . Це киснево-чутливий білковий комплекс, який запускає експресію низки пептидів, зокрема еритропоетину, білків-переносників глюкози та ферментів гліколізу [153]. В цьому випадку може відбуватися посилення еритропоезу і формування еритробластів з високим енергетичним потенціалом на ранніх стадіях еритропоезу з подальшим виходом зрілих еритроцитів, стійких до гіпоксії, в судинне русло. Також показано, що підвищення позаклітинної концентрації сукцинату через взаємодію GPR91-рецепторів, асоційованих з G-білками, призводить до активації внутрішньоклітинного метаболізму [154]. Зокрема, за умов ЧМТ вміст АТФ в еритроцитах за дії 2-етил-6-метил-3-гідроспіридину сукцинату з 3-ї та 7-ї доби експерименту був вищим, ніж у контрольній групі [149]. Можна припустити, що аналогічні механізми мають місце й за умов ГШ.

Вміст АТФ в еритроцитах визначає деформацію еритроцитів, яка впливає на агрегацію еритроцитів [155]. Остання погіршує мікроциркуляцію і сприяє порушенню транскапілярного обміну [156, 157]. 2-етил-6-метил-3-гідроспіридину сукцинат викликав посилення метаболічних та відновлення окислювальних процесів в еритроцитах, що визначало зменшення агрегації еритроцитів [149]. За

цих умов еритроцити зберігають свою функціональну активність та здатність транспортувати кисень, що значною мірою впливає на ступінь вираженості тканинної гіпоксії [158].

Слід зазначити, що за умов ЧМТ при дії 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату відбувається збільшення площі капілярного русла, ймовірно, за рахунок включення плазматичних капілярів, які були задіяні у відповідь на підвищену потребу мозку в кисні в посттравматичному періоді. Крім того, збільшення концентрації сукцинату активує HIF-1 α , що викликає збільшення ендотеліального фактора росту (VEGF) [153].

VEGF діє вибірково на судинний ендотелій, забезпечуючи його стабільність, сприяючи проліферації, міграції та утворенню ендотеліальних клітин каналців, що впливає на ангиогенез. Зниження рівня VEGF викликає апоптоз ендотелію, що призводить до обструкції просвіту судин [159]. Крім цього, VEGF взаємодіє з ендотеліальною NO-синтазою, сприяючи виробленню NO, який є потужним вазодилататором [160]. Ймовірно, що зазначені шляхи впливу сукцинату через VEGF можуть мати місце і при дії 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату в посттравматичному періоді ЧМТ.

Отже, 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат володіє здатністю до підвищення киснево-транспортної функції крові та покращення капілярного русла.

За умов експериментальної ЧМТ під дією 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату відновлювалася структурна і функціональна цілісність ендотеліальної оболонки, зменшувався набряк, відмічали відновлення нейронів і глії [149]. Автори припускають, що позитивний вплив сукцинату на нейрони після ЧМТ може реалізовуватися через рецептори GPR91, які виявлені в нирках, печінці, клітинах крові, жировій тканині, сітківці ока, нервовій тканині [161, 162] Експресія мРНК GPR91 і самого білка розпізнається в нейронах і астроцитах кори головного мозку [163]. Активація GPR91 призводить до збільшення внутрішньоклітинного Ca²⁺ [154], який є вторинним месенджером і значною мірою визначає метаболічну активність клітин.

Морфологічні дослідження мікроциркуляторного русла та тканин головного мозку показало, що внутрішньоочеревинне введення 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату на ранній період травматичної хвороби попереджає та/або зменшує порушення мікросудин, нейронів та глії [149]. Це виражається в більш ранньому зникненні крововиливів, зменшенні розвитку перичелюлярного, внутрішньоклітинного та перичиркуляторного набряку, збереженні морфології мікроциркуляторного русла та нервової тканини порівняно з контрольними тваринами.

У роботі [164] встановили позитивний вплив 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату на відновлення тонкої структури периферичного нерва після моделювання паклітаксел-індукованої нейропатії

У дослідженнях Трача Н.І. моделювали гостру крововтрату в кількості 2 % від маси тіла і вивчали ефективність корекції розчином Рінгера лактату у співвідношенні 1:1 до об'єму вилученої крові та його поєднання з -етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом в дозі 100 мг/кг. Автором було доведено, що таке поєднання супроводжується кращим ефектом, що встановили на основі більшого зниження в легенях і бронхоальвеолярному змиві вмісту продуктів ліпопероксидації, що асоціювалося зі зменшенням величини показників набряку легень – з 1 до 7 діб експерименту відмічали зниження маси вологих легень, індексу набряку та співвідношення маси вологих до маси сухих легень, через 3 і 7 діб – зниження маси сухих легень, рівня легеневого ексудату та вмісту води в легенях [165], у легенях відмічали протекцію ензимної та глутатіонової ланок антиоксидантного захисту [166], знижувався вміст продуктів ендогенної інтоксикації у сироватці крові і бронхоальвеолярному змиві [167, 168] та циркулюючих імунних комплексів у сироватці крові [169].

Застосування у щурів з гострою крововтратою в кількості 2 % від маси щура розчину Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом зменшувало розвиток емфіземи, набряку легень та наростання лімфо-гістіоцитарної інфільтрації стромы, особливо у тварин другої дослідної групи, що було більш вираженим після додаткового застосування 2-етил-6-

метил-3-гідроксипіридину сукцинату [170].

Отже, 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат в комбінації з розчином Рінгера лактату за умов гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси тіла щура істотно знижує метаболічні та морфологічні прояви гострого ураження легень, синдрому ендогенної інтоксикації, знижує інтенсивність імунних реакцій.

У роботах Пискливець Т.І. досліджували вплив гострої крововтрати різного ступеня на перебіг скелетної травми. Автор переконливо довела, що навіть ізольоване внутрішньочеревинне введення 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату в дозі 100 мг/кг протягом 6 діб на тлі модельованої скелетної травми та гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси тіла порівняно зі щурами без корекції здатне знижувати активність процесів ліпідної пероксидації, забезпечувати вищий рівень ензимної ланки антиоксидантного захисту в печінці [14], кірковому та мозковому шарах нирки [15]. За цих умов зменшувалися прояви явищ цитолізу та ендогенної інтоксикації токсикозу [16]. Відмічали протекцію порушень функціонального стану печінки, що оцінювали за динамікою показників жовчоутворювальної та жовчовидільної функцій [14, 171], а також нирок, про що свідчило збільшення діурезу та фільтраційної здатності нирок [15].

Таким чином, позитивний вплив 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат за умов гострої кровотечі засвідчив вагому роль гіпоксії та оксидативного стресу в патогенезі гострої крововтрати. З іншого боку виражена мембранопротекторна дія 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату вказує на перспективність цього препарату в корекції системних порушень за умов значної втрати крові і вимагає подальшого поглибленого вивчення в комплексній інфузійній терапії ГШ.

Резюме

1. ГШ є актуальною проблемою сьогодення, що зумовлено зростанням числа аварій у промисловості, на транспорті та у побуті. Значний внесок у збільшення числа осіб, які вимагають інтенсивної протишокової терапії,

здійснює зростання числа терористичних атак, воєн та локальних збройних конфліктів, під час яких застосування сучасних засобів ураження сприяє розвитку масивної кровотечі у значній кількості поранених і постраждалих.

2. ГШ є одним із чинників, які сприяють розвитку ГПН, яке замикає чергове «хибне» патологічне коло, що призводить до поглиблення системної реакції організму на гостру крововтрату, асоціюється з підвищенням ризику розвитку поліорганної недостатності та смертності.

3. Для пацієнтів з ГШ на сьогодні розроблені протоколи інфузійної терапії із раннім застосуванням крові та її препаратів. Переконливо доведена вища результативність терапії малими об'ємами, зокрема 1: 1 щодо об'єму крововтрати, що сприяє зменшенню смертності пацієнтів.

4. У разі ранньої недоступності препаратів крові застосовують кристалоїди. Дотепер ведеться дискусія щодо ефективності фізіологічного розчину та збалансованих кристалоїдів. Більшість дослідників схильні до вищої ефективності збалансованих кристалоїдів, зокрема розчину Рінгера лактату.

5 Незважаючи на дискусію стосовно ролі оксидативного стресу в патогенезі ряду захворювань, за умов ГШ переконливо доведено посилення процесів ліпідної пероксидації та виснаження антиоксидантного захисту, яке торкається практично всіх органів і тканин. Додатковим підтвердженням цьому є більший позитивний вплив інфузійної терапії за умов ГШ з використанням кристалоїдів в комбінації з антиоксидантами. Серед останніх перспективним видається 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат, який не тільки блокує вільнорадикальні процеси і забезпечує протекцію ендогенної антиоксидантної системи, але й володіє метаболічною дією і сприяє утворенню АТФ в умовах дефіциту кисню.

6. Роль розчину Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату у корекції ГПН за умов гострої крововтрати в обсязі 2 % від маси тіла практично не вивчена, що вимагало спеціального дослідження і лягло в основу даної дисертаційної роботи.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Розподіл експериментальних груп

Групи піддослідних щурів формувалися на основі рандомного відбору серед білих статевозрілих щурах-самців лінії Вістар масою 160-180 г у віварії Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України. Було відібрано 126 щурів, яких утримували у стандартних умовах віварію.

Усі експерименти проведено на базі Центральної науково-дослідної лабораторії (завідувач лабораторії – старший науковий співробітник, кандидат біологічних наук, доцент Н. Є. Лісничук) Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України (свідоцтво про технічну компетентність № 001/18 від 26.09.2018 р.) в період з 9 до 12 год у спеціально відведеному приміщенні (температура 18–22 °С, відносна вологість 40–60 %, освітленість 250 лк).

Під час проведення експериментів дотримувалися «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001) та положенням «Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986). Усі експерименти з моделювання гострої крововтрати проводили в умовах тіопентало-натрієвого наркозу в дозі 40 мг·кг⁻¹ маси. Комісією з біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України порушень етичних норм при проведенні досліджень не виявлено (протокол № 76 від 15 січня 2024 року).

Серед піддослідних щурів виділили п'ять груп: контрольну та чотири дослідних (табл. 2.1). У дослідній групі 1 щурам моделювали гостру крововтрату в об'ємі 1 % стосовно маси тіла. У дослідній групі 2 моделювали гостру крововтрату в обсязі 2 % від маси тіла щура. У дослідній групі 3 моделювали

гостру крововтрату в об'ємі 2 % від маси тіла щура та проводили корекцію шляхом доведеного уведення розчину Рінгера лактату (Розчин Рінгер-лактатний, Юрія-Фарм, Україна). У дослідній групі 4 щура, яким моделювали гостру крововтрату в об'ємі 2 % від маси з метою корекції доведено вводили розчин Рінгера лактату (Розчин Рінгер-лактатний, Юрія-Фарм, Україна) в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом (Армадін, виробництво ТОВ Науково-виробнича фірма «Мікрохім», Україна).

Таблиця 2.1 – Розподіл щурів у дослідних групах

Група тварин	Термін обстеження		
	1 доба	3 доба	7 доба
Контроль. Інтактні щури	6/0		
Дослідна група 1. Крововтрата 1 % від маси щура	10/1	10/2	10/1
Дослідна група 2. Крововтрата 2 % від маси щура	10/2	10/4	10/4
Дослідна група 3. Крововтрата 2 % від маси щура + розчин Рінгера лактату	10/3	10/4	10/4
Дослідна група 4. Крововтрата 2 % від маси + розчин Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом	10/2	10/3	10/3
Примітка. У чисельнику – загальна кількість щурів у групах; у знаменнику – кількість щурів, яка загинула впродовж експерименту.			

Гостру крововтрату моделювали шляхом пересікання стегнової вени. Об'єм крововтрати визначали гравіметричним методом [166]. При досягненні необхідного об'єму крововтрати проводили гемостаз шляхом перев'язування стегнової вени.

Розчин Рінгера лактату вводили в суміжну вену в об'ємі 1:1 до обсягу крововтрати [166]. 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат вводили в дозі 100 мг·кг⁻¹ в сумарному об'ємі 1:1 стосовно обсягу крововтрати.

Через 1, 3 і 7 діб постгеморагічного періоду в піддослідних щурів визначали функціональний стан нирок методом стимульованого діурезу [172]. Сечу збирали протягом 2 год, після чого в умовах тіопентало-натрієвого наркозу щурів виводили з експерименту методом тотального кровопускання із серця. Для дослідження використовували сироватку крові, сечу та нирки.

Для отримання гомогенату з верхнього полюсу правої нирки висікали шматочки масою 500 мг. Гомогенізацію тканин здійснювали з використанням «Silent Crasher S» (Німеччина) 5,0 мл 0,05 М тріс-НСІ буферу (рН 7,4). Суміжну нирку брали для морфологічного дослідження. Визначення біохімічних показників проводили на спектрофотометрі LabAnalyt SP-V1000 (Granum, Китай).

2.2 Проведені експериментальні дослідження

Визначення активності процесів ліпідної пероксидації в нирці.

Активність процесів ліпідної пероксидації визначали за вмістом у 10 % екстракті гомогенату нирки дієнових і трінових кон'югатів (ДК, ТК) та сполук, які реагують з тіобарбітуровою кислотою (ТБК-активні продукти ПОЛ) [173].

Метод визначення концентрації ДК і ТК ґрунтується на екстрагуванні гептан-ізопропіловою сумішшю гідроперекисів ліпідів. ДК мають максимум поглинання при довжині хвилі 232 нм, ТК – при довжині хвилі 275 нм. Показники розраховували в умовних одиницях на грам (ум.од.·г⁻¹).

Концентрацію ТБК-активних продуктів ПОЛ визначали в 10 % екстракті гомогенату нирок. В основі методу лежить здатність вторинних продуктів ліпідної пероксидації взаємодіяти з тіобарбітуровою кислотою, внаслідок чого утворюється забарвлений комплекс. Його оптичну щільність визначали при довжині хвилі 532 нм. Отриманий результат представляли в мікромолях на кілограм маси (мкмоль·кг⁻¹).

Визначення активності ензимної ланки антиоксидантного захисту нирки.

В 10 % екстракті гомогенату нирки визначали супероксиддисмутазну (СОД) (КФ 1.1.15.1.) та каталазу активність (КФ 1.11.1.6). Принцип методу визначення СОД-активності полягає у здатності ферменту сповільнювати відновлення нітротетразолію синього. Кількість ферменту, яка здатна пригнічувати реакцію на 50 % брали за 1 ум.од. активності [174]. СОД-активність розраховували в питомих одиницях на грам (пит.од. \cdot г⁻¹).

Каталазну активність визначали за методом, наведеним у роботі [175]. Метод ґрунтується на здатності пероксиду водню при взаємодії з молібдатом амонію утворювати стійкий забарвлений комплекс, інтенсивність якого обернено пропорційна активності каталази у досліджуваному субстраті. Результат представляли в мікрокаталах на кілограм (мккат \cdot кг⁻¹).

Додаткового розраховували антиоксидантно-прооксидантний індекс АПІ, як частку каталазної активності до вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ [176], що відображає баланс між антиоксидантними і прооксидантними механізмами.

Визначення показників глутатіонової антиоксидантної системи.

У 10 % екстракті гомогенату нирок за швидкістю окиснення відновленого глутатіону визначали глутатіонпероксидазну активність (ГП-активність, КФ 1.11.1.9). За швидкістю відновлення глутатіону в присутності NADPH визначали глутатіонредуктазну активність (ГР-активність, КФ 1.6.4.2) [177]. За рівнем утворення тіонітрофенільного аніону в результаті взаємодії SH-груп глутатіону з 5,5-дитіобіс, 2-нітробензойною кислотою визначали вміст відновленого глутатіону [178].

Визначення функціонального стану нирок методом стимульованого діурезу.

За 2 год до евтаназії щурам у шлунок через металевий зонд вводили підігріту до 30 °С водогінну воду в кількості, пропорційній 5 % маси тіла тварини. Сечу збирали протягом 2 год, на основі чого розраховували діурез, який виражали у мкл \cdot хв⁻¹ з розрахунку на 100 г маси тварини. Далі в умовах тіопенталонатрієвого наркозу щурів виводили з експерименту і в сироватці крові

визначали вміст креатиніну, іонів натрію і калію, у сечі – вміст креатиніну, білка та іонів натрію і калію уніфікованим методом для аналізатора біохімічного «Humalazer 2000». За допомогою формул, наведених у роботі [179], розраховували основні показники функціонального стану нирок, які перераховували на 100 г маси тварини:

- швидкість клубочкової фільтрації ($\text{мкл} \cdot \text{хв}^{-1}$);
- екскреція креатиніну ($\text{ммоль} \cdot 2 \text{ год}^{-1}$);
- кліренс креатиніну ($\text{мл} \cdot 2 \text{ год}^{-1}$);
- фільтрація іонів натрію ($\text{мкмоль} \cdot \text{хв}^{-1}$);
- проксимальний транспорт іонів натрію ($\text{мкмоль} \cdot \text{хв}^{-1}$);
- дистальний транспорт іонів натрію ($\text{мкмоль} \cdot 2 \text{ год}^{-1}$);
- екскреція іонів натрію з сечею ($\text{мкмоль} \cdot \text{хв}^{-1}$);
- кліренс іонів натрію ($\text{мл} \cdot 2 \text{ год}^{-1}$);
- екскреція іонів калію з сечею ($\text{мкмоль} \cdot \text{хв}^{-1}$);
- екскреція білка з сечею ($\text{мг} \cdot 2 \text{ год}^{-1}$);
- кліренс без натрієвої води ($\text{мл} \cdot 2 \text{ год}^{-1}$).

Морфологічні методи дослідження.

Для сітлооптичного дослідження забирали шматочок нирки, яку фіксували в 10 % нейтральному розчині формаліну і в подальшому ущільнювали в парафіні. На санному мікротомі отримували зрізи, які фарбували гематоксиліном та еозином. В отриманих препаратах вивчали структуру нирок у нормі, а також ступінь морфологічних змін через 1, 3 та 7 діб після моделювання гострої крововтрати різної тяжкості та після застосування різних методів інфузійної терапії [180]. Використовували світловий мікроскоп SEO SCAN з фотодокументуванням, використовуючи відеокамеру Vision CCD Camera із системою виводу зображень гістологічних препаратів. При вивченні мікропрепаратів нирок оцінювали зміни основних структурних компонентів.

Методи статистичного аналізу отриманих результатів.

Отримані цифрові результати дані підлягали статистичному аналізу у програмному пакеті STATISTICA 10.0 («StatSoft Inc.», США), серійний номер

диска BXXR303F737429FA-8. Визначали медіану (Me), нижній і верхній квартилі (LQ, UQ), а також розраховували відхилення кожного показника у відсотках до рівня контролю (100,0 %). Вірогідність відмінностей у випадку нормального розподілу статистичних сукупностей, оцінювали з використанням критерію Стюдента. При відсутності нормального розподілу застосовували непараметричний критерій Манна-Уїтні. Відмінності вважали істинним у разі вірогідності нульової гіпотези менше 5 % ($p < 0,05$).

РОЗДІЛ 3

**ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ЛІПІДНОЇ ПЕРОКИСИДАЦІЇ ТА
АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ НИРОК ПІСЛЯ МОДЕЛЮВАННЯ
ГОСТРОЇ КРОВОВТРАТИ В ОБ'ЄМІ 1 ТА 2 % ВІД МАСИ ЩУРА
ТА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЇХ КОРЕКЦІЇ РОЗЧИНОМ РІНГЕРА ЛАКТАТУ
В КОМБІНАЦІЇ З 2-ЕТИЛ-6-МЕТИЛ-3-ГІДРОКСИПІРИДИНУ
СУКЦИНАТОМ**

3.1 Динаміка показників ліпідної пероксидації в нирці

Дослідження показали, що вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ у нирці (табл. 3.1, рис. 3.1) на тлі гострої крововтрати в об'ємі 1 % стосовно маси щура суттєво зростав: через 1 добу – на 53,7 % ($p < 0,05$), через 3 доби – на 86,4 % ($p < 0,05$), через 7 діб – у 2,05 рази ($p < 0,05$). В динаміці показник поступово підвищувався з 1 до 7 доби і в кожен наступний термін був статистично вірогідно більшим, ніж у попередній: через 3 доби – на 21,2 % порівняно з результатом 1 доби ($p < 0,05$), через 7 діб – на 33,6 % порівняно з результатом 1 доби експерименту ($p < 0,05$) та на 15,3 % порівняно з результатом 3 доби ($p < 0,05$).

Моделювання гострої крововтрати в об'ємі 2 % стосовно маси щура супроводжувалося більшими порушеннями вмісту ТБК-активних продуктів ПОЛ у нирці. Так, через 1 добу показник зростав на 93,2 % ($p < 0,05$), через 3 доби – у 2,30 рази ($p < 0,05$), через 7 діб – у 2,81 рази ($p < 0,05$). В динаміці показник теж поступово зростав з 1 до 7 діб експерименту. Через 3 доби показник перевищував результат 1 доби – на 19,0 % ($p < 0,05$), через 7 діб був більшим порівняно з результатом 1 доби – на 45,8 % ($p < 0,05$) та порівняно з результатом 3 доби – на 22,5 % ($p < 0,05$).

Порівняння дослідних груп показало, що у всі терміни посттравматичного періоду на тлі моделювання в об'ємі 2 % стосовно маси щура вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ у нирці був статистично вірогідно більшим, ніж після

тлі моделювання гострої крововтрати в об'ємі 1 % стосовно маси щура: відповідно на 25,7 % ($p < 0,05$), 23,3 % ($p < 0,05$) та 37,1 % ($p < 0,05$).

Таблиця 3.1 – Вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ у нирці ($\text{ммоль} \cdot \text{кг}^{-1}$) після моделювання гострої крововтрати в об'ємі, пропорційному 1 та 2 % маси щура (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній квантилі)

Дослідна група	Термін після гострої крововтрати		
	1 доба	3 доби	7 діб
Контроль = 1,47 (1,40; 1,76) (n= 6)			
<i>Дослідна група 1</i>	2,26*	2,74*	3,16*
Крововтрата 1 % стосовно маси щура	(2,15; 2,32) (n= 9)	(2,60; 2,81) (n= 8)	(3,05; 3,22) (n= 8)
<i>Дослідна група 2</i>	2,84*	3,38*	4,14*
Крововтрата 2 % стосовно маси щура	(2,73; 2,86) (n= 8)	(3,29; 3,53) (n= 6)	(4,02; 4,21) (n= 6)
p	<0,05	<0,05	<0,05
Примітка. Тут і в інших таблицях розділ у 3: * – відмінності стосовно контрольної групи статистично вірогідні ($p < 0,05$); ^{1,3} – відмінності стосовно 1 та 3 діб статистично вірогідні ($p < 0,05$); p – відмінності стосовно дослідних груп 1 і 2.			

Застосування з метою корекції розчину Рінгера лактату у щурів, яким моделювали гостру крововтрату в об'ємі 2 % стосовно маси щура (рис. 3.2), через 1 добу посттравматичного періоду не викликало істотних змін вмісту ТБК-активних продуктів ПОЛ у нирці порівняно зі щурами з аналогічною крововтратою без корекції ($p > 0,05$). Проте через 3 і 7 діб показник порівняно зі щурами без корекції статистично вірогідно зменшувався: відповідно на 14,8 та 14,0 % ($p < 0,05$). Водночас, застосування розчину Рінгера лактату з 2-етил-6-метил-3-оксипіридину сукцинатом у всі терміни спостереження викликало статистично значуще зниження вмісту ТБК-активних продуктів ПОЛ у нирці: відповідно на 14,9, 36,1 та 24,6 % ($p < 0,05$).

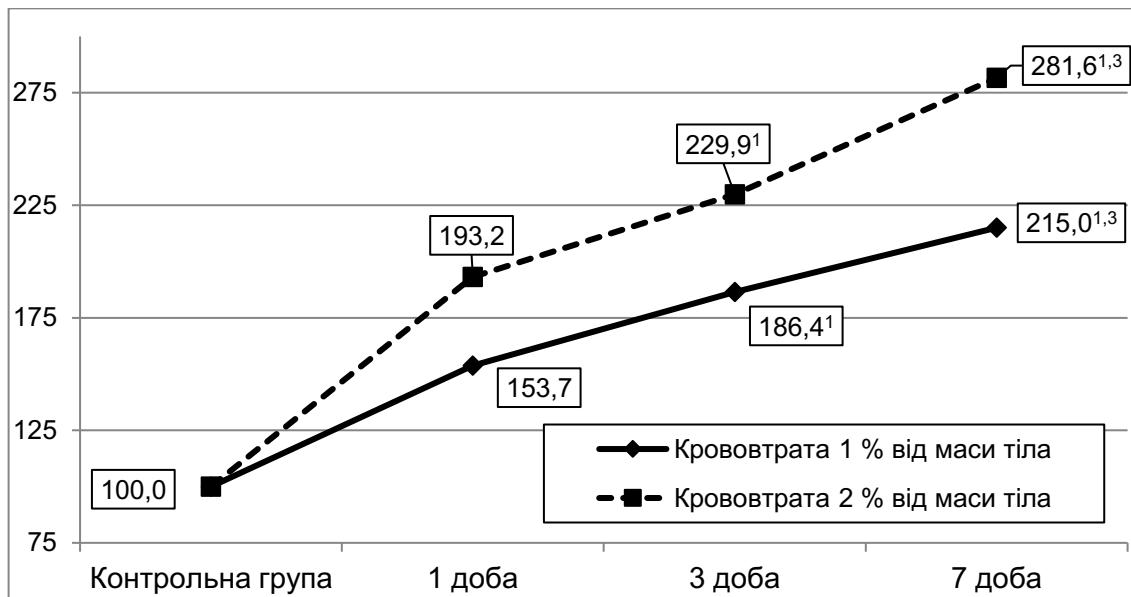


Рисунок 3.1 – Динаміка вмісту ТБК-активних продуктів ПОЛ (у відсотках до рівня контрольної групи) після моделювання гострої крововтрати в об'ємі, пропорційному 1 та 2 % маси щура

Примітка. Тут і на інших рисунках розділу 3: ^{1,3} – відмінності стосовно результату 1 і 3 діб статистично вірогідні ($p < 0,05$).

Порівняння дослідних груп, в яких застосовували різні методи інфузійної терапії, показало, що комбінація розчину Рінгера лактату з 2-етил-6-метил-3-оксипіридину сукцинатом порівняно з уведенням лише розчину Рінгера лактату супроводжувалося істотним зменшенням величини досліджуваного показника через 3 і 7 діб посттравматичного періоду: відповідно на 25,0 та 12,3 % ($p < 0,05$).

Вміст ДК у нирці за умов гострої крововтрати в об'ємі 1 % стосовно маси щура збільшувався (табл. 3.2, рис. 3.3). Результат був статистично вірогідним через 3 і 7 діб експерименту – відповідно на 35,3 та 40,1 % ($p < 0,05$). В динаміці показник досягав максимуму через 3 доби й залишався на такому ж рівні до 7 доби ($p > 0,05$).

Моделювання гострої крововтрати в об'ємі 2 % стосовно маси щура супроводжувалося поступовим збільшенням вмісту ДК у нирці з 1 до 7 діб експерименту: відповідно на 31,7, 50,3 та 76,0 % ($p < 0,05$ стосовно контролю у всі терміни експерименту, $p < 0,05$). Через 3 доби показник перевищував результат 1

доби на 14,1 % ($p < 0,05$), через 7 діб – результат 1 і 3 діб експерименту (відповідно на 33,6 та 17,1 %, $p < 0,05$).

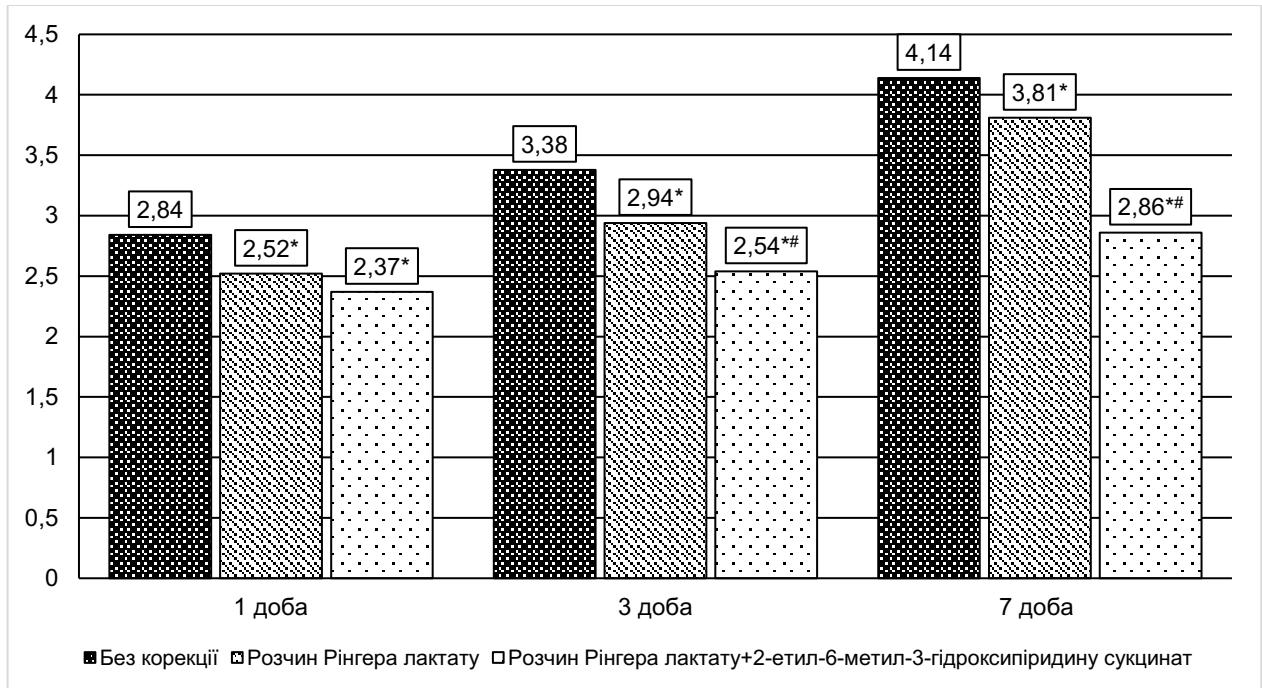


Рисунок 3.2 – Вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ у нирці ($\text{ммоль} \cdot \text{кг}^{-1}$) після гострої крововтрати в об'ємі 2 % стосовно маси щура та корекції розчином Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом

Примітка. Тут і на інших рисунках розділу 3: * – відмінності стосовно групи без корекції статистично вірогідні ($p < 0,05$); # – відмінності стосовно групи, яка отримувала розчин Рінгера лактат статистично вірогідні ($p < 0,05$).

Таблиця 3.2 – Вміст дієнових кон'югатів у нирці ($\text{ум.од.} \cdot \text{г}^{-1}$) після моделювання гострої крововтрати в об'ємі, пропорційному 1 та 2 % маси щура (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній кuartилі)

Дослідна група	Термін після гострої крововтрати		
	1 доба	3 доби	7 діб
1	2	3	4
Контроль = 1,67 (1,54; 1,78) (n= 6)			
Дослідна група 1	1,84	2,26*	2,34*
Крововтрата 1 %	(1,80; 2,32)	(2,17; 2,31)	(2,32; 2,56)
стосовно маси щура	(n= 9)	(n= 8)	(n= 8)

Продовження таблиці 3.2

1	2	3	4
Дослідна група 2			
Крововтрата 2 % стосовно маси щура	2,20* (2,09; 2,29) (n= 8)	2,51* (2,36; 2,58) (n= 6)	2,94* (2,71; 3,04) (n= 6)
p	>0,05	<0,05	<0,05

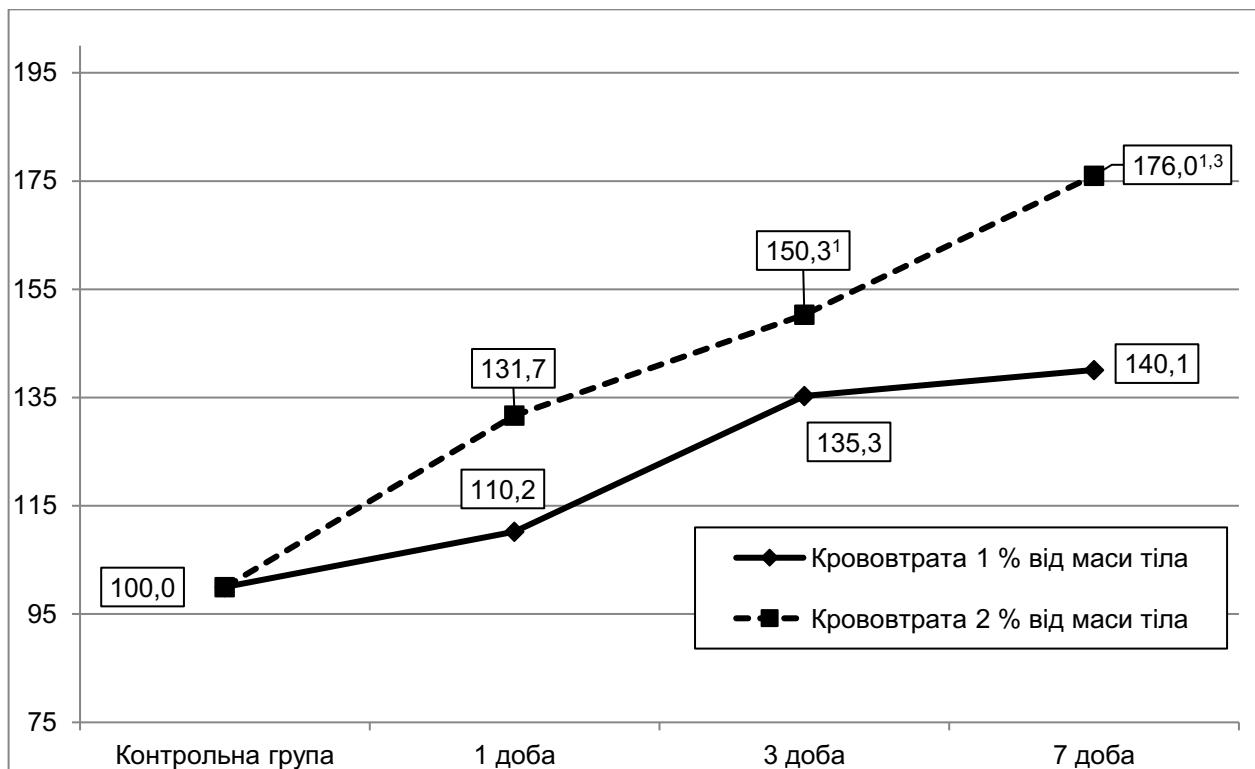


Рисунок 3.3 – Динаміка вмісту дієнових кон'югатів у нирці (у відсотках до рівня контрольної групи) після моделювання гострої крововтрати в об'ємі, пропорційному 1 та 2 % маси щура

Порівняння дослідних груп між собою показало, що через 1 добу експерименту не відмічали істотних відмінностей ($p > 0,05$), через 3 і 7 діб вміст ДК у нирці за умов гострої крововтрати в об'ємі 2 % стосовно маси щура був статистично вірогідно більшим, ніж після моделювання гострої крововтрати в об'ємі 1 % стосовно маси щура – відповідно на 11,1 та 25,6 %, $p < 0,05$).

Застосування з корегувальною метою розчину Рінгера лактату (рис. 3.4) щурам з гострою крововтратою в об'ємі 2 % стосовно маси щура через 1 добу

експерименту не супроводжувалося істотними відхиленнями вмісту ДК порівняно зі щурами без корекції ($p > 0,05$). Проте через 3 і 7 діб показник після введення розчину Рінгера лактату статистично вірогідно зменшувався: відповідно на 7,2 та 17,3 % ($p < 0,05$).

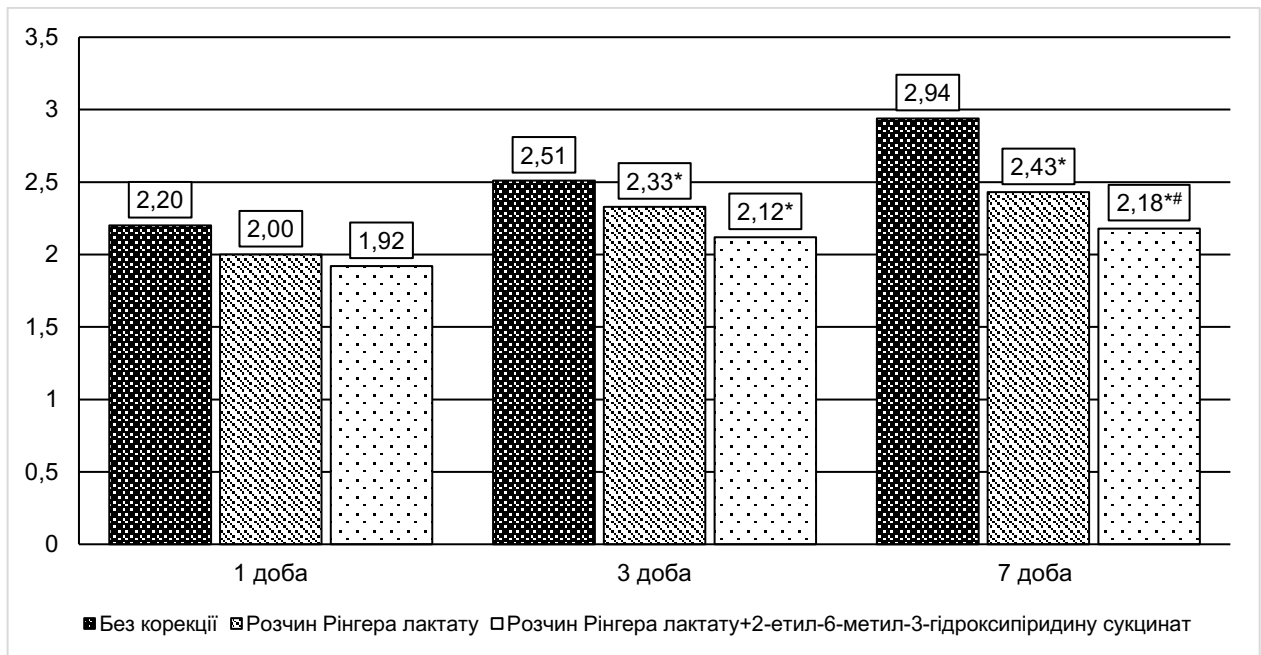


Рисунок 3.4 – Вміст дієнових кон'югатів у нирці (ум.од.:кг⁻¹) після гострої крововтрати в об'ємі 2 % стосовно маси щура та її корекції розчином Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом

Водночас застосування розчину Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом у щурів з 2 % гострою крововтратою порівняно з дослідною групою без корекції через 1 добу експерименту не супроводжувалося статистично значущим зменшенням вмісту в нирці ДК ($p > 0,05$). Починаючи з 3 доби експерименту, результат ставав більш вираженим. Через 3 доби показник зменшився порівняно зі щурами без корекції на 15,5 % ($p < 0,05$), через 7 діб – на 25,8 % ($p < 0,05$).

Порівняння дослідних груп, в яких застосовували різні методи інфузійної терапії, показало, що комбінація розчину Рінгера лактату з 2-етил-6-метил-3-оксипіридину сукцинатом порівняно з уведенням лише розчину Рінгера лактату

через 1 і 3 доби експерименту супроводжувалося практично однаковим зменшенням вмісту ДК у нирці ($p > 0,05$). Проте через 7 діб за умов додаткового введення 2-етил-6-метил-3-оксипіридину сукцинату показник ставав статистично вірогідно меншим – на 10,2 % ($p < 0,05$).

Динаміка вмісту ТК у нирці за умов модельованих впливів була подібною (табл. 3.3, рис. 3.5). Після моделювання гострої крововтрати в об'ємі 1 % стосовно маси щура вміст ТК у нирці зростає, через 3 доби експерименту досягав максимуму й на 57,6 % перевищував контрольну групу ($p < 0,05$) та на 33,7 % – результат 1 доби експерименту ($p < 0,05$). На такому ж рівні показник залишався до 7 доби експерименту ($p > 0,05$).

Таблиця 3.3 – Вміст трієнових кон'югатів у нирці (ум.од. \cdot г $^{-1}$) після моделювання гострої крововтрати в об'ємі, пропорційному 1 та 2 % маси щура (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній кuartилі)

Дослідна група	Термін після гострої крововтрати		
	1 доба	3 доби	7 діб
Контроль = 1,51 (1,43; 1,61) (n= 6)			
<i>Дослідна група 1</i>	1,78	2,38*	2,52*
Крововтрата 1 % стосовно маси щура	(1,64; 1,92) (n= 9)	(2,30; 2,45) (n= 8)	(2,44; 2,78) (n= 8)
<i>Дослідна група 2</i>	2,39*	2,62*	3,19*
Крововтрата 2 % стосовно маси щура	(2,34; 2,46) (n= 8)	(2,47; 2,76) (n= 6)	(2,99; 3,26) (n= 6)
p	<0,05	<0,05	<0,05

Після моделювання гострої крововтрати в об'ємі 2 % стосовно маси щура вміст ТК у нирці зростає вже з 1 доби експерименту – на 58,3 % ($p < 0,05$). На такому ж рівні показник залишався через 3 доби ($p > 0,05$) і був більшим, ніж у контролі на 73,5 % ($p < 0,05$). Через 7 діб експерименту показник зростає ще

більше й перевищував контроль у 2,11 раза ($p < 0,05$). В цей термін показник також ставав більшим порівняно з результатом 1 і 3 діб – відповідно на 9,6 та 33,5 % ($p < 0,05$).

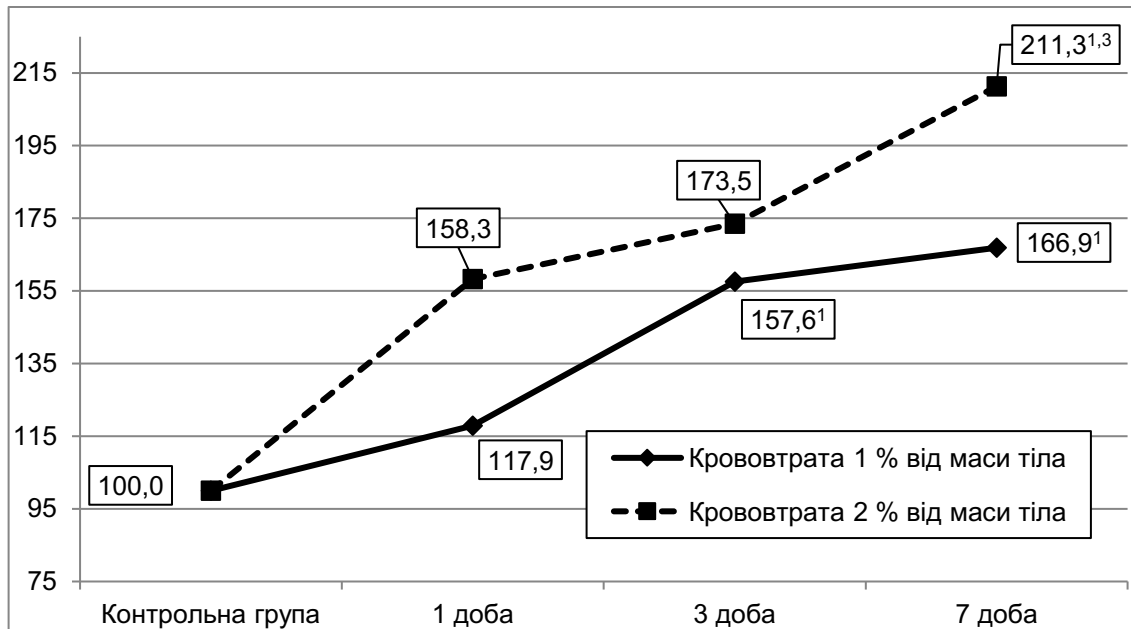


Рисунок 3.5 – Динаміка вмісту трієнових кон'югатів у нирці (у відсотках до рівня контрольної групи) після моделювання гострої крововтрати в об'ємі, пропорційному 1 та 2 % маси щура

Застосування щурам з гострою крововтратою в об'ємі 2 % від маси розчину Рінгера лактату (рис. 3.6) порівняно зі щурами без корекції супроводжувалося статистично значущим зменшенням вмісту ТК у нирці лише через 7 діб експерименту (на 21,3 %, $p < 0,05$).

Комбіноване уведення щурам з гострою крововтратою в об'ємі 2 % від маси розчину Рінгера лактату та 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом супроводжувалося більшим зниженням вмісту ТК у нирці. Порівняно зі щурами без корекції показник виявився статистично вірогідно меншим через 1 і 7 діб експерименту: відповідно на 14,6 та 29,2 % ($p < 0,05$).

Порівняння дослідних груп, в яких застосовували різні методи інфузійної терапії, показало, що комбінація розчину Рінгера лактату з 2-етил-6-метил-3-оксипіридину сукцинатом порівняно з уведенням лише розчину Рінгера лактату через 1 і 3 доби експерименту теж супроводжувалося практично однаковим

зменшенням вмісту ТК у нирці ($p>0,05$). Проте через 7 діб за умов додаткового введення 2-етил-6-метил-3-оксипіридину сукцинату показник ставав статистично вірогідно меншим – на 10,0 % ($p<0,05$).

Таким чином, під впливом гострої крововтрати в об'ємі 1 і 2 % від маси щура в нирці посилюється активність процесів ліпідної пероксидації, що виявляють збільшенням порівняно з контролем вмісту первинних і вторинних продуктів ПОЛ. Вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ статистично вірогідно зростає під впливом гострої крововтрати в об'ємі 1 і 2 % від маси щура у всі терміни експерименту і є статистично вірогідно більшим після 2 % крововтрати.

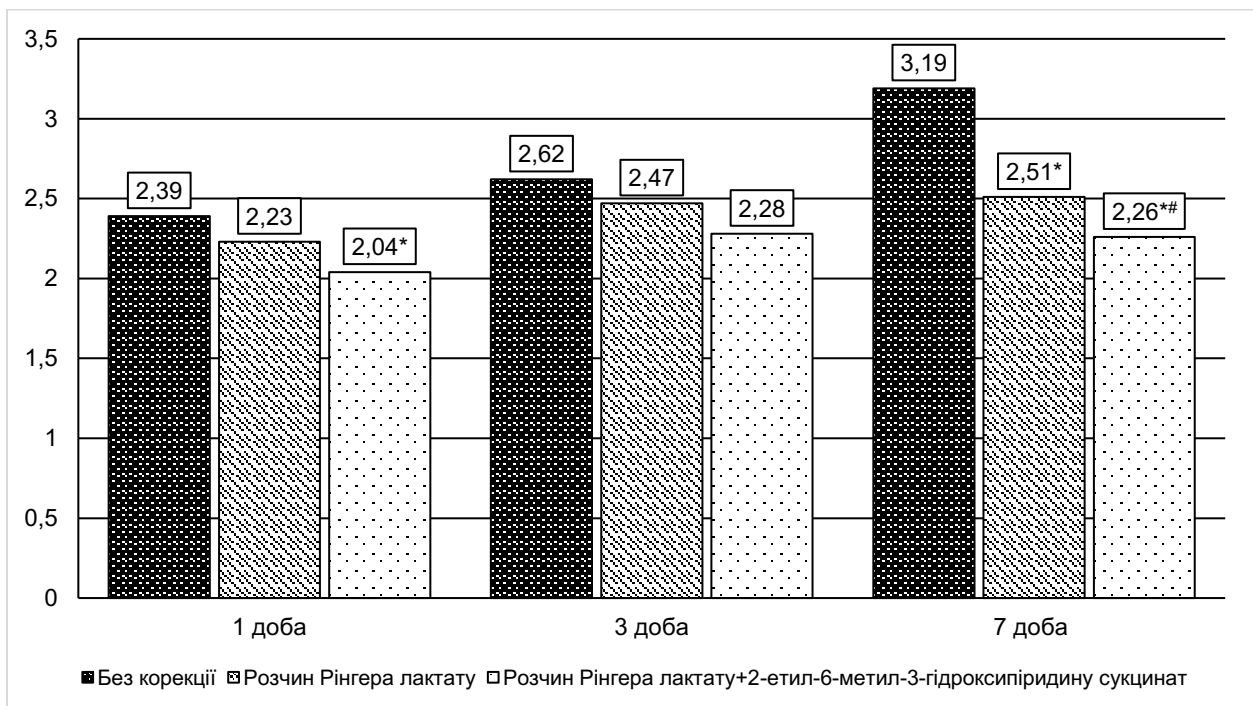


Рисунок 3.6 – Вміст трієнових кон'югатів у нирці (ум.од. · кг⁻¹) після гострої крововтрати в об'ємі 2 % стосовно маси щура та її корекції розчином Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом

У свою чергу вміст у нирці ДК і ТК після гострої крововтрати в об'ємі 1 % від маси щура порівняно з контролем стає істотно більшим лише через 3 і 7 діб експерименту. Гостра крововтрата в об'єм 2 % від маси щура викликає збільшення величини досліджуваних показників починаючи з 1 доби експерименту.

Застосування розчину Рінгера лактату порівняно зі щурами без корекції викликає статистично значуще зниження вмісту ТБК-активних продуктів ПОЛ у

нирці у всі терміни експерименту, ДК – через 3 і 7 діб експерименту, ТК – через 7 діб. Комбіноване уведення розчину Рінгера лактату з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом порівняно зі щурами без корекції викликає істотне зниження вмісту ТБК-активних продуктів ПОЛ у всі терміни експерименту, ДК – через 3 і 7 діб, ТК – через 1 і 7 діб експерименту.

Порівняння дослідних груп, в яких застосовували різні методи інфузійної терапії, показало, що на тлі комбінації розчину Рінгера лактату з 2-етил-6-метил-3-оксипіридину сукцинатом порівняно з уведенням лише розчину Рінгера лактату через 3 і 7 діб експерименту в нирці відмічають статистично вірогідно менший вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ, через 7 діб – вміст ДК і ТК.

3.2 Аналіз показників ензимної ланки антиоксидантного захисту нирки

Аналіз показників ензимної ланки антиоксидантного захисту показав, що СОД-активність нирки під впливом гострої крововтрати в об'ємі 1 % від маси щура (табл. 3.4, рис. 3.7) через 1 добу ставала статистично вірогідно меншою, порівняно з результатом контрольної групи (на 12,3 %, $p < 0,05$). У подальшому – через 3 і 7 діб показник зростав і досягав рівня контролю ($p < 0,05$). Через 7 діб результат виявився істотно більшим, ніж через 1 добу (на 11,0 %, $p < 0,05$).

Після моделювання гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси щура СОД-активність нирки порівняно з контролем ставала статистично вірогідно меншою у всі терміни експерименту: через 1 добу – на 26,2 %, через 3 доби – на 35,58 %, через 7 діб – на 40,0 % ($p < 0,05$).

Порівняння дослідних груп показало, що під впливом гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси щура СОД-активність нирки у всі терміни експерименту виявилася статистично вірогідно меншою, порівняно з результатом 1 % крововтрати: відповідно на 15,4, 31,6 та 38,1 % ($p < 0,05$).

Таблиця 3.4 – Супероксиддисмутазна активність нирки ($\text{мккат}\cdot\text{кг}^{-1}$) після моделювання гострої крововтрати в об'ємі, пропорційному 1 та 2 % маси щура (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній кuartилі)

Дослідна група	Термін після гострої крововтрати		
	1 доба	3 доби	7 діб
Контроль = 2,60 (2,53; 2,85) (n= 6)			
Дослідна група 1	2,27*	2,44	2,52
Крововтрата 1 % стосовно маси щура	(2,08; 2,34) (n= 9)	(2,30; 2,50) (n= 8)	(2,36; 2,62) (n= 8)
Дослідна група 2	1,92*	1,67*	1,56*
Крововтрата 2 % стосовно маси щура	(1,77; 2,00) (n= 8)	(1,60; 1,75) (n= 6)	(1,46; 1,66) (n= 6)
p	<0,05	<0,05	<0,05

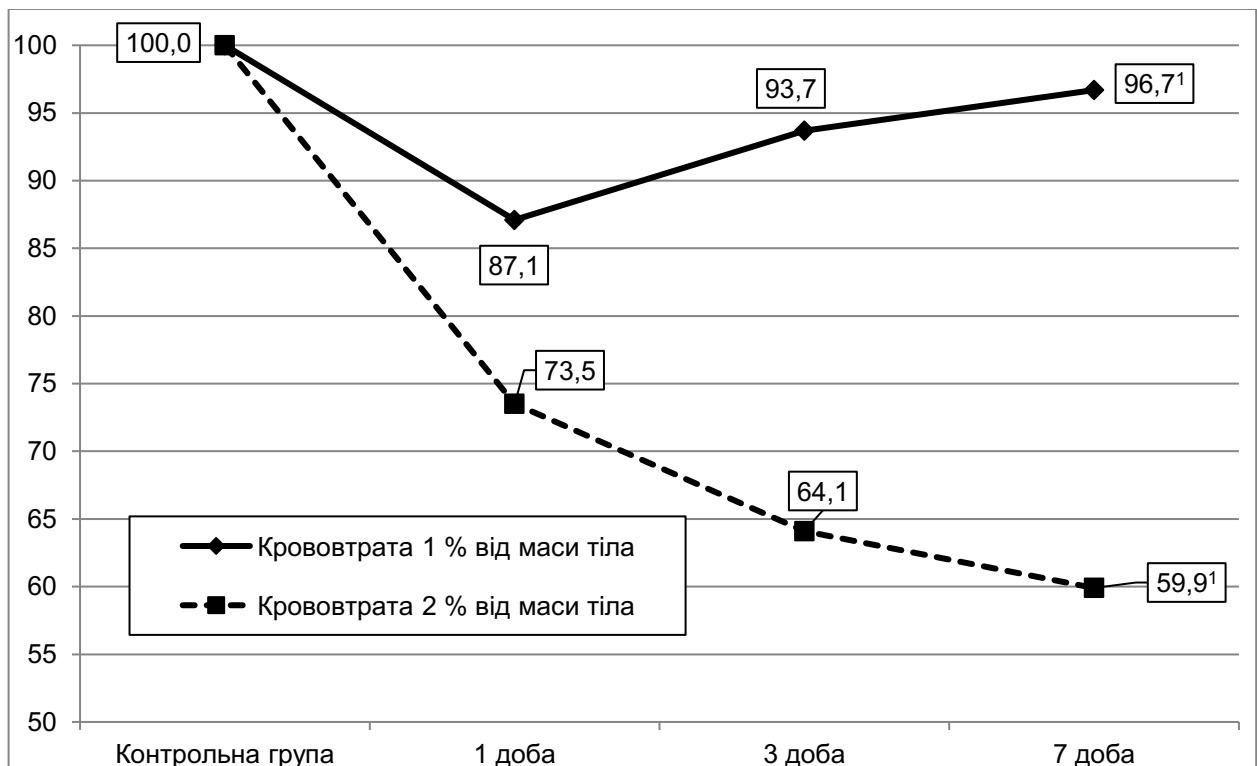


Рисунок 3.7 – Динаміка супероксиддисмутазної активності нирки (у відсотках до рівня контрольної групи) після моделювання гострої крововтрати в об'ємі, пропорційному 1 та 2 % маси щура

Застосування з метою корекції розчину Рінгера лактату (рис. 3.8) у щурів, яким моделювали гостру крововтрату в об'ємі 2 % від маси тіла порівняно зі щурами без корекції через 1 і 3 доби експерименту викликало статистично вірогідне збільшення СОД-активності нирки (відповідно на 10,4 та 16,8 %, $p < 0,05$). Водночас комбіноване уведення розчину Рінгера лактату та 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом порівняно зі щурами без корекції викликало істотне збільшення СОД-активності нирки у всі терміни експерименту: через 1 добу – на 20,8 %, через 3 доби – на 34,1 %, через 7 діб – на 25,0 % ($p < 0,05$).

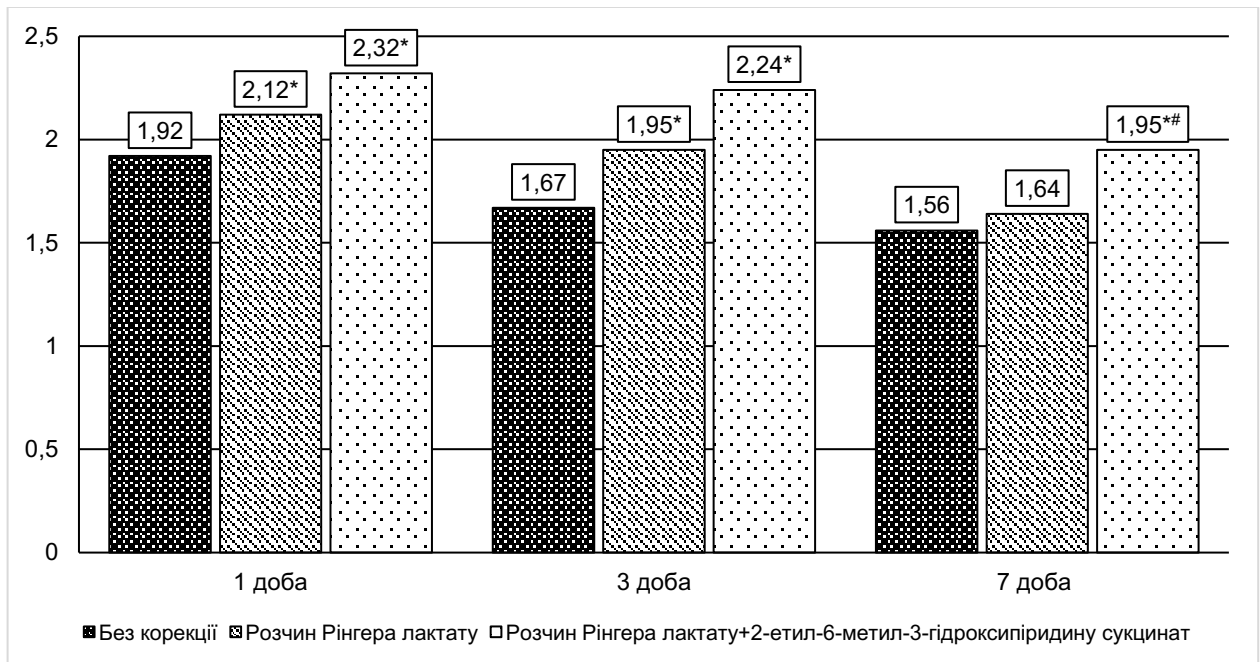


Рисунок 3.8 – Супероксиддисмутазна активність нирки ($\text{мкат} \cdot \text{кг}^{-1}$) після гострої крововтрати в об'ємі 2 % стосовно маси щура та її корекції розчином Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом

Порівняння дослідних груп, в яких застосовували різні методи інфузійної терапії, показало, що на тлі комбінації розчину Рінгера лактату з 2-етил-6-метил-3-оксипіридину сукцинатом порівняно з уведенням лише розчину Рінгера лактату через 7 діб експерименту в нирці відмічали статистично вірогідно більшу СОД-активність – на 18,69 % ($p < 0,05$).

У свою чергу каталазна активність нирки після моделювання гострої крововтрати в об'ємі 1 % стосовно маси щура (табл. 3.5, рис. 3.9) порівняно з контролем з 1 до 7 діб поступово знижувалася: через 1 добу – на 11,7 % ($p < 0,05$), через 3 доби – на 16,2 % ($p < 0,05$), через 7 діб – на 21,2 % ($p < 0,05$). В динаміці показник через 7 діб виявився статистично вірогідно меншим, ніж через 1 добу – на 10,8 % ($p < 0,05$) та на 6,1 % порівняно з результатом 3 доби ($p < 0,05$).

Таблиця 3.5 – Каталазна активність нирки ($\text{мккат} \cdot \text{кг}^{-1}$) після моделювання гострої крововтрати в об'ємі, пропорційному 1 та 2 % маси щура (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній квантилі)

Дослідна група	Термін після гострої крововтрати		
	1 доба	3 доби	7 діб
Контроль = 5,88 (5,80; 6,00) (n= 6)			
<i>Дослідна група 1</i>	5,19*	4,93*	4,62*
Крововтрата 1 % стосовно маси щура	(5,05; 5,41) (n= 9)	(4,58; 5,26) (n= 8)	(827,0; 902,4) (n= 8)
<i>Дослідна група 2</i>	5,62*	4,12*	3,28*
Крововтрата 2 % стосовно маси щура	(5,21; 6,07) (n= 8)	(3,89; 4,32) (n= 6)	(3,11; 3,35) (n= 6)
p	>0,05	<0,05	<0,05

Після моделювання гострої крововтрати в об'ємі 2 % стосовно маси щура через 1 добу експерименту показник практично не відрізнявся від контролю ($p > 0,05$), проте через 3 і 7 діб ставав істотно меншим: відповідно на 29,9 та 44,2 % ($p < 0,05$).

Порівняння дослідних груп з різним об'ємом крововтрати показало, що через 1 добу посттравматичного періоду відмінності між дослідними групами 1 і 2 за каталазною активністю нирки були статистично не вірогідними ($p > 0,05$). Проте через 3 і 7 діб у дослідній групі 2 показник ставав статистично вірогідно меншим: відповідно на 16,4 та 24,8 % ($p < 0,05$).

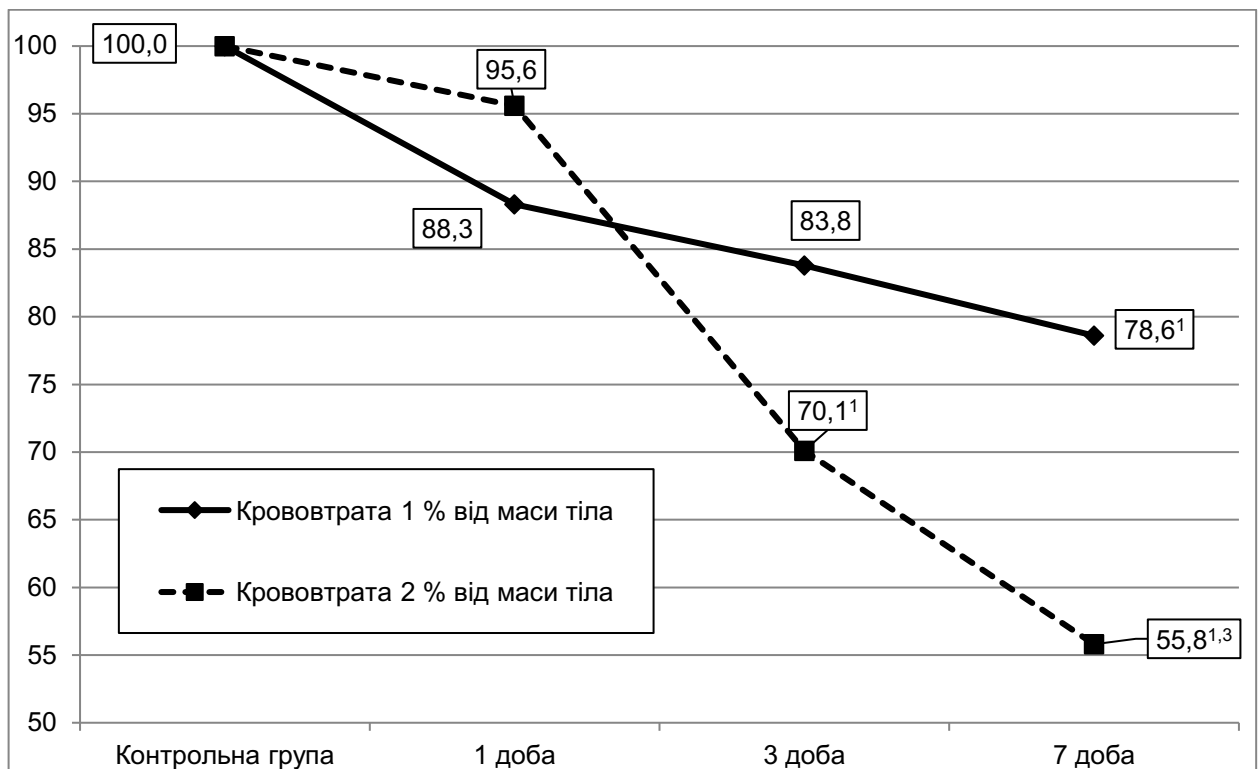


Рисунок 3.9 – Динаміка каталазної активності нирки (у відсотках до рівня контрольної групи) після моделювання гострої крововтрати в об'ємі, пропорційному 1 та 2 % маси щура

Застосування з корегувальною метою розчину Рінгера лактату (рис. 3.10) щурам, яким моделювали гостру крововтрату в об'ємі 2 % стосовно маси щура, через 1 добу експерименту порівняно зі щурами без корекції не викликало істотних змін величини каталазної активності нирки ($p > 0,05$). Проте через 3 і 7 діб показник ставав істотно більшим: відповідно на 15,0 та 18,4 % ($p < 0,05$).

Уведення розчину Рінгера в комбінації з 2-етил-6-метил-3-оксипіридину сукцинатом через 1 добу експерименту порівняно з тваринами без корекції теж не супроводжувалося статистично значущими відхиленнями каталазної активності нирки ($p > 0,05$). Проте через 3 доби у групі з корекцією показник зростав на 24,3 % ($p < 0,05$), через 7 діб – на 47,7 % ($p < 0,05$). Порівняння дослідних груп, яким застосовували різні методи інфузійної терапії показало, що за умов комбінації розчину Рінгера лактату з 2-етил-6-метил-3-оксипіридину

сукцинатом каталазна активність нирки через 1 і 3 доби експерименту істотно не відрізнялася ($p > 0,05$), проте через 7 діб ставала статистично вірогідно більшою, ніж у групі, якій вводили лише розчин Рінгера лактату – на 24,8 % ($p < 0,05$).

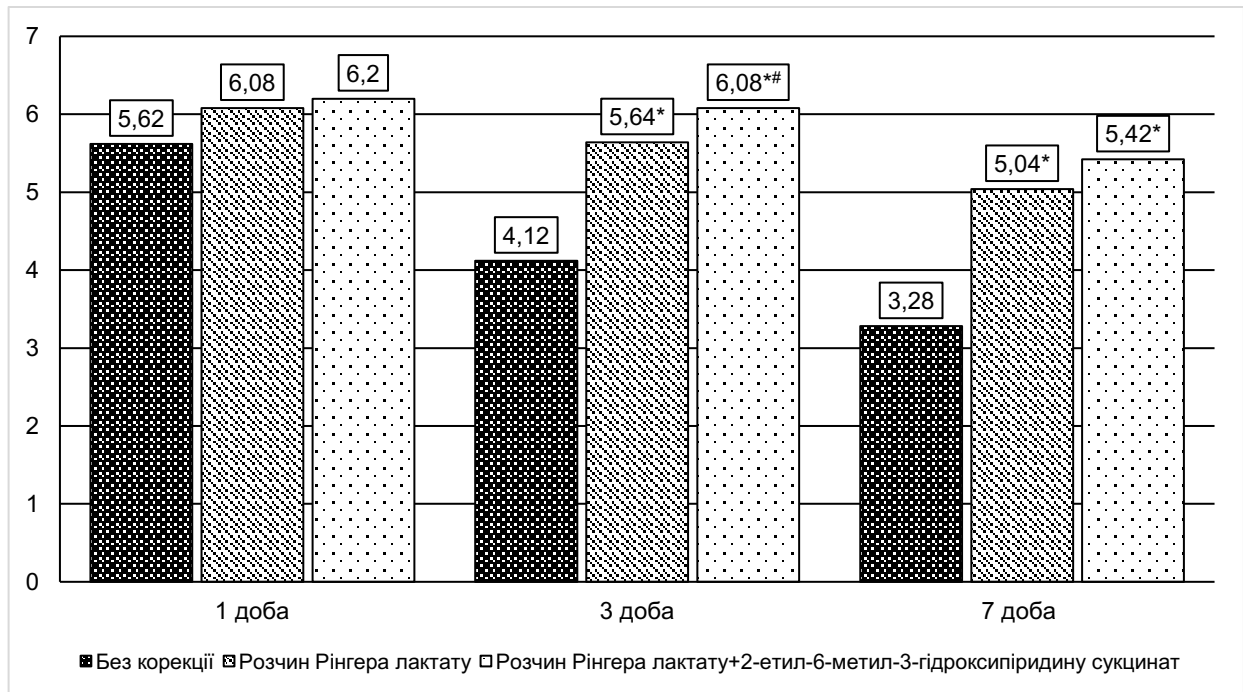


Рисунок 3.10 – Каталазна активність нирки ($\text{мкат} \cdot \text{кг}^{-1}$) після гострої крововтрати в об'ємі 2 % стосовно маси щура та її корекції розчином Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом

Дослідження антиоксидантно-прооксидантного балансу в нирці (табл. 3.6, рис. 3.11) за умов гострої крововтрати в об'ємі 1 % стосовно маси щура, який оцінювали за величиною АПІ, показало, що у всі терміни посттравматичного періоду показник порівняно з контролем ставав статистично вірогідно меншим: відповідно на 38,3, 51,5 та 58,8 % ($p < 0,05$). В динаміці показник знижувався з 1 до 7 діб експерименту і в кожен наступний термін ставав істотно меншим, ніж у попередній: через 3 доби на 21,4 % порівняно з результатом 1 доби ($p < 0,05$), через 7 діб порівняно з результатом 1 і 3 діб відповідно на 31,2 та 15,0 % ($p < 0,05$).

Таблиця 3.6 – Величина АПІ нирки (ум.од.) після моделювання гострої крововтрати в об'ємі, пропорційному 1 та 2 % маси щура (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній кuartилі)

Дослідна група	Термін після гострої крововтрати		
	1 доба	3 доби	7 діб
Контроль = 3,71 (3,29; 4,18) (n= 6)			
Дослідна група 1	2,29*	1,80*	1,46*
Крововтрата 1 % стосовно маси щура	(2,24; 2,35) (n= 9)	(1,70; 1,97) (n= 8)	(1,41; 1,55) (n= 8)
Дослідна група 2	1,99*	1,17*	0,78*
Крововтрата 2 % стосовно маси щура	(1,87; 2,22) (n= 8)	(1,16; 1,26) (n= 6)	(0,75; 0,85) (n= 6)
p	>0,05	<0,05	<0,05

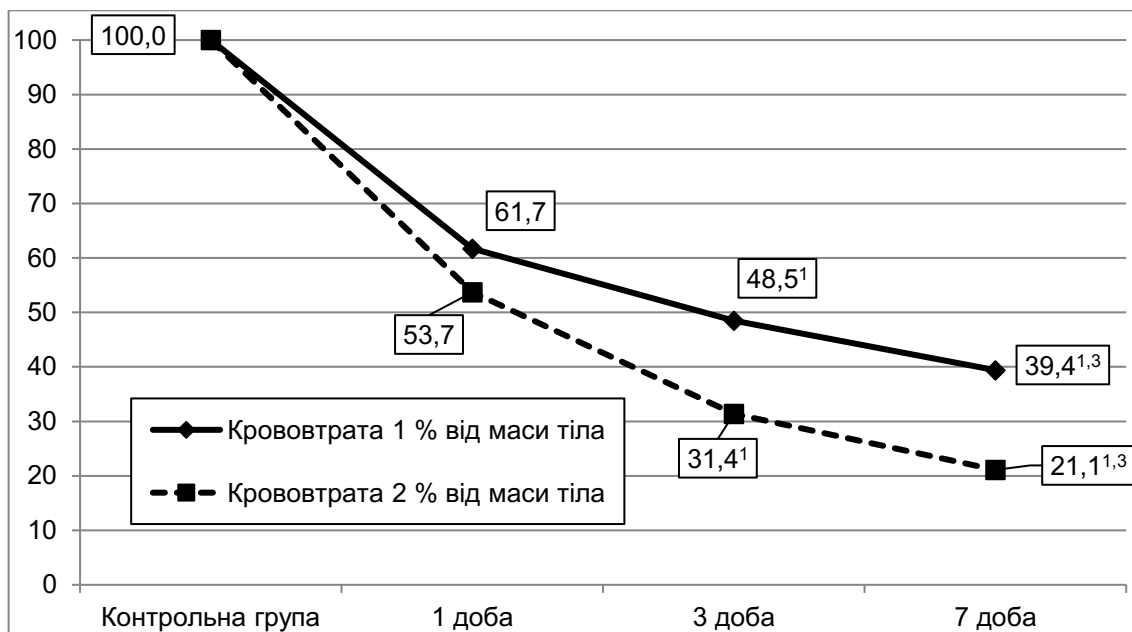


Рисунок 3.11 – Динаміка величини АПІ нирки (у відсотках до рівня контрольної групи) після моделювання гострої крововтрати в об'ємі, пропорційному 1 та 2 % маси щура

Моделювання гострої крововтрати в об'ємі 2 % стосовно маси щура через 1 добу експерименту порівняно з контролем викликало зниження величини АПІ нирки на 45,8 % ($p < 0,05$). Через 3 і 7 діб величина досліджуваного показника у

щурів з гострою крововтратою ставала ще меншою: відповідно на 68,5 та 71,1 % ($p < 0,05$).

Порівняння дослідних груп з різним об'ємом крововтрати показало, що через 1 добу посттравматичного періоду відмінності між дослідними групами 1 і 2 за величиною АПІ нирки були статистично не вірогідними ($p > 0,05$). Проте через 3 і 7 діб у дослідній групі 2 показник ставав статистично вірогідно меншим: відповідно на 35,0 та 46,6 % ($p < 0,05$).

Застосування з корегувальною метою розчину Рінгера лактату (рис. 3.12) у щурів з гострою крововтратою в об'ємі 2 % стосовно маси щура порівняно з аналогічною групою щурів без корекції, починаючи з 3 доби експерименту, викликало статистично вірогідне підвищення величини АПІ нирки: через 3 доби – на 40,2 % ($p < 0,05$), через 7 діб – на 36,6 % ($p < 0,05$).

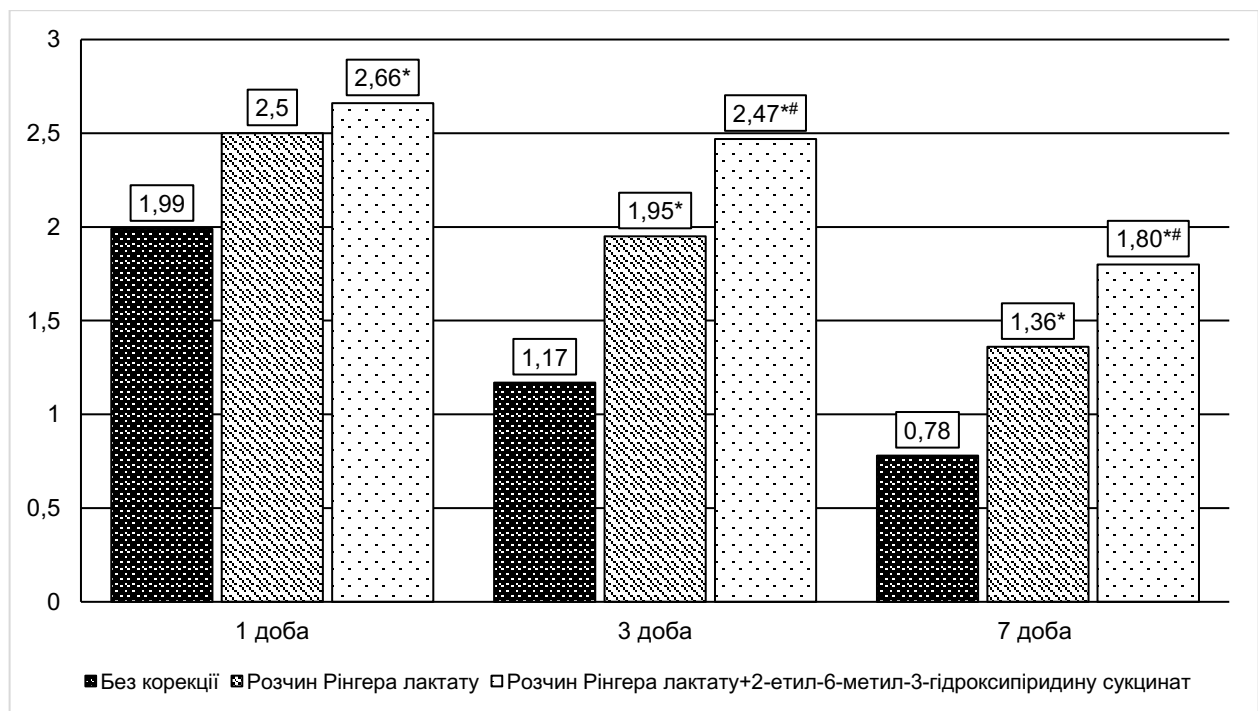


Рисунок 3.12 – Величина АПІ нирки (ум.од.) після гострої крововтрати в об'ємі 2 % стосовно маси щура та її корекції розчином Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом

Уведення розчину Рінгера в комбінації з 2-етил-6-метил-3-оксипіридину сукцинатом порівняно зі щурами без корекції супроводжувалося статистично

значущим зростанням величини АПІ у всі терміни спостереження: через 1 добу – на 22,4 % ($p < 0,05$), через 3 доби – у 2,02 раза ($p < 0,05$), через 7 діб – на 94,3 % ($p < 0,05$).

Порівняння дослідних груп, в яких застосовували різні методи інфузійної терапії, показало, що через 3 і 7 діб спостереження застосування розчину Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-оксипіридину сукцинатом зумовило статистично вірогідно більше зростання величини АПІ нирки, порівняно з монотерапією кристалоїдом: відповідно на 44,5 та 42,2 % ($p < 0,05$).

Таким чином, моделювання гострої крововтрати в об'ємі 1 % від маси щура через 1 добу експерименту порівняно з контролем викликає статистично вірогідне зниження СОД-активності нирки з наступною нормалізацією через 3 і 7 діб та поступове зменшення каталазної активності та величини АПІ нирки з 1 до 7 діб, які у всі терміни експерименту істотно менші, ніж у контролі.

За умов гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси щура СОД- і каталазна активність та величина АПІ нирки у всі терміни експерименту суттєво менша, ніж у контролі. Показники поступово зменшуються з 1 до 7 діб і через 7 діб статистично вірогідно менші порівняно з результатом 1 і 3 діб експерименту.

Застосування у щурів з гострою крововтратою в об'ємі 2 % від маси щура розчину Рінгера лактату порівняно зі щурами без корекції супроводжується статистично вірогідно більшою СОД-активністю нирки через 1 і 3 доби експерименту, каталазної активності та величини АПІ нирки – через 3 і 7 діб експерименту.

За умов корекції щурів з гострою крововтратою в об'ємі 2 % від маси тіла розчину Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом порівняно зі щурами без корекції відмічають статистично вірогідно більшу СОД-активність і величину АПІ нирки у всі терміни експерименту та каталазну активність нирки через 3 і 7 діб.

Порівняння дослідних груп, в яких застосовували різні методи інфузійної терапії, показало, що через 7 діб спостереження застосування розчину Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-оксипіридину сукцинатом зумовило

статистично вірогідно більше зростання величини СОД-активності нирки, через 3 доби – каталазної активності нирки, через 3 і 7 діб – величини АПІ нирки порівняно з монотерапією кристалоїдом.

3.3 Особливості показників глутатіонової антиоксидантної системи

Як видно з табл. 3.7 та рис. 3.13, під впливом гострої крововтрати в об'ємі 1 % від маси щура порівняно з контролем вміст ВГ у нирці через 1 добу експерименту статистично вірогідно зменшувався (на 38,9 %, $p < 0,05$).

Таблиця 3.7 – Вміст відновленого глутатіону в нирці ($\text{ммоль} \cdot \text{кг}^{-1}$) після моделювання гострої крововтрати в об'ємі, пропорційному 1 та 2 % маси щура (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній квантілі)

Дослідна група	Термін після гострої крововтрати		
	1 доба	3 доби	7 діб
Контроль = 0,347 (0,307; 0,390) (n= 6)			
<i>Дослідна група 1</i>	0,212*	0,300	0,360
Крововтрата 1 % стосовно маси щура	(0,197; 0,218) (n= 9)	(0,290; 0,319) (n= 8)	(0,338; 0,372) (n= 8)
<i>Дослідна група 2</i>	0,206*	0,262*	0,253*
Крововтрата 2 % стосовно маси щура	(0,202; 0,209) (n= 8)	(0,250; 0,293) (n= 6)	(0,238; 0,256) (n= 6)
p	>0,05	>0,05	<0,05

У подальшому показник зростав і, починаючи з 3 доби експерименту досягав рівня контролю ($p > 0,05$). Через 3 доби показник був статистично вірогідно більшим порівняно з результатом 1 доби (на 41,5 %, $p < 0,05$), через 7 діб показник істотно перевищував результат 1 і 3 діб експерименту (відповідно на 69,8 та 20,0 %, $p < 0,05$).

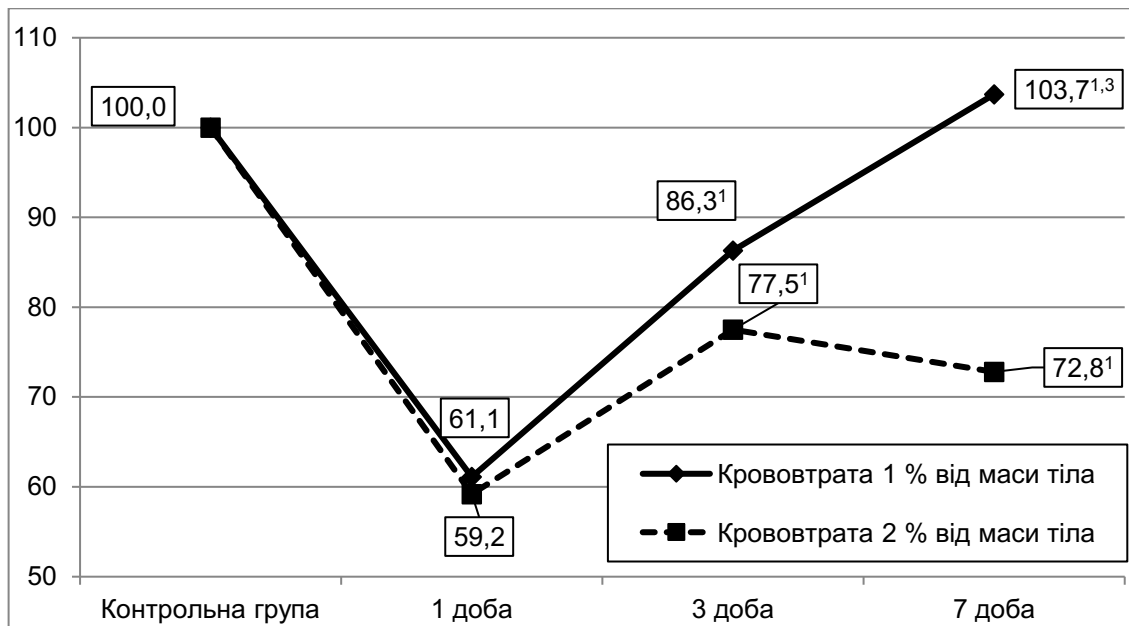


Рисунок 3.13 – Динаміка відновленого глутатіону в нирці (у відсотках до рівня контрольної групи) після моделювання гострої крововтрати в об'ємі, пропорційному 1 та 2 % маси щура

Моделювання гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси щура викликало статистично вірогідне зменшення вмісту в нирці ВГ у всі терміни експерименту: через 1 добу – на 40,6 %, через 3 доби – на 24,5 %, через 7 діб – на 27,1 % ($p < 0,05$).

У динаміці вміст у нирці ВГ досягав мінімальної величини через 1 добу, в подальшому – через 3 доби зростав (на 27,2 % порівняно з результатом 1 доби, $p < 0,05$) і залишався на такому ж рівні через 7 діб експерименту ($p > 0,05$).

Порівняння дослідних груп з різним об'ємом крововтрати показало, що через 1 і 3 доби посттравматичного періоду відмінності між дослідними групами 1 і 2 за вмістом ВГ у нирці були статистично не вірогідними ($p > 0,05$). Проте через 7 діб у дослідній групі 2 показник був статистично вірогідно меншим: на 29,7 % ($p < 0,05$).

Застосування щурам з гострою крововтратою в об'ємі 2 % від маси тіла (рис. 3.14) з метою корекції розчину Рінгера лактату порівняно зі щурами без корекції супроводжувалося істотно більшим вмістом у нирці ВГ – на 25,2 % ($p < 0,05$). Через 3 і 7 діб монотерапія кристалоїдом не викликала статистично

значущого збільшення вмісту ВГ у нирці. Показник залишався на рівні щурів без корекції ($p>0,05$).

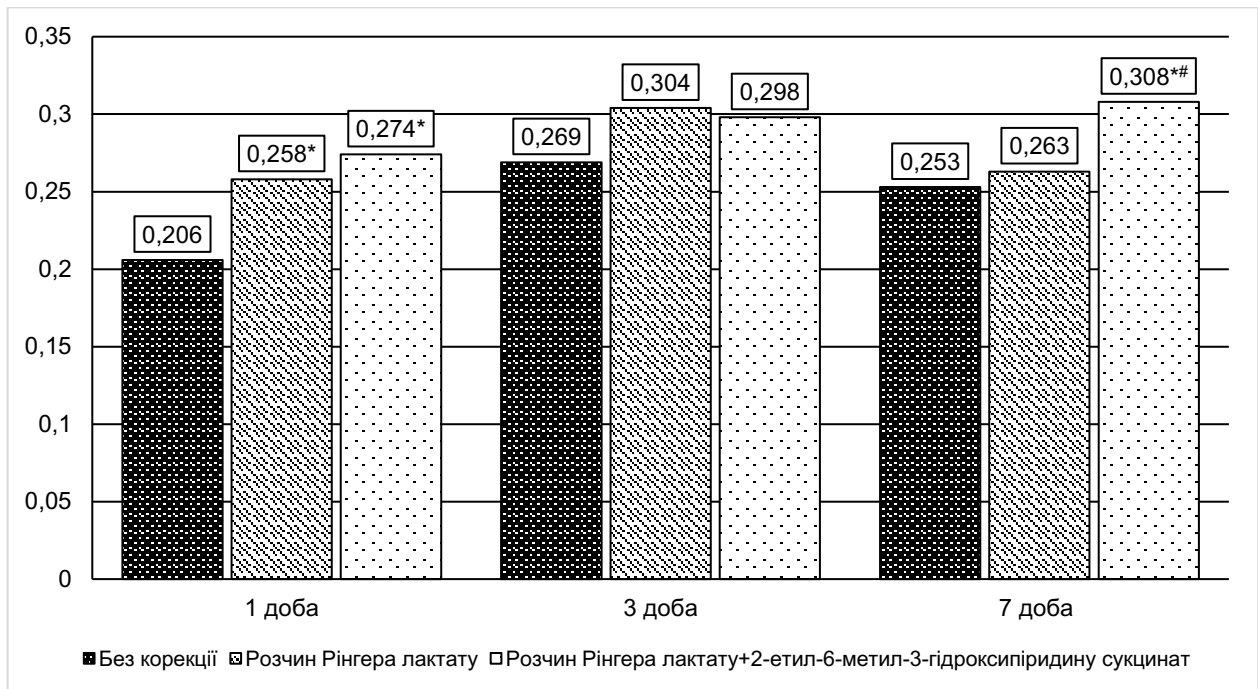


Рисунок 3.14 – Вміст відновленого глутатіону в нирці ($\text{ммоль}\cdot\text{кг}^{-1}$) після гострої крововтрати в об'ємі 2 % стосовно маси щура та її корекції розчином Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом

Комбіноване застосування щурам з гострою крововтратою в об'ємі 2 % від маси тіла з метою корекції розчину Рінгера лактату і 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату порівняно зі щурами без корекції через 1 добу експерименту теж викликало збільшення вмісту ВГ у нирці – на 33,0 % ($p<0,05$). Через 3 доби експерименту відмінності між цими дослідними групами були статистично не вірогідними ($p>0,05$). Проте через 7 діб показник у групі щурів з корекцією перевищував групу порівняння на 21,7 %, що виявилось статистично значущим ($p<0,05$).

Порівняння дослідних груп, в яких застосовували різні методи інфузійної терапії, показало, що через 7 діб експерименту застосування розчину Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-оксипіридину сукцинатом зумовило статистично вірогідно більше зростання вмісту ВГ у нирці, порівняно з

монотерапією кристалоїдом: на 17,1 % ($p < 0,05$).

ГП-активність нирки (табл. 3.8, рис. 3.15) під впливом гострої крововтрати в об'ємі 1 % від маси щура через 1 і 3 доби експерименту була статистично вірогідно меншою, ніж у контролі (відповідно на 38,0 та 22,2 %, $p < 0,05$). В динаміці показник досягав мінімуму через 1 добу і в подальшому зростав. Через 3 доби показник перевищував результат 1 доби на 25,5 % ($p < 0,05$). Через 7 діб показник досягав рівня контролю ($p > 0,05$) і був статистично вірогідно більшим, ніж через 1 і 3 доби експерименту (відповідно на 67,9 та 33,7 %, $p < 0,05$).

Таблиця 3.8 – Глутатіонпероксидазна активність нирки ($\text{ммоль} \cdot \text{хв}^{-1} \cdot \text{кг}^{-1}$) після моделювання гострої крововтрати в об'ємі, пропорційному 1 та 2 % маси щура (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній квантилі)

Дослідна група	Термін після гострої крововтрати		
	1 доба	3 доби	7 діб
Контроль = 0,442 (0,419; 0,471) (n= 6)			
<i>Дослідна група 1</i>	0,274*	0,344*	0,460
Крововтрата 1 % стосовно маси щура	(0,252; 0,277) (n= 9)	(0,329; 0,359) (n= 8)	(0,436; 0,466) (n= 8)
<i>Дослідна група 2</i>	0,296*	0,329*	0,304*
Крововтрата 2 % стосовно маси щура	(0,250; 0,301) (n= 8)	(0,312; 0,350) (n= 6)	(0,283; 0,315) (n= 6)
p	>0,05	>0,05	<0,05

Моделювання гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси щура викликала статистично вірогідно зниження ГП-активності нирки у всі терміни експерименту: через 1 добу – на 33,0 %, через 3 доби – на 25,6 %%, через 7 діб – на 31,2 % ($p < 0,05$).

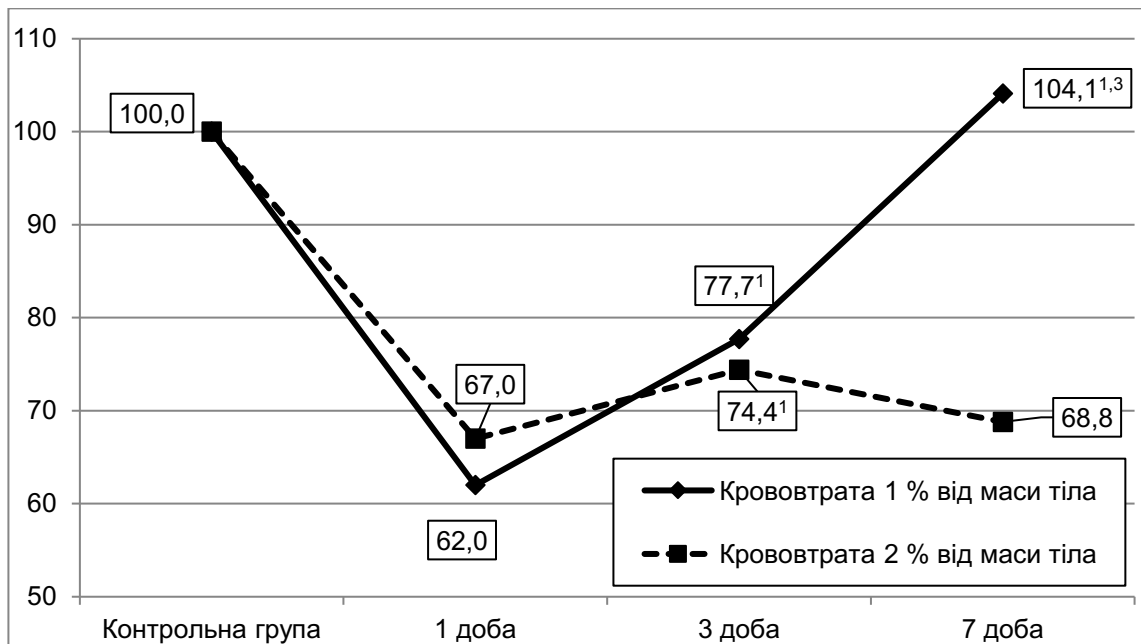


Рисунок 3.15 – Динаміка глутатіонпероксидазної активності нирки (у відсотках до рівня контрольної групи) після моделювання гострої крововтрати в об'ємі, пропорційному 1 та 2 % маси щура

В динаміці ГП-активність нирки змінювалася хвилеподібно. Показник досягав мінімуму через 1 добу. Далі – через 3 доби показник зростав, що виявилось статистично вірогідно більшим, ніж у попередній термін спостереження (на 11,1 %, $p < 0,05$). Через 7 діб показник повторно знижувався й суттєво не відрізнявся від результатів попередніх термінів спостереження ($p > 0,05$).

Порівняння дослідних груп з різним об'ємом крововтрати показало, що через 1 і 3 доби посттравматичного періоду відмінності між дослідними групами 1 і 2 за ГП-активністю в нирці були статистично не вірогідними ($p > 0,05$). Проте через 7 діб у дослідній групі 2 показник був статистично вірогідно меншим: на 33,9 % ($p < 0,05$).

Застосування щурам з гострою крововтратою в об'ємі 2 % від маси тіла з метою корекції розчину Рінгера лактату (рис. 3.16) порівняно зі щурами без корекції у всі терміни експерименту не викликало статистично значущих відмінностей величини ГП-активності нирки ($p > 0,05$).

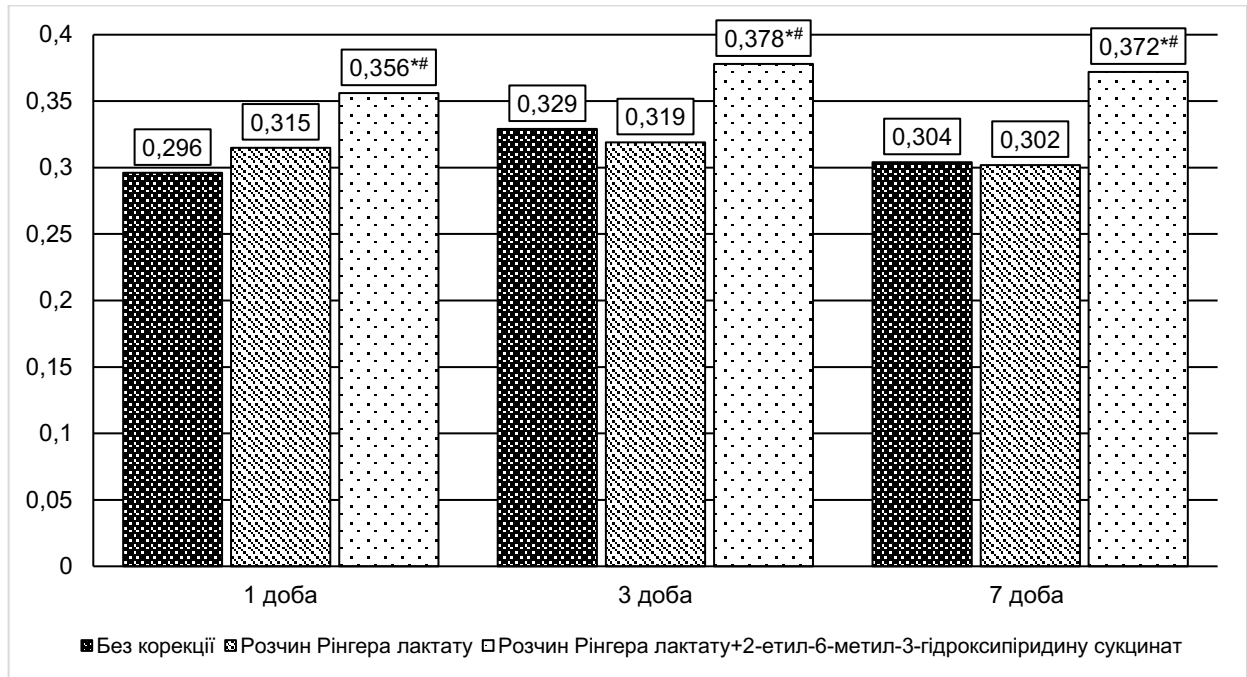


Рисунок 3.16 – Глутатіонпероксидазна активність нирки ($\text{ммоль} \cdot \text{хв}^{-1} \cdot \text{кг}^{-1}$) після гострої крововтрати в об'ємі 2 % стосовно маси щура та її корекції розчином Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом

Застосування щурам з гострою крововтратою в об'ємі 2 % від маси тіла з метою корекції розчину Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом порівняно зі щурами без корекції у всі терміни експерименту супроводжувалося статистично вірогідно більшою ГП-активністю в нирці: через 1 добу – на 20,3 %, через 3 доби – на 14,9 %, через 7 діб – на 22,4 % ($p < 0,05$). Порівняно зі щурами, яким застосовували монотерапію кристалоїдом, за умов комбінованого введення розчину Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом ГП-активність в ниці теж у всі терміни експерименту виявилася статистично вірогідно більшою: відповідно на 13,0, 18,5 та 23,2 % ($p < 0,05$).

Аналіз динаміки величини ГР-активності нирки (табл. 3.9, рис. 3.17) показав, що під впливом гострої крововтрати в об'ємі 1 % від маси щура у всі терміни експерименту показник порівняно з контролем знижувався, проте результат виявився статистично не вірогідним ($p > 0,05$). В динаміці показник досягав мінімуму через 1 добу і до 7 доби зростав. В цей термін показник

перевищував результат 1 і 3 діб експерименту відповідно на 20,5 та 14,9 %, що виявилось статистично значущим ($p < 0,05$).

Таблиця 3.9 – Глутатіонредуктазна активність нирки ($\text{ммоль} \cdot \text{хв}^{-1} \cdot \text{кг}^{-1}$) після моделювання гострої крововтрати в об'ємі, пропорційному 1 та 2 % маси щура (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній кuartилі)

Дослідна група	Термін після гострої крововтрати		
	1 доба	3 доби	7 діб
Контроль = 0,367 (0,335; 0,409) (n= 6)			
<i>Дослідна група 1</i>	0,332	0,348	0,400
Крововтрата 1 % стосовно маси щура	(0,304; 0,356) (n= 9)	(0,332; 0,364) (n= 8)	(0,384; 0,419) (n= 8)
<i>Дослідна група 2</i>	0,161*	0,186*	0,191*
Крововтрата 2 % стосовно маси щура	(0,152; 0,183) (n= 8)	(0,165; 0,216) (n= 6)	(0,175; 0,211) (n= 6)
p	<0,05	<0,05	<0,05

Моделювання гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси тіла за цих умов теж супроводжувалося зниженням ГР-активності в нирці. У всі терміни експерименту показник порівняно з контролем був статистично вірогідно меншим: через 1 добу – на 56,1 %, через 3 доби – на 49,3 %, через 7 діб – на 48,0 % ($p < 0,05$). Порівняння дослідних груп, в яких моделювали різну за об'ємом крововтрати показало, що у всі терміни експерименту величина ГР-активності нирки була статистично вірогідно меншою: через 1 добу – на 51,5 %, через 3 доби – на 43,4 %, через 7 діб – на 52,25 % ($p < 0,05$).

Застосування щурам з гострою крововтратою в об'ємі 2 % від маси щура з метою корекції розчину Рінгера лактату порівняно зі щурами без корекції супроводжувалося збільшенням ГР-активності в нирці, проте результат у всі терміни експерименту виявився статистично не вірогідним ($p > 0,05$).

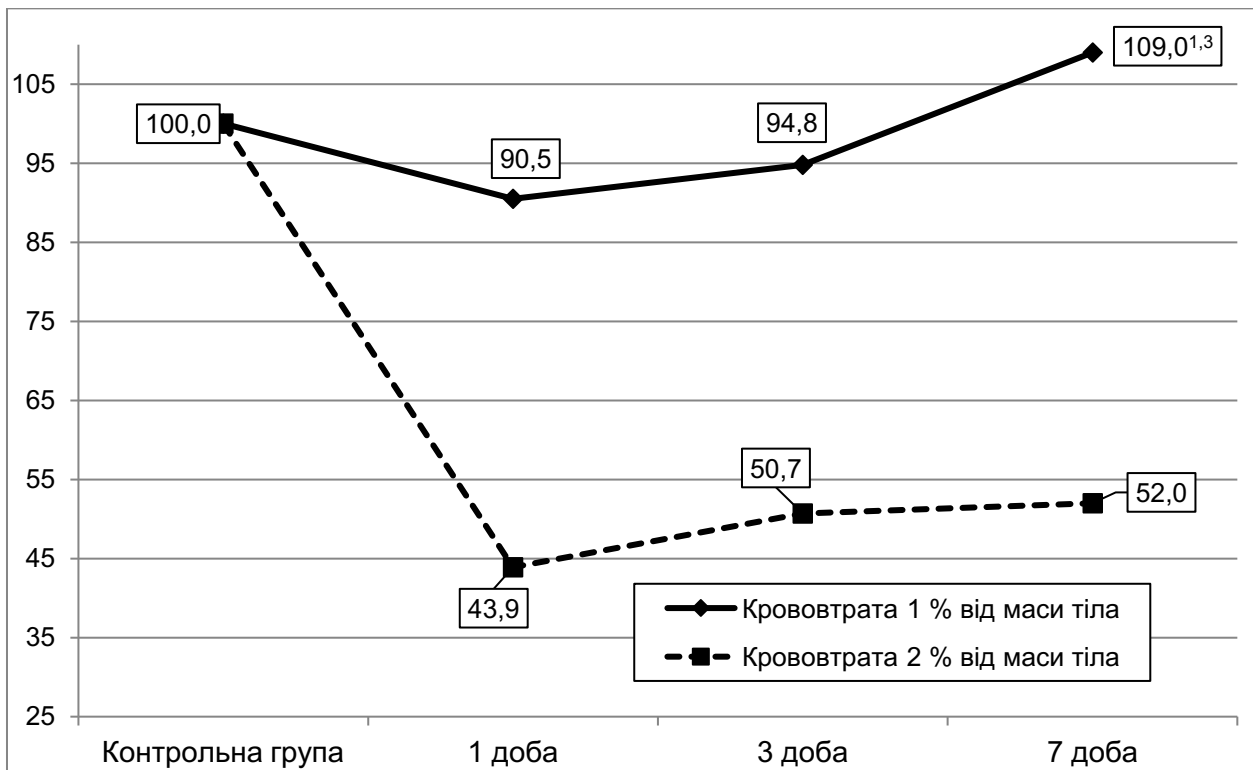


Рисунок 3.17 – Динаміка глутатіонпероксидазної активності нирки (у відсотках до рівня контрольної групи) після моделювання гострої крововтрати в об'ємі, пропорційному 1 та 2 % маси щура

Застосування щурам з гострою крововтратою в об'ємі 2 % від маси щура з метою корекції розчину Рінгера лактату (рис. 3.18) в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом порівняно зі щурами без корекції супроводжувалося збільшенням ГР-активності в нирці у всі терміни експерименту: відповідно на 34,9, 40,9 та 47,6 % ($p < 0,05$). Аналогічно показник виявився істотно більшим і порівняно зі щурами, яким застосовували монотерапію розчином кристалоїду (відповідно на 27,6, 31,0 та 22,1 % ($p < 0,05$)).

Таким чином, під впливом гострої крововтрати в об'ємі 1 % від маси щура відмічають порушення глутатіонової антиоксидантної системи нирок з характерним зниженням вмісту в нирці ВГ та ГП-активності через 1 добу експерименту і наступною нормалізацією цих показників через 7 діб. 1 % гостра крововтрата викликає зниження й ГР-активності нирки, проте результат у всі терміни експерименту статистично не вірогідний.

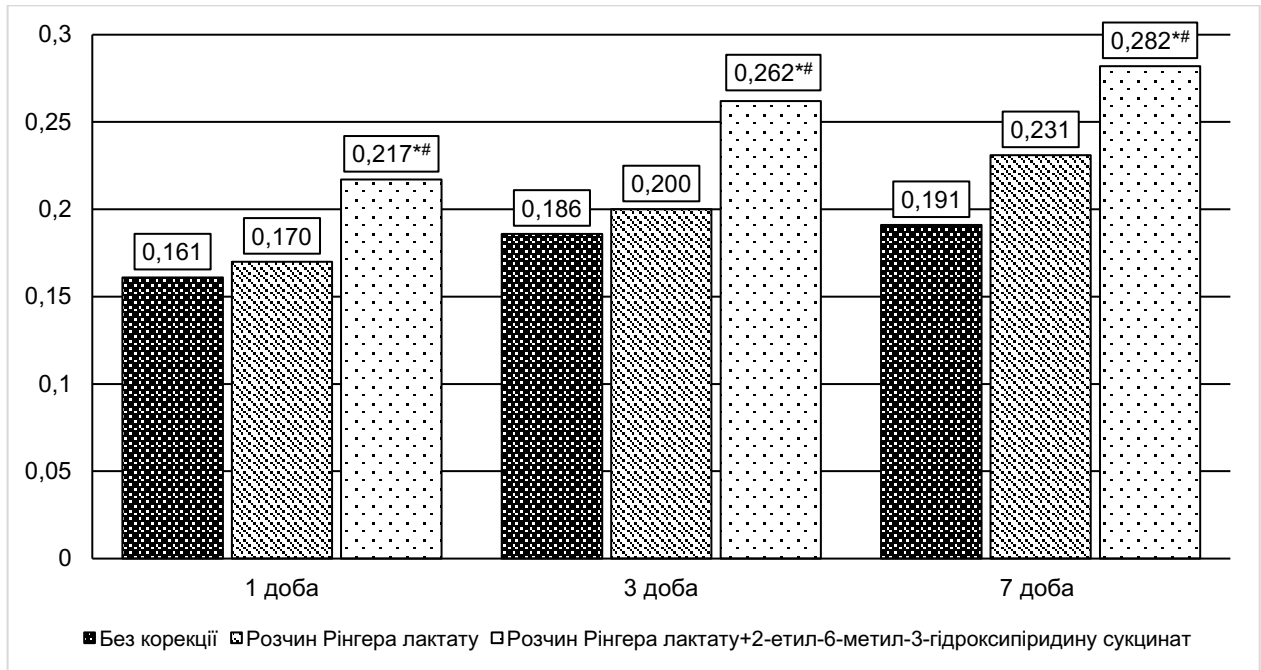


Рисунок 3.18 – Глутатіонредуктазна активність нирки ($\text{ммоль} \cdot \text{хв}^{-1} \cdot \text{кг}^{-1}$) після гострої крововтрати в об'ємі 2 % стосовно маси щура та її корекції розчином Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом

Моделювання гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси щура у всі терміни експерименту викликає статистично значуще зниження вмісту в нирці ВГ, ГП- та ГР-активності. В динаміці показники досягають мінімуму через 1 добу з наступним зростанням до 3 доби, яке не досягає рівня контролю.

У дослідній групі з 2 % гострою крововтратою вміст ВГ та ГП-активність у нирці через 7 діб експерименту суттєво менша, ніж у щурів з 1 % крововтратою. Водночас ГР-активність за умов 2 % крововтрати статистично вірогідно менша у всі терміни експерименту.

Застосування щурам з гострою крововтратою в об'ємі 2 % від маси тіла розчину Рінгера лактату порівняно з контролем викликає збільшення вмісту ВГ у нирці через 1 добу експерименту і практично не впливає на ГП- та ГР-активність нирки у всі терміни експерименту. Комбіноване введення розчину Рінгера лактату та 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату порівняно з контролем супроводжується статистично вірогідно більшим вмістом ВГ у нирці через 1 і 7 діб експерименту та зростанням ГП- і ГР-активності у всі терміни

експерименту. Комбінована терапія викликає суттєве зростання вмісту ВГ у нирці через 7 діб експерименту, а також ГП- і ГР-активності нирки у всі терміни експерименту.

На основі наведених у розділі 3 результатів можна сформулювати такі проміжні висновки:

1. Під впливом гострої крововтрати в об'ємі 1 і 2 % від маси щура в нирці посилюється активність процесів ліпідної пероксидації, що виявляють збільшенням порівняно з контролем вмісту первинних і вторинних продуктів ПОЛ. Вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ статистично вірогідно зростає під впливом гострої крововтрати в об'ємі 1 і 2 % від маси щура у всі терміни експерименту і є статистично вірогідно більшим після 2 % крововтрати. Вміст у нирці ДК і ТК після гострої крововтрати в об'єм 1 % від маси щура порівняно з контролем стає істотно більшим лише через 3 і 7 діб експерименту. Гостра крововтрата в об'єм 2 % від маси щура викликає збільшення величини досліджуваних показників починаючи з 1 доби експерименту.

2. Застосування розчину Рінгера лактату порівняно зі щурами без корекції викликає статистично значуще зниження вмісту ТБК-активних продуктів ПОЛ у нирці у всі терміни експерименту, ДК – через 3 і 7 діб експерименту, ТК – через 7 діб. Комбіноване уведення розчину Рінгера лактату з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом порівняно зі щурами без корекції викликає істотне зниження вмісту ТБК-активних продуктів ПОЛ у всі терміни експерименту, ДК – через 3 і 7 діб, ТК – через 1 і 7 діб експерименту. Порівняння дослідних груп, в яких застосовували різні методи інфузійної терапії, показало, що на тлі комбінації розчину Рінгера лактату з 2-етил-6-метил-3-оксипіридину сукцинатом порівняно з уведенням лише розчину Рінгера лактату через 3 і 7 діб експерименту в нирці відмічають статистично вірогідно менший вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ, через 7 діб – вміст ДК і ТК.

3. Моделювання гострої крововтрати в об'ємі 1 % від маси щура через 1 добу експерименту порівняно з контролем викликає статистично вірогідне зниження СОД-активності нирки з наступною нормалізацією через 3 і 7 діб та

поступове зменшення каталазної активності та величини АПІ нирки з 1 до 7 діб, які у всі терміни експерименту істотно менші, ніж у контролі. За умов гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси щура СОД- і каталазна активність та величина АПІ нирки у всі терміни експерименту суттєво менша, ніж у контролі. Показники поступово зменшуються з 1 до 7 діб і через 7 діб статистично вірогідно менші порівняно з результатом 1 і 3 діб експерименту.

4. Застосування у щурів з гострою крововтратою в об'ємі 2 % від маси щура розчину Рінгера лактату порівняно зі щурами без корекції супроводжується статистично вірогідно більшою СОД-активністю нирки через 1 і 3 доби експерименту, каталазної активності та величини АПІ нирки – через 3 і 7 діб експерименту. За умов корекції щурів з гострою крововтратою в об'ємі 2 % від маси тіла розчину Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом порівняно зі щурами без корекції відмічають статистично вірогідно більшу СОД-активність і величину АПІ нирки у всі терміни експерименту та каталазну активність нирки через 3 і 7 діб. Порівняння дослідних груп, в яких застосовували різні методи інфузійної терапії, показало, що через 7 діб спостереження застосування розчину Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-оксипіридину сукцинатом зумовило статистично вірогідно більше зростання величини СОД-активності нирки, через 3 доби – каталазної активності нирки, через 3 і 7 діб – величини АПІ нирки порівняно з монотерапією кристалоїдом.

5. Під впливом гострої крововтрати в об'ємі 1 % від маси щура відмічають порушення глутатіонової антиоксидантної системи нирок з характерним зниженням вмісту в нирці ВГ та ГП-активності через 1 добу експерименту і наступною нормалізацією цих показників через 7 діб. 1 % гостра крововтрата викликає зниження й ГР-активності нирки, проте результат у всі терміни експерименту статистично не вірогідний. Моделювання гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси щура у всі терміни експерименту викликає статистично значуще зниження вмісту в нирці ВГ, ГП- та ГР-активності. В динаміці показники досягають мінімуму через 1 добу з наступним зростанням до 3 доби, яке не

досягає рівня контролю. У дослідній групі з 2 % гострою крововтратою вміст ВГ та ГП-активність у нирці через 7 діб експерименту суттєво менша, ніж у щурів з 1 % крововтратою. Водночас ГР-активність за умов 2 % крововтрати статистично вірогідно менша у всі терміни експерименту.

6. Застосування щурам з гострою крововтратою в об'ємі 2 % від маси тіла розчину Рінгера лактату порівняно з контролем викликає збільшення вмісту ВГ у нирці через 1 добу експерименту і практично не впливає на ГП- та ГР-активність нирки у всі терміни експерименту. Комбіноване уведення розчину Рінгера лактату та 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату порівняно з контролем супроводжується статистично вірогідно більшим вмістом ВГ у нирці через 1 і 7 діб експерименту та зростанням ГП- і ГР-активності у всі терміни експерименту. Комбінована терапія порівняно з монотерапією розчином Рінгера лактату викликає суттєве зростання вмісту ВГ у нирці через 7 діб експерименту, а також ГП- і ГР-активності нирки у всі терміни експерименту.

Наведені в розділі результати знайшли своє відображення у наукових працях автора [181-188].

РОЗДІЛ 4

ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ТА
СТРУКТУРНА ОРГАНІЗАЦІЯ НИРОК ПІСЛЯ МОДЕЛЮВАННЯ
ГОСТРОЇ КРОВОВТРАТИ В ОБ'ЄМІ 1 ТА 2 % ВІД МАСИ ЩУРА ТА
ЕФЕКТИВНІСТЬ КОРЕКЦІЇ РОЗЧИНОМ РІНГЕРА ЛАКТАТУ В
КОМБІНАЦІЇ З 2-ЕТИЛ-6-МЕТИЛ-3-ГІДРОКСИПІРИДИНУ
СУКЦИНАТОМ

4.1 Порухення діурезу та фільтраційної здатності нирок

Як видно з табл. 4.1 і рис. 3.1, під впливом гострої крововтрати в об'ємі 1 % від маси щура порівняно з контролем відмічали істотне зниження діурезу. Показник досягав мінімальної величини через 1 добу експерименту і ставав на 15,2 % меншим, ніж у контролі ($p < 0,05$). На такому ж рівні показник знаходився й через 3 доби ($p > 0,06$). До 7 доби показник зростав, досягав рівня контрольної групи ($p > 0,05$) і ставав статистично вірогідно більшим, ніж у попередні терміни спостереження – відповідно на 12,2 та 7,9 % ($p < 0,05$)

Моделювання гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси щура порівняно з контролем викликало поступове зниженням величини діурезу з 1 до 7 діб експерименту: через 1 добу – на 37,9 %, через 3 доби – на 44,3 %, через 7 діб – на 51,2 % ($p < 0,05$). Через 7 діб показник ставав істотно меншим, порівняно з результатом 1 доби експерименту (на 21,4 %, $p < 0,05$).

Порівняння дослідних груп показало, що в дослідній групі 2 діурез у всі терміни експерименту виявився статистично вірогідно меншим, порівняно з результатом дослідної групи 1: через 1 добу – на 26,7 %, через 3 доби – на 36,8 %, через 7 діб – на 48,7 % ($p < 0,05$).

Застосування щурам з гострою крововтратою в об'ємі 2 % від маси щура з метою корекції розчину Рінгера лактату (рис. 4.2) через 1 добу не викликало істотних змін величини діурезу порівняно зі щурами без корекції ($p > 0,05$).

Таблиця 4.1 – Діурез (мкл·хв⁻¹·100 г⁻¹) після моделювання гострої крововтрати в об'ємі, пропорційному 1 та 2 % маси щура (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній квантилі)

Дослідна група	Термін після гострої крововтрати		
	1 доба	3 доби	7 діб
Контроль = 37,79 (36,75; 38,42) (n= 6)			
<i>Дослідна група 1</i>	32,05*	33,33*	35,95
Крововтрата 1 % стосовно маси щура	(31,03; 33,21) (n= 9)	(32,55; 33,70) (n= 8)	(35,44; 36,62) (n= 8)
<i>Дослідна група 2</i>	23,48*	21,05*	18,45*
Крововтрата 2 % стосовно маси щура	(22,59; 25,42) (n= 8)	(19,43; 23,12) (n= 6)	(17,90; 19,50) (n= 6)
p	<0,05	<0,05	<0,05
Примітка. Тут і в інших таблицях розділ у 4: * – відмінності стосовно контрольної групи статистично вірогідні (p<0,05); p – відмінності стосовно дослідних груп 1 і 2.			

Через 3 і 7 діб внаслідок застосування розчину Рінгера лактату показник ставав статистично вірогідно більшим, ніж у групі щурів без корекції: відповідно на 15,2 та 20,0 % (p<0,05).

Водночас після застосування розчину Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом порівняно зі щурами без корекції відмічали статистично вірогідне збільшення величини діурезу у всі терміни експерименту: через 1 добу – на 16,2 %, через 3 доби – на 24,2 %, через 7 діб – на 42,2 % (p<0,05).

Порівняння дослідних груп з різними методами інфузійної терапії показало, що за умов комбінованого застосування розчину Рінгера лактату та 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату через 7 діб експерименту діурез виявився статистично вірогідно більшим, ніж після монотерапії розчину Рінгера лактату (на 18,4 %, p<0,05).

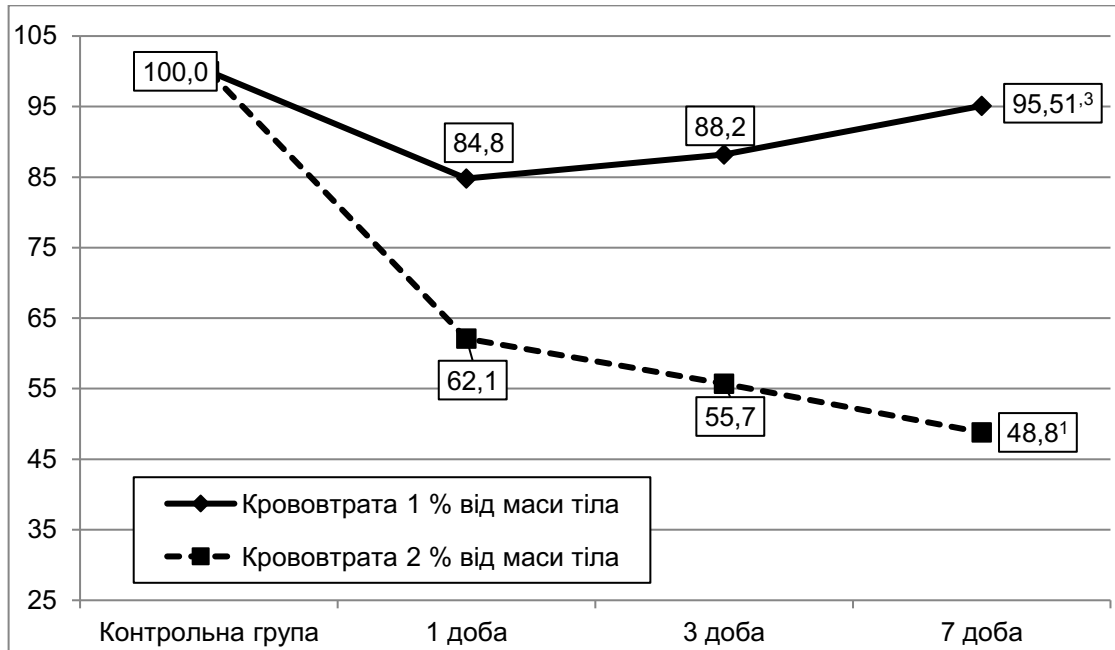


Рисунок 4.1 – Динаміка діурезу (у відсотках до рівня контрольної групи) після моделювання гострої крововтрати в об'ємі, пропорційному 1 та 2 % маси щура

Примітка. Тут і на інших рисунках розділу 4: ^{1,3} – відмінності стосовно результату 1 і 3 діб статистично вірогідні ($p < 0,05$)

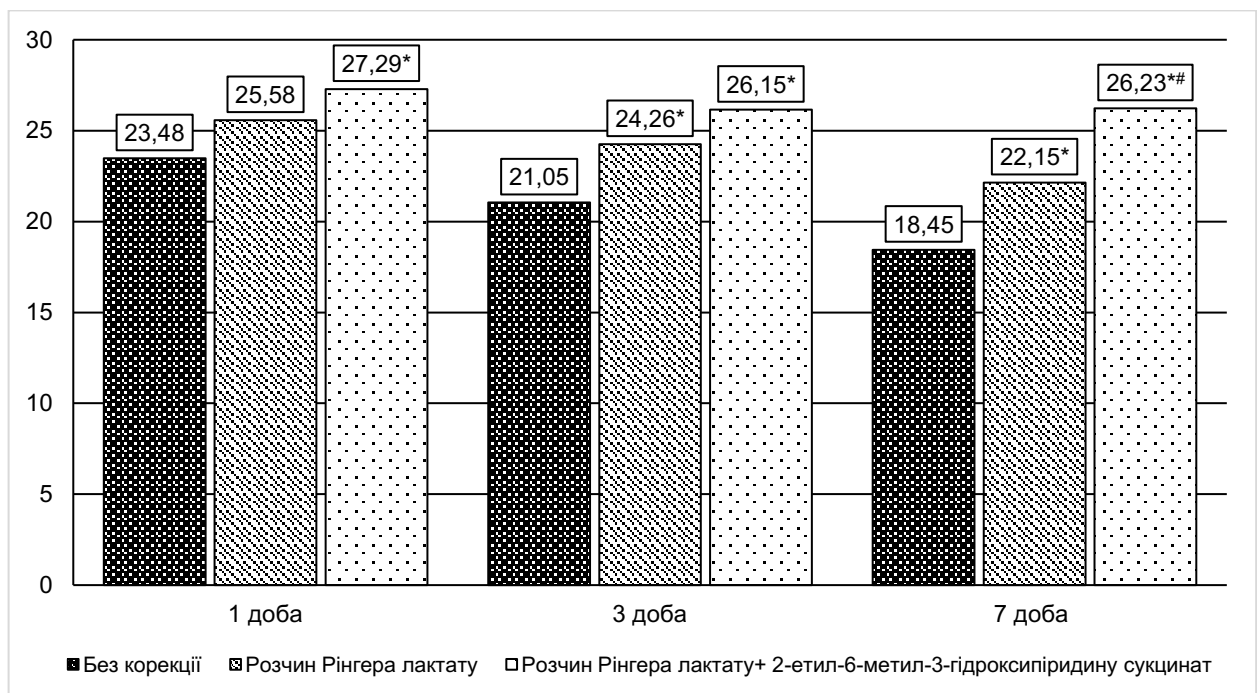


Рисунок 4.2 – Діурез ($\text{мкл}\cdot\text{хв}^{-1}\cdot 100\text{ г}^{-1}$) після гострої крововтрати в об'ємі 2 % стосовно маси щура та корекції розчином Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом

Примітка. Тут і на інших рисунках розділу 4: * – відмінності стосовно групи без корекції статистично вірогідні ($p < 0,05$); # – відмінності стосовно групи, яка отримувала розчин Рінгера лактат статистично вірогідні ($p < 0,05$).

На тлі наведених порушень величини діурезу відмічали зниження ШКФ (табл. 4.2, рис. 4.3). Після моделювання гострої крововтрати в об'ємі 1 % від маси щура величина ШКФ порівняно з контролем через 1 і 3 доби експерименту була статистично вірогідно меншою – відповідно на 20,2 та 24,6 % ($p < 0,05$). Через 7 діб показник зростав, досягав рівня контрольної групи ($p > 0,05$) і був суттєво більшим, ніж через 1 і 3 доби експерименту (відповідно на 20,6 та 27,5 % ($p < 0,05$)).

Таблиця 4.2 – Швидкість клубочкової фільтрації ($\text{мкл} \cdot \text{хв}^{-1} \cdot 100 \text{ г}^{-1}$) після моделювання гострої крововтрати в об'ємі, пропорційному 1 та 2 % маси щура (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній кuartилі)

Дослідна група	Термін після гострої крововтрати		
	1 доба	3 доби	7 діб
Контроль = 419,5 (378,2; 434,2) (n= 6)			
<i>Дослідна група 1</i>	334,6*	316,4*	403,5
Крововтрата 1 % стосовно маси щура	(320,5; 369,2) (n= 9)	(270,8; 345,3) (n= 8)	(383,9; 422,9) (n= 8)
<i>Дослідна група 2</i>	220,1*	160,4*	134,9*
Крововтрата 2 % стосовно маси щура	(205,3; 252,3) (n= 8)	(156,3; 163,3) (n= 6)	(115,0; 144,9) (n= 6)
p	<0,05	<0,05	<0,05

Моделювання гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси щура показник, як і величина діурезу поступово знижувалася з 1 до 7 діб експерименту. Порівняно з контролем величина ШКФ через 1 добу ставала меншою на 47, %, через 3 доби – на 61,8 %, через 7 діб – на 64,8 % ($p < 0,05$). У кожен наступний термін експерименту показник ставав статистично вірогідно меншим, ніж у попередній: через 3 доби – на 27, % порівняно з результатом 1 доби ($p < 0,05$), через 7 діб – на

51,3 % порівняно з результатом 1 доби ($p<0,05$) та на 15,9 % порівняно з результатом 3 доби експерименту ($p<0,05$).

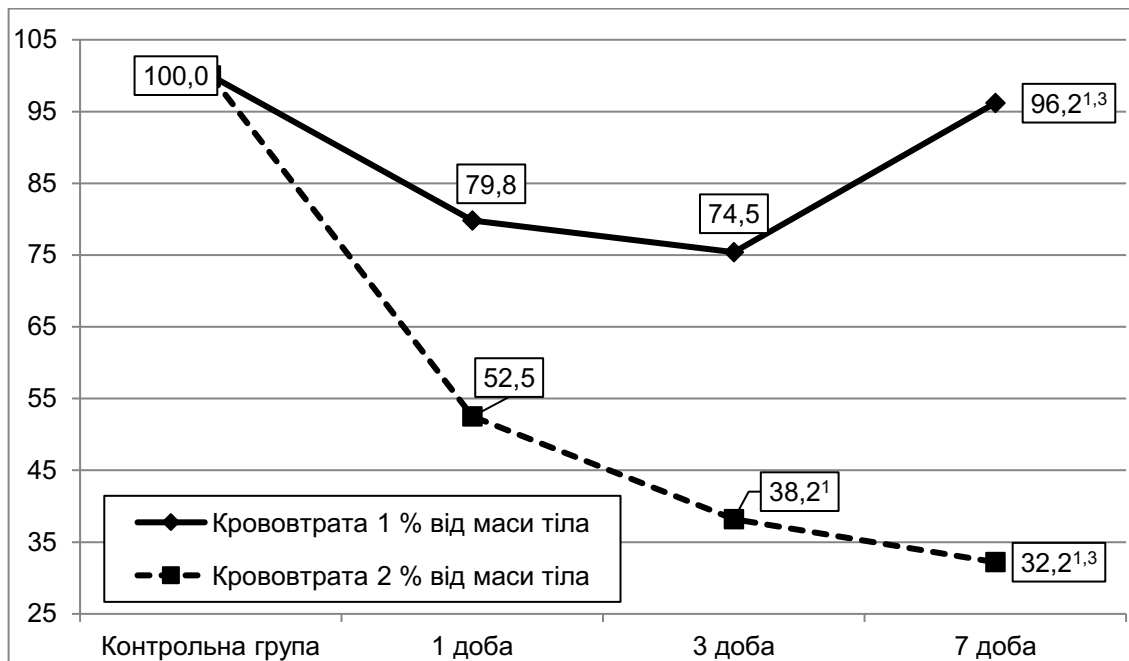


Рисунок 4.3 – Динаміка ШКФ (у відсотках до рівня контрольної групи) після моделювання гострої крововтрати в об'ємі, пропорційному 1 та 2 % маси щура

Порівняння дослідних груп між собою показало, що за умов гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси щура величина ШКФ у всі терміни експерименту виявилася статистично вірогідно меншою порівняно з результатом гострої крововтрати в об'ємі 1 % від маси щура: через 1 добу на 34,2 %, через 3 доби – на 49,3 %, через 7 діб – на 66,6 % ($p<0,05$).

Застосування щурам з гострою крововтратою в об'ємі 2 % від маси щура метою корекції розчину Рінгера лактату (рис. 4.4) через 1 добу експерименту не викликало істотних відхилень величини ШКФ порівняно зі щурами без корекції ($p>0,05$). Водночас через 3 і 7 діб експерименту показник ставав статистично вірогідно більшим: відповідно на 42, % ($p<0,05$), через 7 діб – на 16,6 % ($p<0,05$).

Уведення щурам з гострою крововтратою в об'ємі 2 % від маси щура розчину Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом теж через 1 добу експерименту не викликало істотних відхилень величини ШКФ порівняно з результатом щурів без корекції ($p>0,05$). Через 3 і 7

діб показник ставав статистично вірогідно більшим – відповідно на 49,8 та 54,6 % ($p < 0,05$).

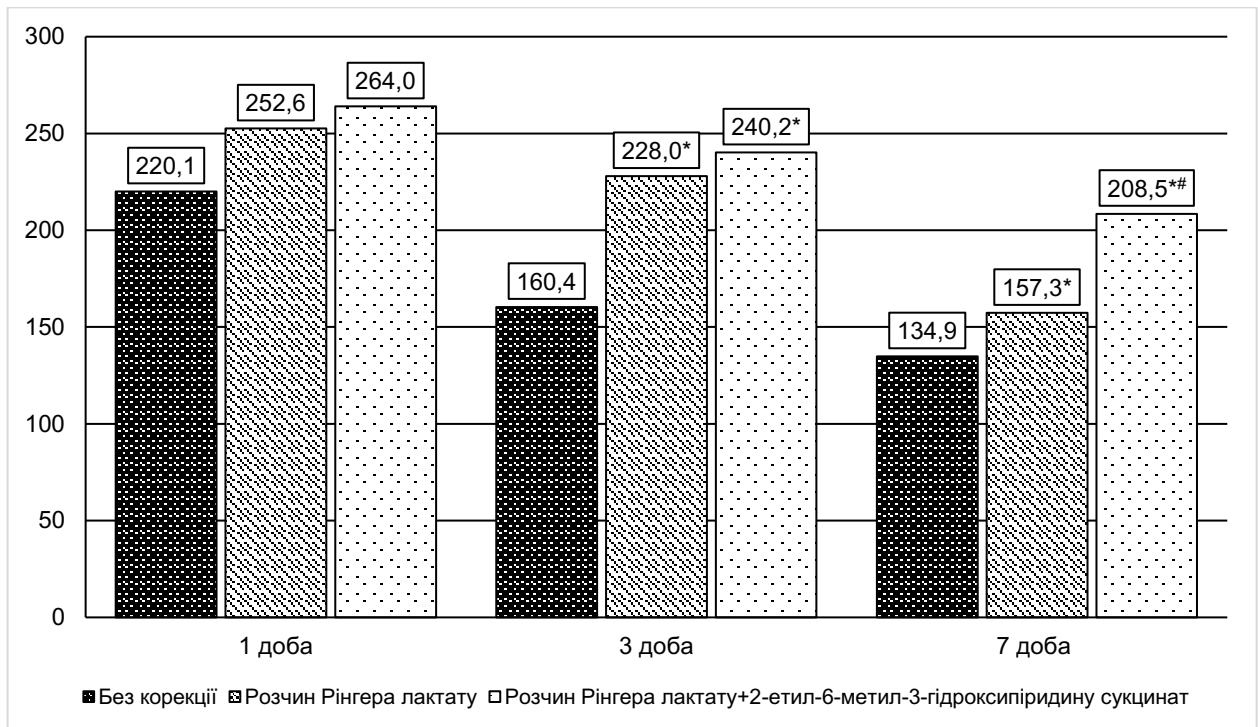


Рисунок 4.4 – Швидкість клубочкової фільтрації ($\text{мкл} \cdot \text{хв}^{-1} \cdot 100 \text{ г}^{-1}$) після гострої крововтрати в об'ємі 2 % стосовно маси щура та її корекції розчином Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом

Порівняння дослідних груп з 2 % гострою крововтратою, яким застосовували різні методи інфузійної терапії показало, що величина ШКФ за умов комбінованої терапії виявилася статистично вірогідно більшою лише через 7 діб експерименту (на 32,5 %, $p < 0,05$).

Аналіз вмісту креатиніну в сироватці крові показав (табл. 4.3, рис. 4.5), що після моделювання гострої крововтрати в об'ємі 1 % від маси щура показник через 1 і 3 доби експерименту виявився статистично вірогідно більшим, ніж у контролі – відповідно на 16,1 та 28,2 % ($p < 0,05$). Через 7 діб показник знижувався й досягав рівня контролю ($p > 0,05$). В цей термі показник ставав на 8,4 % меншим, порівняно з результатом 1 доби експерименту ($p < 0,05$), та на 17,1 % ($p < 0,05$).

Таблиця 4.3 – Вміст креатиніну в сироватці крові (мкмоль·л⁻¹) після моделювання гострої крововтрати в об'ємі, пропорційному 1 та 2 % маси щура (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній квантилі)

Дослідна група	Термін після гострої крововтрати		
	1 доба	3 доби	7 діб
Контроль = 72,7 (69,4; 74,2) (n= 6)			
<i>Дослідна група 1</i>	84,4*	93,2*	77,3
Крововтрата 1 % стосовно маси щура	(81,2; 87,6) (n= 9)	(86,8; 96,7) (n= 8)	(73,0; 80,5) (n= 8)
<i>Дослідна група 2</i>	88,6*	127,0*	145,8*
Крововтрата 2 % стосовно маси щура	(81,6; 95,5) (n= 8)	(123,8; 131,0) (n= 6)	(133,2; 151,9) (n= 6)
p	>0,05	<0,05	<0,05

Моделювання гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси щура викликало поступове зростання величини досліджуваного показника з 1 до 7 діб експерименту: через 1 добу – на 21,9 %, через 3 доби – на 74,7 %, через 7 діб – у 2,01 раза (p<0,05). У кожен наступний термін експерименту показник ставав статистично вірогідно більшим, ніж у попередній: через 3 доби – на 43,3 % порівняно з результатом 1 доби (p<0,05). через 7 діб – на 34,6 % порівняно з результатом 1 доби (p<0,05) та на 14,8 % порівняно з результатом 3 доби експерименту (p<0,05).

Порівняння дослідних груп з різною за об'ємом гострою крововтратою показало, що за умов 2 % крововтрати через 1 добу експерименту вміст креатиніну в сироватці крові істотно не відрізнявся від дослідної групи з 1 % гострою крововтратою (p>0,05). Проте через 3 і 7 діб експерименту показник за умов гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси щура ставав статистично вірогідно більшим – відповідно на 36,3 та 88,6 % (p<0,05).

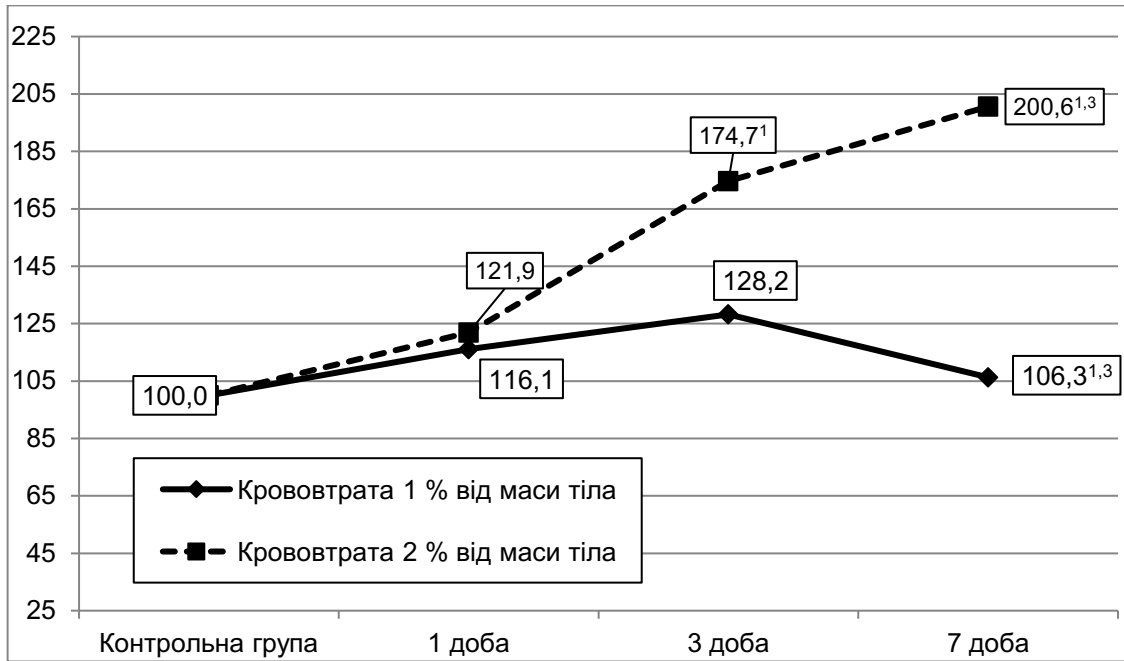


Рисунок 4.5 – Динаміка креатиніну в сироватці крові (у відсотках до рівня контрольної групи) після моделювання гострої крововтрати в об'ємі, пропорційному 1 та 2 % маси щура

Застосування щурам з гострою крововтратою в об'ємі 2 % від маси щура розчину Рінгера лактату (рис. 4.6) порівняно зі щурами без корекції викликало зниження вмісту в сироватці крові креатиніну у всі терміни експерименту, проте результат виявся статистично вірогідним лише через 3 доби експерименту (на 19,0 %, $p < 0,05$).

Застосування з корегувальною метою розчину Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом порівняно зі щурами без корекції викликало статистично вірогідне зниження вмісту в сироватці крові креатиніну через 3 і 7 діб експерименту: відповідно на 24,0 та 22,2 % ($p < 0,05$).

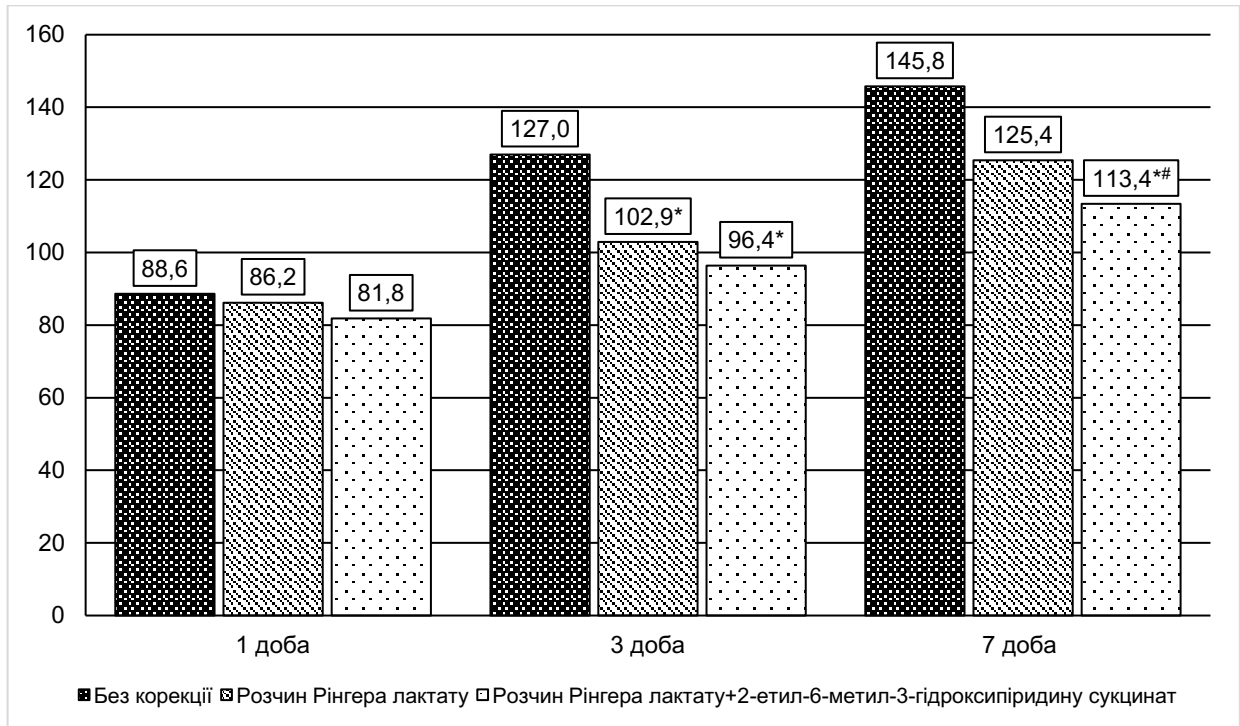


Рисунок 4.6 – Вміст креатиніну в сироватці крові ($\mu\text{моль}\cdot\text{л}^{-1}$) після гострої крововтрати в об'ємі 2 % стосовно маси щура та її корекції розчином Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом

Порівняння дослідних груп, яким застосовували різні методи інфузійної терапії показало, що через 1 і 3 доби статистично значущих відмінностей не спостерігали. Водочас через 7 діб застосування комбінованої терапії супроводжувалося статистично вірогідно меншим вмістом креатиніну в сироватці крові порівняно з монотерапією кристалоїдом – на 9,6 % ($p < 0,05$).

Аналіз вмісту креатиніну в сечі показав (табл. 4.4, рис. 4.7), що під впливом гострої крововтрати в об'ємі 1 % від маси щура порівняно з контролем відмічали двофазне зростання досліджуваного показника з першим підвищенням – через 1 добу експерименту та другим підвищенням – через 7 діб ($p < 0,05$). У всі терміни експерименту відмінності між термінами спостереження були статистично не вірогідними ($p > 0,05$).

Моделювання гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси щура викликало поступове зростання вмісту креатиніну в сечі з 1 до 7 діб експерименту: через 1 добу – на 9,5 %, через 3 доби – на 19,9 %, через 7 діб – на 24,7 % ($p < 0,05$).

Показник досягав максимуму через 3 доби, на 12,6 % перевищував результат 1 доби ($p < 0,05$) і залишався на такому ж рівні до 7 доби експерименту ($p > 0,05$).

Таблиця 4.4 – Вміст креатиніну в сечі ($\text{мкмоль} \cdot \text{л}^{-1}$) після моделювання гострої крововтрати в об'ємі, пропорційному 1 та 2 % маси щура (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній кuartилі)

Дослідна група	Термін після гострої крововтрати		
	1 доба	3 доби	7 діб
Контроль = 796,6 (770,5; 802,8) (n= 6)			
<i>Дослідна група 1</i>	872,4*	845,5	855,6*
Крововтрата 1 % стосовно маси щура	(853,4; 906,1) (n= 9)	(780,2; 930,6) (n= 8)	(827,0; 902,4) (n= 8)
<i>Дослідна група 2</i>	849,6*	955,1*	993,6*
Крововтрата 2 % стосовно маси щура	(821,1; 858,3) (n= 8)	(946,6; 1000,6) (n= 6)	(934,6; 1046,6) (n= 6)
p	>0,05	<0,05	<0,05

Порівняння дослідних груп з різною за об'ємом гострою крововтратою показало, що через 1 добу експерименту відмінності між дослідними групами були статистично не вірогідними ($p > 0,05$). Проте через 3 і 7 діб показник за умов 2 % гострої крововтрати був істотно більшим (відповідно на 13,0 та 16,1 %, $p < 0,05$).

Застосування з метою корекції розчину Рінгера лактату щурам з гострою крововтратою в об'ємі 2 % від маси щура (рис. 4.8) через 1 добу експерименту не викликало істотних відмінностей вмісту креатиніну в сечі порівняно зі щурами без корекції ($p > 0,05$). Проте через 3 і 7 діб показник ставав статистично вірогідно меншим ($p < 0,05$). Так само в ці ж терміни відмічали статистично значуще зниження вмісту креатиніну в сечі порівняно з контролем і після застосування

комбінації розчину Рінгера лактату з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом (відповідно на 9,9 та 11,6 %, $p < 0,05$).

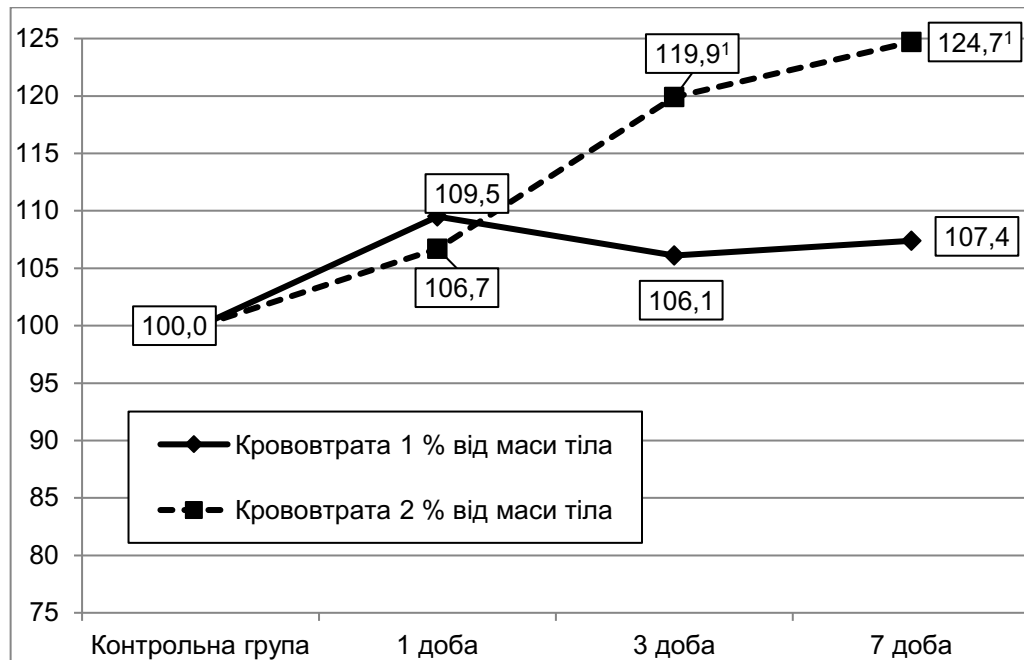


Рисунок 4.7 – Динаміка креатиніну в сечі (у відсотках до рівня контрольної групи) після моделювання гострої крововтрати в об'ємі, пропорційному 1 та 2 % маси щура

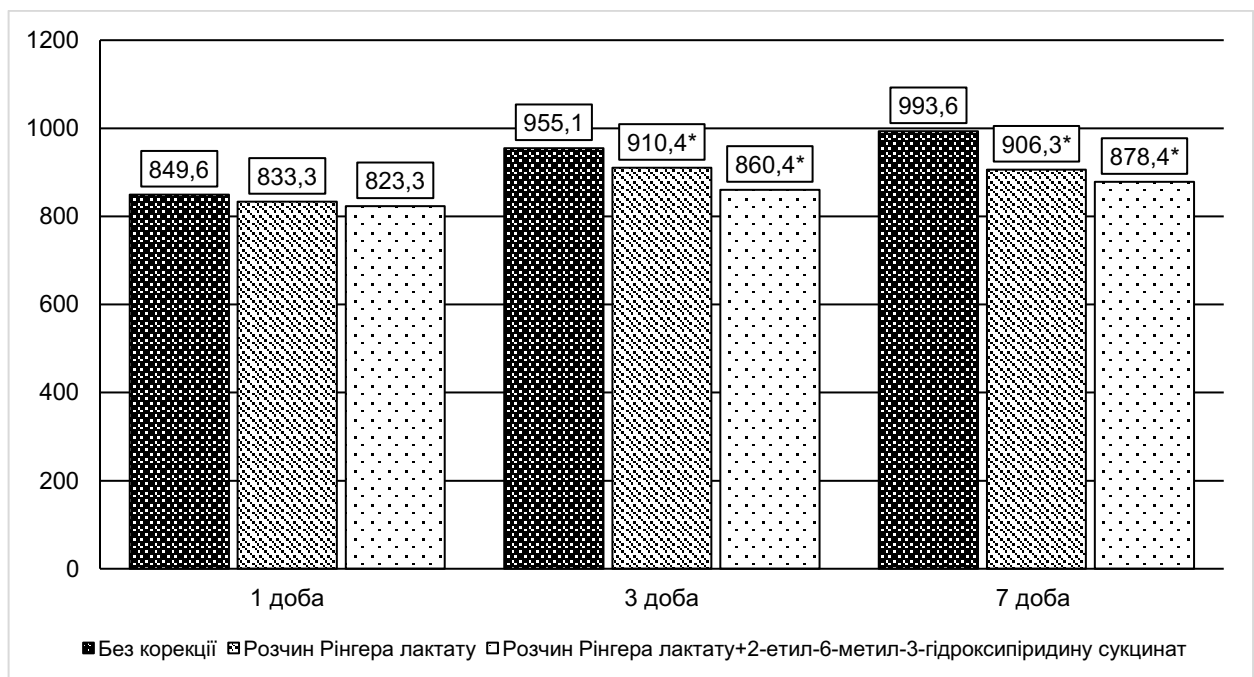


Рисунок 4.8 – Вміст креатиніну в сечі (мкмоль·л⁻¹) після гострої крововтрати в об'ємі 2 % стосовно маси щура та її корекції розчином Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом

Порівняння дослідних груп, в яких застосовували лише розчин Рінгера лактату та його комбінацію з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом, істотних відмінностей за вмістом креатиніну в сечі не виявило ($p > 0,05$).

Аналіз кліренсу креатиніну показав (табл. 4.5, рис. 4.9), що під впливом гострої крововтрати в об'ємі 1 % від маси щура показник через 1 і 3 діб ставав істотно меншим, ніж у контролі (відповідно на 20,2 та 24,6 %, $p < 0,05$).

Таблиця 4.5 – Кліренс креатиніну ($\text{мкмоль} \cdot \text{л}^{-1}$) після моделювання гострої крововтрати в об'ємі, пропорційному 1 та 2 % маси щура (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній кuartилі)

Дослідна група	Термін після гострої крововтрати		
	1 доба	3 доби	7 діб
Контроль = 50,34 (45,39; 52,10) (n= 6)			
<i>Дослідна група 1</i>	40,15*	37,97*	48,42
Крововтрата 1 % стосовно маси щура	(38,46; 40,70) (n= 9)	(32,49; 41,43) (n= 8)	(46,07; 50,75) (n= 8)
<i>Дослідна група 2</i>	26,42*	19,25*	16,19*
Крововтрата 2 % стосовно маси щура	(24,64; 30,27) (n= 8)	(18,75; 19,66) (n= 6)	(13,80; 17,39) (n= 6)
p	<0,05	<0,05	<0,05

Через 7 діб показник збільшувався й досягав рівня контрольної групи ($p > 0,05$). В цей термін експерименту показник статистично вірогідно перевищував результат 1 і 3 діб (відповідно на 20,6 та 27,5 %, $p < 0,05$).

Моделювання гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси щура показник поступово знижувався з 1 до 7 діб і в усі терміни експерименту був статистично вірогідно меншим, ніж у контролі: відповідно на 47,5, 61,8 та 67,8 % ($p < 0,05$).

У кожен наступний термін експерименту показник ставав статистично вірогідно меншим, ніж у попередній: через 3 доби – на 27,1 % порівняно з

результатом 1 доби ($p < 0,05$), через 7 діб – на 38,4 % порівняно з результатом 1 доби ($p < 0,05$), та на 15,9 % порівняно з результатом 3 доби експерименту ($p < 0,05$).

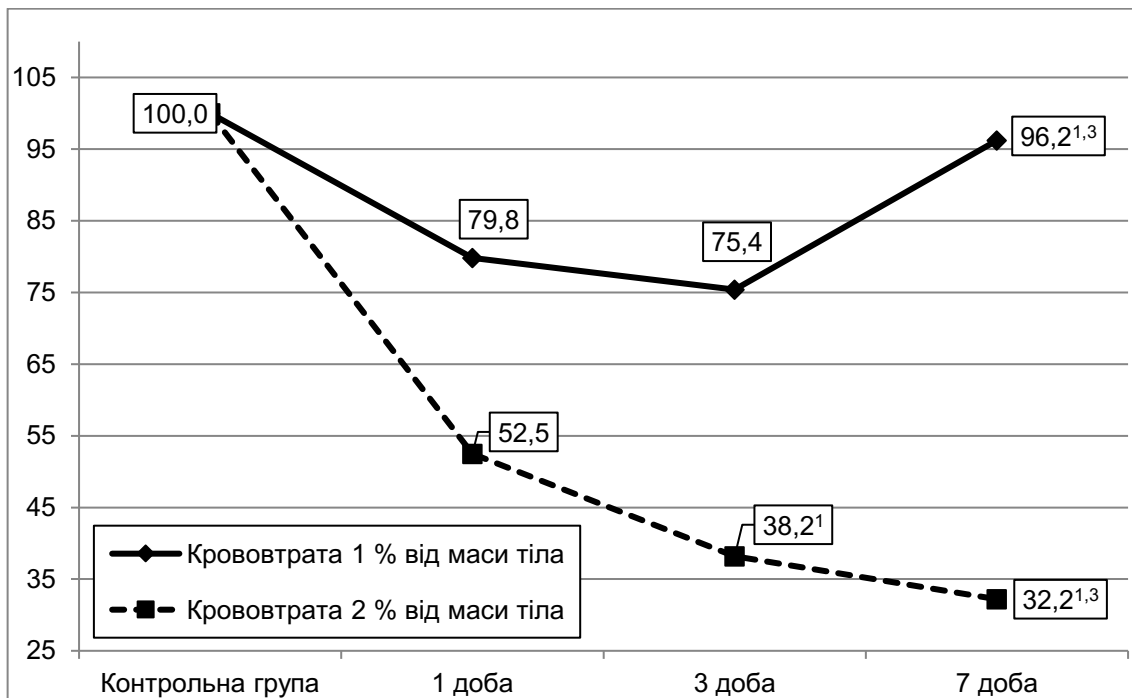


Рисунок 4.9 – Динаміка кліренсу креатиніну (у відсотках до рівня контрольної групи) після моделювання гострої крововтрати в об'ємі, пропорційному 1 та 2 % маси щура

Порівняння дослідних груп з різною за об'ємом гострою крововтратою показало, що в усі терміни експерименту кліренс креатиніну за умов гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси щура був статистично вірогідно меншим: через 1 добу – на 34,2 %, через 3 доби – на 49,3 %, через 7 діб – на 66,5 % ($p < 0,05$).

Застосування щурам з гострою крововтратою в об'ємі 2 % від маси розчину Рінгера лактату (рис. 4.10) порівняно зі щурами без корекції супроводжувалося збільшенням кліренсу креатиніну у всі терміни експерименту, проте результат виявився статистично вірогідним лише через 3 доби – на 42,1 % ($p < 0,05$). Аналогічно більшим виявився кліренс креатиніну й після комбінованого застосування розчину Рінгера лактату та 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину

сукцинату. Порівняно зі щурами без корекції показник ставав статистично вірогідним через 3 і 7 діб експерименту – відповідно на 49,7 та 54,5 % ($p < 0,05$).

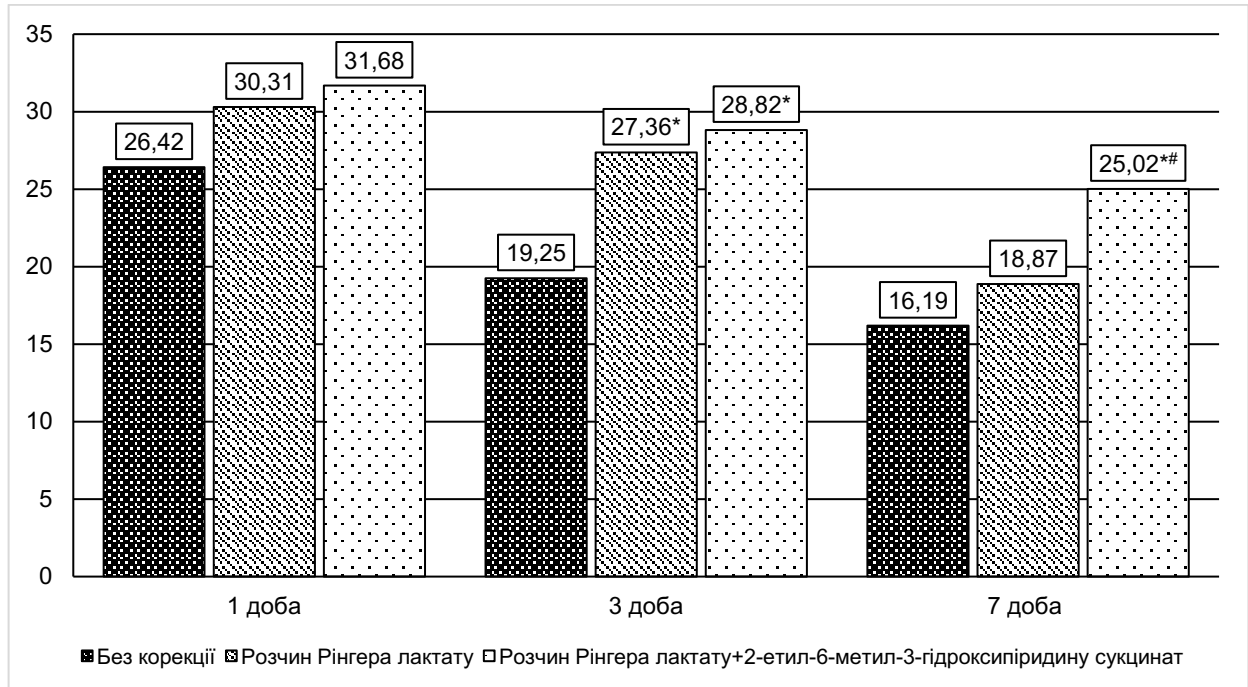


Рисунок 4.10 – Кліренс креатиніну ($\mu\text{моль}\cdot\text{л}^{-1}$) після гострої крововтрати в об'ємі 2 % стосовно маси щура та її корекції розчином Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом

Застосування комбінованої терапії також викликало збільшення величини досліджуваного показника й порівняно з результатом монотерапії розчином Рінгера лактату, проте результат був статистично вірогідним лише через 7 діб експерименту (на 32,6 %, $p < 0,05$).

Аналіз величини екскреції креатиніну показав (табл. 4.6, рис. 11), що після моделювання гострої крововтрати в об'ємі 1 % від маси щура показник суттєво не відрізнявся від величини контрольної групи у всі терміни експерименту ($p > 0,05$).

Таблиця 4.6 – Екскреція креатиніну (ммоль·2 год⁻¹) з розрахунку на 100 г маси тварини після моделювання гострої крововтрати в об'ємі, пропорційному 1 та 2 % маси щура (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній кватилі)

Дослідна група	Термін після гострої крововтрати		
	1 доба	3 доби	7 діб
Контроль = 0,212 (0,198; 0,221) (n= 6)			
<i>Дослідна група 1</i>	0,202	0,197	0,228
Крововтрата 1 % стосовно маси щура	(0,202; 0,203) (n= 9)	(0,187; 0,224) (n= 8)	(0,212; 0,234) (n= 8)
<i>Дослідна група 2</i>	0,145*	0,149*	0,139*
Крововтрата 2 % стосовно маси щура	(0,134; 0,150) (n= 8)	(0,142; 0,158) (n= 6)	(0,126; 0,141) (n= 6)
p	<0,05	<0,05	<0,05

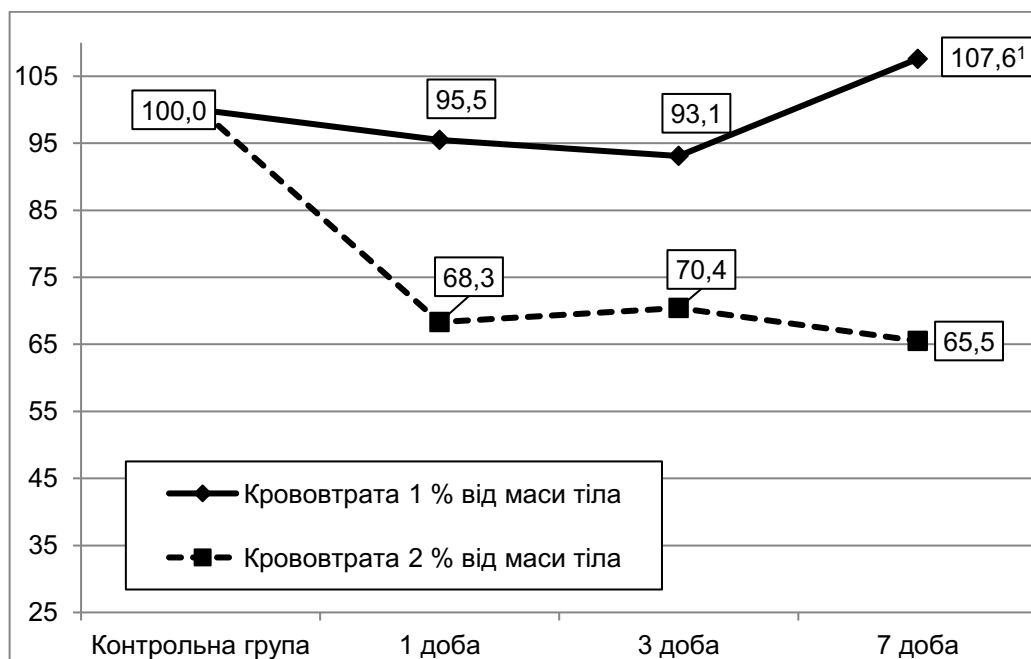


Рисунок 4.11 – Динаміка екскреції креатиніну (у відсотках до рівня контрольної групи) після моделювання гострої крововтрати в об'ємі, пропорційному 1 та 2 % маси щура

За умов гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси щура екскреція креатиніну порівняно з контролем статистично вірогідно знижувалася вже через 1 добу експерименту (на 31,7 %, $p < 0,05$) і залишалася на такому ж рівні до 7 доби ($p > 0,05$).

Порівняння дослідних груп з різною за об'ємом гострою крововтратою показало, що у всі терміни експерименту моделювання гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси щура супроводжувалося статистично вірогідно меншою екскрецією креатиніну порівняно з результатом 1 % крововтрати – відповідно на 28,2, 24,4 та 39,0 % ($p < 0,05$).

Застосування щурам з гострою крововтратою в об'ємі 2 % від маси щура розчину Рінгера лактату (рис. 4.12) порівняно зі щурами без корекції не викликало істотних відмінностей величини екскреції креатиніну у всі терміни експерименту ($p > 0,05$). Водночас, комбіноване застосування розчину Рінгера лактату і 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату порівняно зі щурами без корекції супроводжувалося істотним зростанням екскреції креатиніну через 1 добу експерименту (на 8,3 %, $p < 0,05$) та через 7 діб (на 23,7 %, $p < 0,05$).

Слід зауважити, що через 7 діб експерименту комбінована інфузійна терапія також супроводжувалася істотно більшою екскрецією креатиніну й порівняно зі щурами з монотерапією розчином Рінгера лактату – на 19,4 % ($p < 0,05$).

Таким чином, моделювання гострої крововтрати в об'ємі 1 % від маси щура через 1 і 3 доби експерименту викликає суттєве зниження діурезу, ШКФ, збільшення вмісту креатиніну в сироватці крові та сечі, а також коливальне збільшення вмісту креатиніну в сечі з максимумом через 1 і 7 діб експерименту. За цих умов через 1 і 3 доби експерименту суттєво знижується кліренс креатиніну, проте практично не змінюється його екскреція. До 7 доби показники зростають і досягають рівня контролю.

Моделювання гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси щура з 1 до 7 діб експерименту супроводжується поступовим зниженням величини діурезу, ШКФ, зростанням вмісту креатиніну в сироватці крові та сечі, а також

зменшенням кліренсу та екскреції креатиніну. Досліджувані показники за умов 2 % гострої крововтрати істотно менші порівняно з результатом 1 % гострої крововтрати, особливо через 3 і 7 діб експерименту.

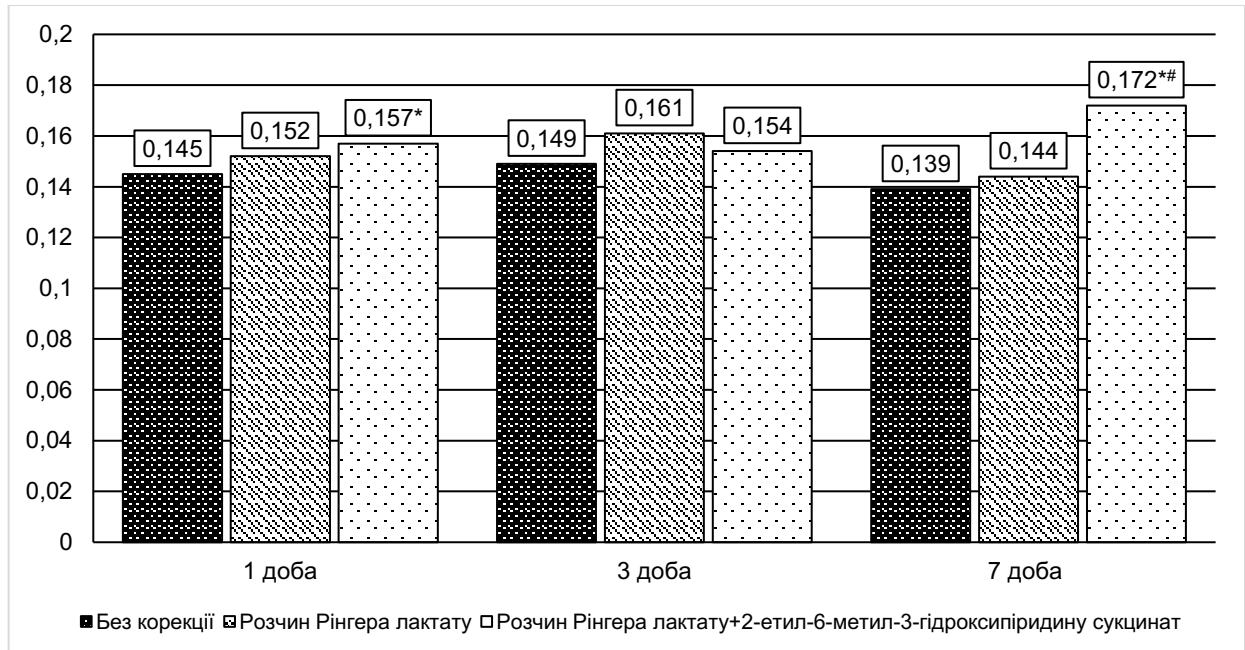


Рисунок 4.12 – Екскреція креатиніну ($\text{ммоль} \cdot 2 \text{ год}^{-1}$) після гострої крововтрати в об'ємі 2 % стосовно маси щура та її корекції розчином Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом

Застосування щурам з гострою крововтратою в об'ємі 2 % від маси щура з метою корекції розчину Рінгера лактату порівняно зі щурами без корекції через 3 і 7 діб експерименту викликає статистично значуще збільшення величини діурезу, ШКФ, зниження вмісту креатиніну в сечі, через 3 доби – зниження вмісту креатиніну в сироватці крові та збільшення кліренсу креатиніну.

Застосування щурам з гострою крововтратою в об'ємі 2 % від маси щура з метою корекції розчину Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом порівняно зі щурами без корекції у всі терміни експерименту супроводжується істотним збільшенням величини діурезу, через 3 і 7 діб – ШКФ. В ці ж терміни настає статистично вірогідне зниження вмісту креатиніну в сироватці крові та сечі, підвищення кліренсу креатиніну, а також збільшення його екскреції через 7 діб експерименту.

Порівняння величин досліджуваних показників у дослідних групах з різними методами інфузійної терапії через 1 і 3 доби експерименту не виявило істотних відмінностей. В той же час за умов комбінованої терапії через 7 діб більшим стає величина діурезу та ШКФ, меншим – вміст креатиніну в сироватці крові, збільшення кліренсу креатиніну та його екскреції.

4.2 Порухення транспорту іонів натрію

Аналіз вмісту іонів натрію в сироватці крові під впливом гострої крововтрати різного об'єму показав (табл. 4.7, рис. 4.13), що після моделювання гострої крововтрати в об'ємі 1 % від маси щура показник до 3 доби постгеморагічного періоду знижувався і в цей термін ставав на 7,6 % меншим, ніж у контролі ($p < 0,05$). Далі, до 7 доби показник зростав і через 7 діб повертався до рівня контролю ($p > 0,05$).

Таблиця 4.7 – Вміст іонів натрію в сироватці крові ($\text{ммоль} \cdot \text{л}^{-1}$) після моделювання гострої крововтрати в об'ємі, пропорційному 1 та 2 % маси щура (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній квартилі)

Дослідна група	Термін після гострої крововтрати		
	1 доба	3 доби	7 діб
Контроль = 135,4 (129,2; 141,5) (n= 6)			
<i>Дослідна група 1</i>	127,4	125,1*	129,3
Крововтрата 1 % стосовно маси щура	(124,3; 133,2) (n= 9)	(123,6; 126,2) (n= 8)	(127,2; 133,3) (n= 8)
<i>Дослідна група 2</i>	124,9*	121,4*	124,9*
Крововтрата 2 % стосовно маси щура	(120,1; 127,5) (n= 8)	(118,9; 124,1) (n= 6)	(124,6; 127,6) (n= 6)
p	>0,05	>0,05	>0,05

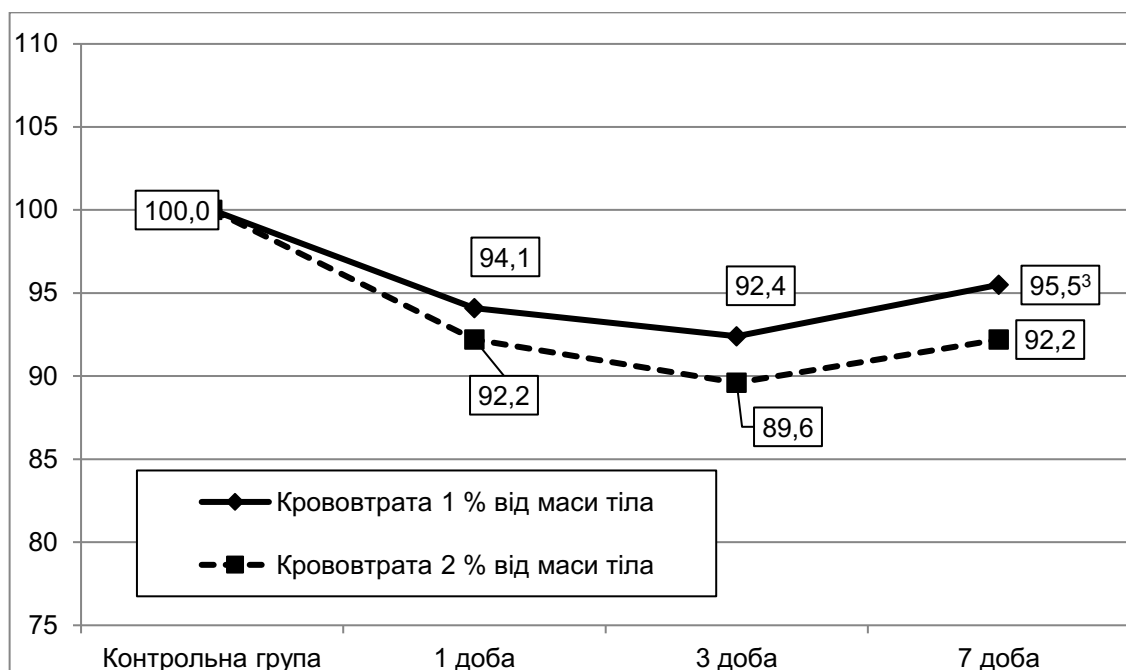


Рисунок 4.13 – Динаміка вмісту іонів натрію в сироватці крові (у відсотках до рівня контрольної групи) після моделювання гострої крововтрати в об'ємі, пропорційному 1 та 2 % маси щура

За умов гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси щура вміст іонів натрію в сироватці крові у всі терміни експерименту порівняно з контролем виявився статистично вірогідно меншим: через 1 добу – на 7,8 %, через 3 доби – на 10,4 %, через 7 діб – на 7,8 % ($p < 0,05$).

Порівняння дослідних груп, яким моделювали різну за об'ємом гостру крововтрату не виявило істотних відмінностей досліджуваного показника протягом усього терміну експерименту ($p > 0,05$).

Застосування щурам з гострою крововтратою в об'ємі 2 % від маси щура з метою корекції розчину Рінгера лактату (рис. 4.14) порівняно зі щурами без корекції не викликало істотних відхилень вмісту іонів натрію в сироватці крові в усі терміни експерименту ($p > 0,05$).

Водночас, введення розчину Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом супроводжувалося статистично значущим підвищенням вмісту іонів натрію порівняно зі щурами без корекції через 3 і 7 діб експерименту ($p < 0,05$). Слід зауважити, що через 7 діб вміст іонів натрію в

сироватці крові після застосування комбінованої терапії також ставав істотно більшим порівняно зі щурами, яким вводили лише розчин Рінгера лактату ($p < 0,05$).

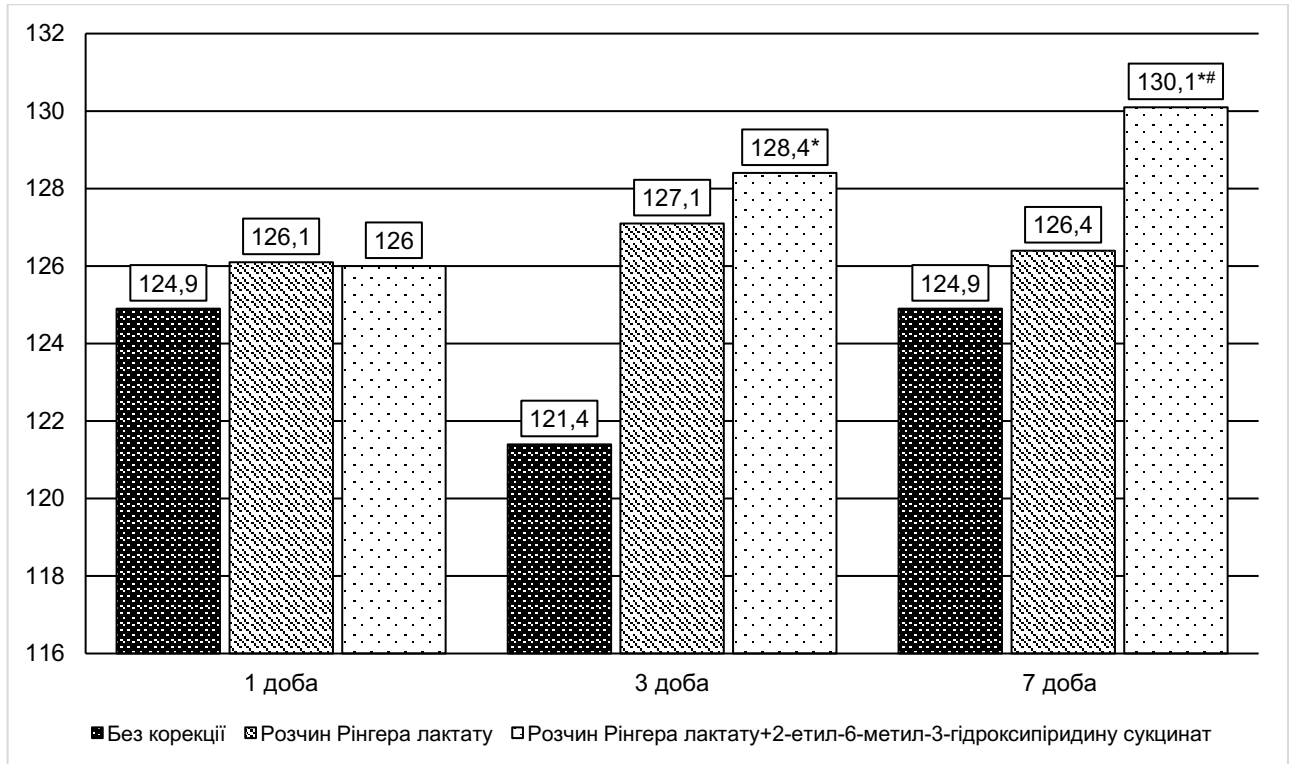


Рисунок 4.14 – Вміст іонів натрію в сироватці крові ($\text{ммоль} \cdot \text{л}^{-1}$) після гострої крововтрати в об'ємі 2 % стосовно маси щура та її корекції розчином Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом

Аналіз вмісту іонів натрію в сечі показав (табл. 4.8, рис. 4.15), що після моделювання гострої крововтрати в об'ємі 1 % від маси щура показник істотно ставав більшим від контролю у всі терміни експерименту: через 1 добу – у 3,75 раза, через 3 доби – у 3,27 раза, через 7 діб – у 2,71 раза ($p < 0,05$). Як видно з рис. 4.15 показник досягав максимуму через 3 доби й до 7 доби поступово знижувався. В цей термін показник був статистично вірогідно меншим, порівняно з результатом 1 і 3 діб експерименту (відповідно на 27,5 та 17,0 %, $p < 0,05$).

Таблиця 4.8 – Вміст іонів натрію в сечі (ммоль·л⁻¹) після моделювання гострої крововтрати в об'ємі, пропорційному 1 та 2 % маси щура (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній квартилі)

Дослідна група	Термін після гострої крововтрати		
	1 доба	3 доби	7 діб
Контроль = 0,630 (0,620; 0,670) (n= 6)			
Дослідна група 1 Крововтрата 1 % стосовно маси щура	2,36* (2,24; 2,59) (n= 9)	2,06* (2,03; 2,14) (n= 8)	1,71* (1,56; 1,84) (n= 8)
Дослідна група 2 Крововтрата 2 % стосовно маси щура	4,18* (4,08; 4,38) (n= 8)	4,01* (3,90; 4,16) (n= 6)	3,86* (3,63; 4,09) (n= 6)
p	<0,05	<0,05	<0,05

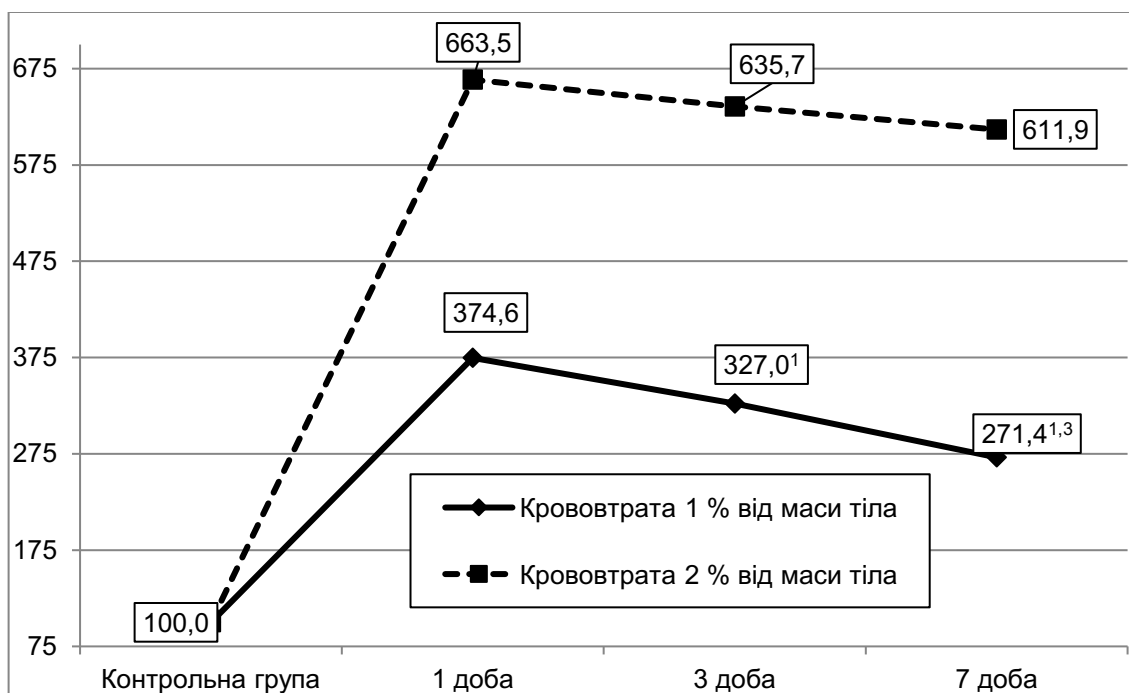


Рисунок 4.15 – Динаміка вмісту іонів натрію в сечі (у відсотках до рівня контрольної групи) після моделювання гострої крововтрати в об'ємі, пропорційному 1 та 2 % маси щура

За умов гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси щура накопичення іонів натрію в сечі було ще більшим. Порівняно з контролем, через 1 добу показник зростав у 6,64 раза, через 3 доби – у 6,36 раза, через 7 діб – у 6,11 раза ($p < 0,05$). В динаміці показник досягав максимуму через 1 добу й у подальшому знижувався, проте відмінності величини досліджуваного показника між термінами спостереження виявилися статистично не вірогідними ($p > 0,05$).

Застосування щурам з гострою крововтратою в об'ємі 2 % від маси щура з метою корекції розчину Рінгера лактату (рис. 4.16) порівняно зі щурами без корекції через 1 і 3 доби експерименту викликало статистично значуще зниження вмісту іонів натрію в сечі – відповідно на 18,8 та 16,8 % ($p < 0,05$). Через 7 діб результат був статистично не вірогідним ($p > 0,05$).

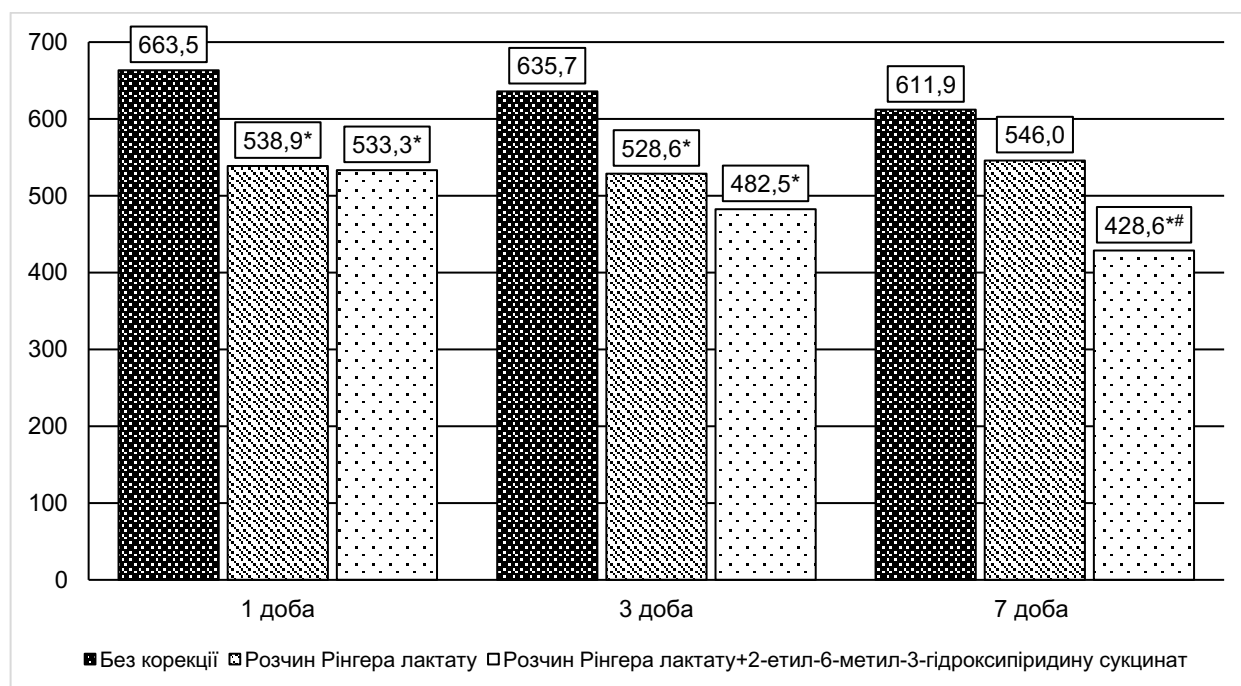


Рисунок 4.16 – Вміст іонів натрію в сечі ($\text{ммоль}\cdot\text{л}^{-1}$) після гострої крововтрати в об'ємі 2 % стосовно маси щура та її корекції розчином Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом

Введення щурам розчину Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом протягом всього терміну експерименту порівняно зі щурами без корекції супроводжувалося статистично вірогідним зниженням

вмісту іонів натрію в сечі: через 1 добу – на 19,6 %, через 3 доби – на 24,1 %, через 7 діб – на 30,0 % ($p < 0,05$).

Порівняння дослідних груп, яким застосовували різні методи інфузійної терапії, показало, що через 1 і 3 доби експерименту не відімали істотних відмінностей між дослідними групами ($p > 0,05$). В той же час, через 7 діб показник під впливом комбінованої терапії був статистично вірогідно меншим – на 21,5 % ($p < 0,05$).

Аналіз фільтрації іонів натрію під впливом гострої крововтрати різного ступеня показав (табл. 4.9, рис. 4.17), що після моделювання гострої крововтрати в об'ємі 1 % від маси щура порівняно з контролем показник через 1 і 3 доби експерименту ставав статистично вірогідно меншим – на 24,2 та 30,6 % ($p < 0,05$). Через 7 діб показник зростав і досягав рівня контрольної групи ($p > 0,05$). В цей термін показник ставав на 34,0 % більшим, порівняно з результатом 3 доби ($p < 0,05$).

Таблиця 4.9 – Фільтрація іонів натрію ($\text{мкмоль} \cdot \text{хв}^{-1}$) з розрахунку на 100 г маси тварини після моделювання гострої крововтрати в об'ємі, пропорційному 1 та 2 % маси щура (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній кuartилі)

Дослідна група	Термін після гострої крововтрати		
	1 доба	3 доби	7 діб
Контроль = 56,90 (48,52; 60,76) (n= 6)			
<i>Дослідна група 1</i>	43,15*	39,51*	52,93
Крововтрата 1 % стосовно маси щура	(42,02; 44,61) (n= 9)	(33,63; 44,64) (n= 8)	(54,74; 55,26) (n= 8)
<i>Дослідна група 2</i>	27,90*	19,48*	16,69*
Крововтрата 2 % стосовно маси щура	(26,35; 29,85) (n= 8)	(18,72; 19,97) (n= 6)	(14,77; 17,97) (n= 6)
p	<0,05	<0,05	<0,05

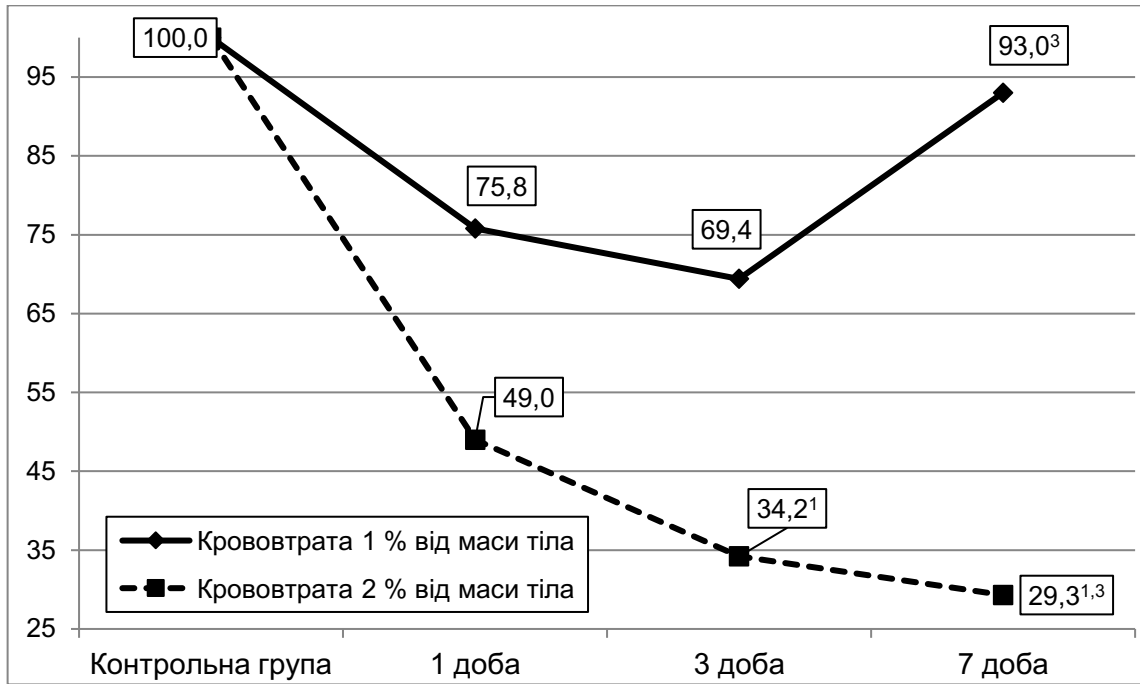


Рисунок 4.17 – Динаміка фільтрації іонів натрію (у відсотках до рівня контрольної групи) після моделювання гострої крововтрати в об'ємі, пропорційному 1 та 2 % маси щура

Моделювання гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси щура порівняно з контролем викликало ще більше зниження фільтрації іонів натрію. Показник через 1 добу експерименту ставав меншим порівняно з контролем на 51,0 % ($p < 0,05$) і в подальшому продовжував знижуватися до 7 доби – відповідно на 65,8 та 70,7 % ($p < 0,05$). З кожним наступним терміном показник ставав статистично вірогідно меншим порівняно з попереднім терміном: через 3 доби – на 30,2 % порівняно з результатом 1 доби експерименту ($p < 0,00,0$), через 7 діб – на 40,2 % порівняно з результатом 1 доби ($p < 0,05$) та на 14,3 % порівняно з результатом 3 доби ($p < 0,05$).

Порівняння дослідних груп з різною за об'ємом гострою крововтратою показало, що в усі терміни експерименту за умов 2 % крововтрати показник був статистично вірогідно менший, ніж після 1 % крововтрати (відповідно на 35,3, 50,7 та 68,5 % ($p < 0,05$)).

Застосування щурам з гострою крововтратою в об'ємі 2 % від маси щура з метою корекції розчину Рінгера лактату (рис. 4.18) в усі терміни експерименту

порівняно зі щурами без корекції супроводжувалося статистично значущим збільшенням фільтрації іонів натрію: через 1 добу – на 15,9 %, через 3 доби – на 43,3 %, через 7 діб – на 19, % ($p < 0,05$).

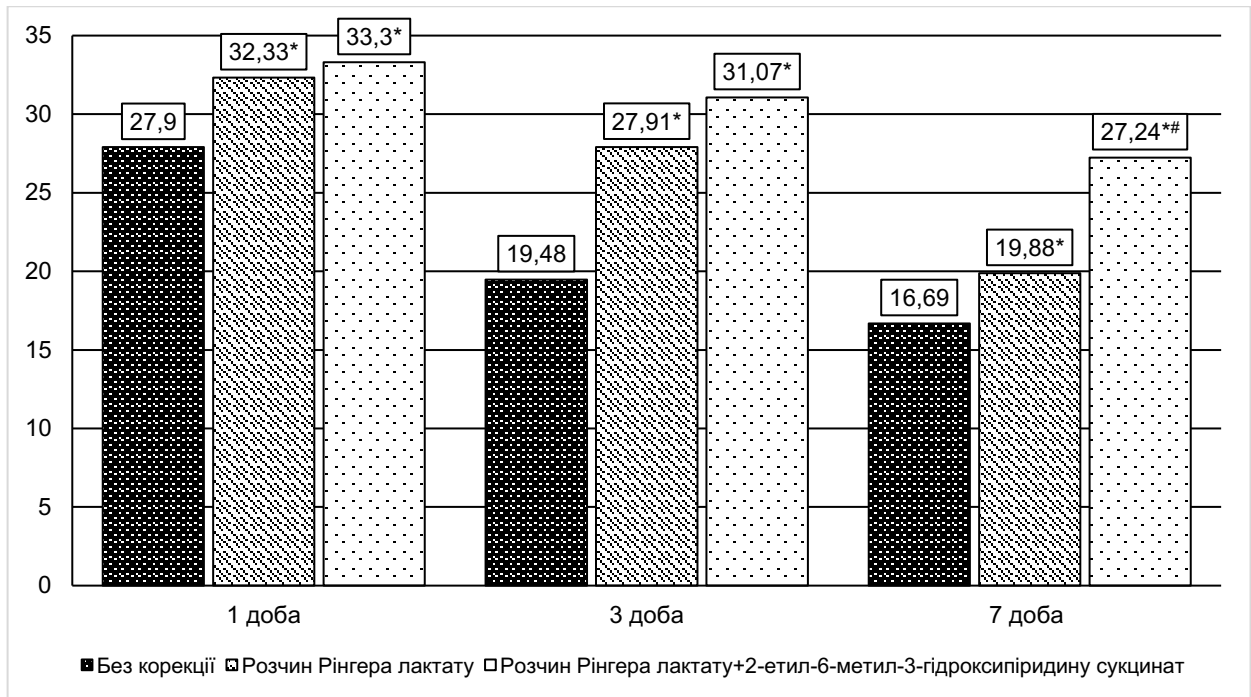


Рисунок 4.18 – Фільтрація іонів натрію ($\text{мкмоль} \cdot \text{хв}^{-1}$) з розрахунку на 100 г маси тварини після гострої крововтрати в об'ємі 2 % стосовно маси щура та її корекції розчином Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом

Уведення щурам з гострою крововтратою в об'ємі 2 % від маси щура з метою корекції розчину Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом порівняно зі щурами без корекції теж викликало збільшення фільтрації іонів натрію в усі терміни експерименту: відповідно на 19,4, 59,5 та 63,2 % ($p < 0,05$). Слід зауважити, що через 7 діб експерименту за умов комбінованої терапії фільтрація іонів натрію ставала істотно більшою, ніж після монотерапії розчином Рінгера лактату – на 37,0 % ($p < 0,05$).

Аналіз динаміки проксимального транспорту показав (табл. 4.10, рис. 4.19), що під впливом гострої крововтрати в об'ємі 1 % стосовно маси щура відмічали хвилеподібне зниження величини досліджуваного показника.

Порівняно з контролем показник через 1 знижувався на 24,8 % ($p < 0,05$), через 3 доби – на 31,3 % ($p < 0,05$) і досягав мінімальної величини. В подальшому до 7 доби показник зростав, досягав рівня контролю ($p > 0,05$) і порівняно з результатом 1 і 3 діб експерименту ставав статистично вірогідно більшим (відповідно на 23,6 та 35,5 %, $p < 0,05$).

Таблиця 4.10 – Проксимальний транспорт іонів натрію ($\text{мкмоль} \cdot \text{хв}^{-1}$) з розрахунку на 100 г маси тварини після моделювання гострої крововтрати в об'ємі, пропорційному 1 та 2 % маси щура ($M_e (LQ;UQ)$) – медіана (нижній і верхній квантилі)

Дослідна група	Термін після гострої крововтрати		
	1 доба	3 доби	7 діб
Контроль = 51,75 (44,03; 55,17) (n= 6)			
<i>Дослідна група 1</i>	38,94*	35,53*	48,14
Крововтрата 1 % стосовно маси щура	(38,15; 40,38) (n= 9)	(29,55; 40,36) (n= 8)	(47,09; 50,56) (n= 8)
<i>Дослідна група 2</i>	24,84*	16,84*	14,33*
Крововтрата 2 % стосовно маси щура	(23,33; 27,05) (n= 8)	(16,36; 17,26) (n= 6)	(12,33; 15,86) (n= 6)
p	<0,05	<0,05	<0,05

Моделювання гострої крововтрати в об'ємі 2 % стосовно маси щура порівняно з контролем викликало поступове зниження величини проксимального транспорту іонів натрію: через 1 добу – на 52,0 %, через 3 доби – на 67,4 %, через 7 діб – на 72,3 % ($p < 0,05$). Через 7 діб показник виявився статистично вірогідно меншим порівняно з результатом 1 і 3 діб (відповідно на 42,3 та 14,9 %, $p < 0,05$).

Порівняння дослідних груп з гострою крововтратою різного об'єму показало, що за умов 2 % крововтрати проксимальний транспорт іонів натрію в

усі терміни постгеморагічного періоду був істотно меншим, ніж після моделювання гострої крововтрати в об'ємі 1 % стосовно маси щура (відповідно на 36,2, 52,6 та 70,2 %, $p < 0,05$).

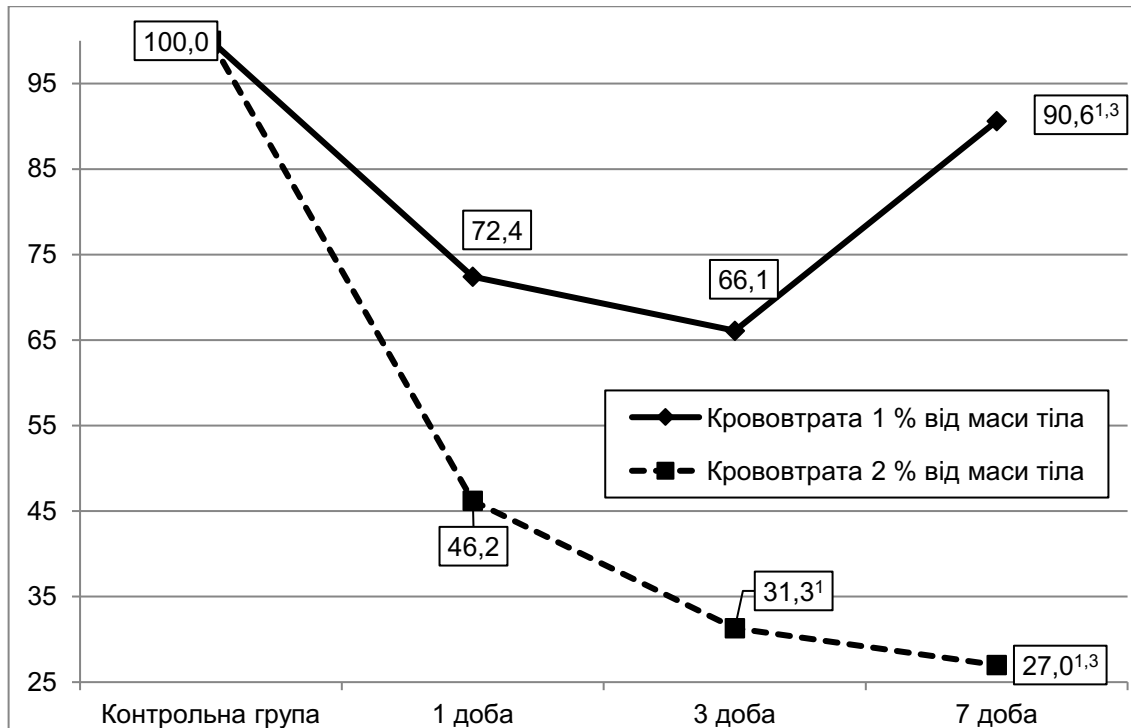


Рисунок 4.19 – Динаміка проксимального транспорту натрію (у відсотках до рівня контрольної групи) після моделювання гострої крововтрати в об'ємі, пропорційному 1 та 2 % маси щура

Застосування з метою корекції різних засобів інфузійної терапії показало (рис. 4.20), після введення лише розчину Рінгера лактату щурам з гострою крововтратою в об'ємі 2 % стосовно маси щура порівняно з аналогічною групою щурів без корекції зумовлювало зростання величини проксимального транспорту іонів натрію, проте результат виявився статистично вірогідним лише через 3 доби експерименту (на 47,0 %, $p < 0,05$).

Однак, після застосування розчину Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом порівняно зі щурами без корекції показник у всі терміни експерименту ставав істотно більшим: через 1 добу – на 20,2 %, через 3 доби – на 64,9 %, через 7 діб – на 66,0 % ($p < 0,05$).

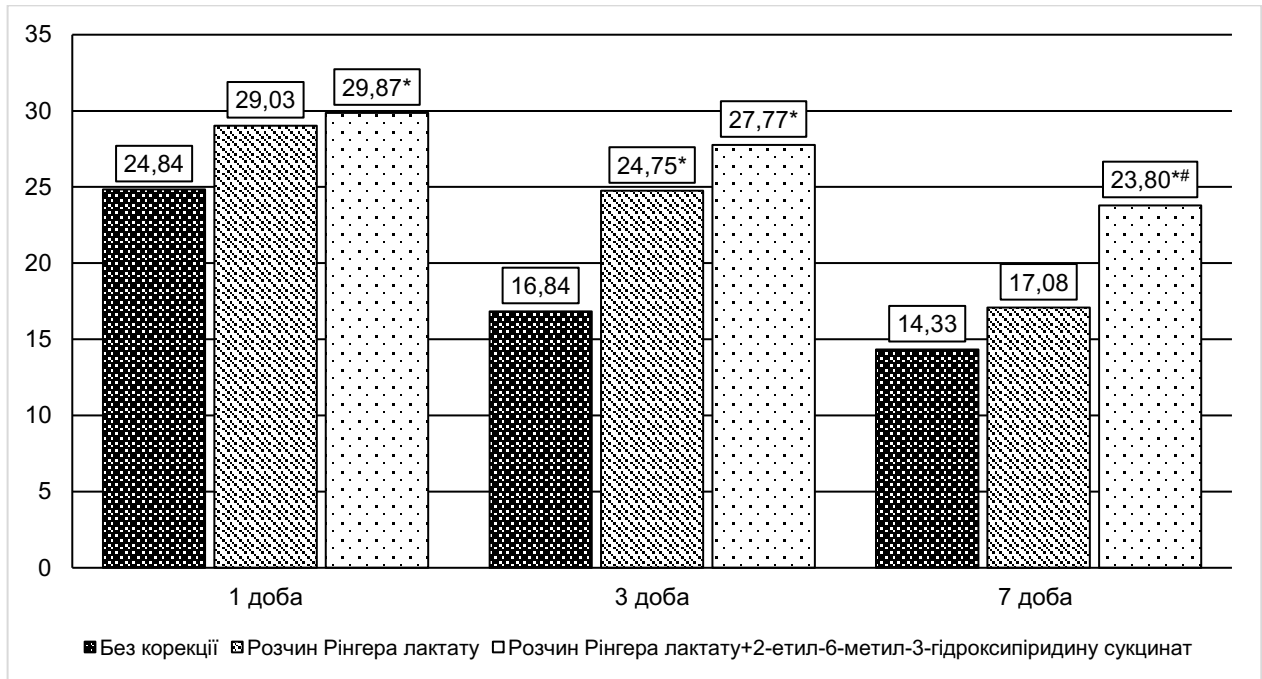


Рисунок 4.20 – Проксимальний транспорт іонів натрію ($\mu\text{кмоль}\cdot\text{хв}^{-1}$) з розрахунку на 100 г маси тварини після гострої крововтрати в об'ємі 2 % стосовно маси щура та її корекції розчином Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом

Комбінована інфузійна терапія призводила також до більшого зростання проксимального транспорту натрію й порівняно з ізольованим уведенням розчину Рінгера лактату, що виявилось статистично значущим через 7 діб експерименту (на 39,3 %, $p < 0,05$).

Аналіз динаміки дистального транспорту іонів натрію показав (табл. 4.11, рис. 4.21), що після моделювання гострої крововтрати в об'ємі 1 % стосовно маси щура показник порівняно з контролем знижувався, досягав мінімальної величини вже через 1 добу експерименту (на 19,2 %, $p < 0,05$) і залишався на такому ж рівні до 3 доби ($p > 0,05$). Через 7 діб показник зростав, досягав рівня контролю ($p > 0,05$) і був статистично вірогідно більшим, ніж у попередні терміни експерименту: відповідно на 12,5 та 11,4 % ($p < 0,05$).

Моделювання гострої крововтрати в об'ємі 2 % стосовно маси щура порівняно з контролем теж супроводжувалося статично значущим зменшенням величини дистального транспорту іонів натрію. Показник поступово знижувався

з 1 до 7 діб експерименту: через 1 добу – на 43,8 %, через 3 доби – на 49,8 %, через 7 діб – на 54,4 % ($p < 0,05$). Через 7 діб показник досягав мінімальної величини, що виявилось статистично вірогідним стосовно результату 1 доби експерименту (на 18,7 %, $p < 0,05$).

Таблиця 4.11 – Дистальний транспорт іонів натрію ($\text{мкмоль} \cdot \text{хв}^{-1}$) з розрахунку на 100 г маси тварини після моделювання гострої крововтрати в об'ємі, пропорційному 1 та 2 % маси щура (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній кuartилі)

Дослідна група	Термін після гострої крововтрати		
	1 доба	3 доби	7 діб
Контроль = 5,04 (4,67; 5,43) (n= 6)			
<i>Дослідна група 1</i>	4,04*	4,08*	4,55*
Крововтрата 1 % стосовно маси щура	(3,92; 4,09) (n= 9)	(4,03; 4,24) (n= 8)	(4,53; 4,61) (n= 8)
<i>Дослідна група 2</i>	2,83*	2,53*	2,30*
Крововтрата 2 % стосовно маси щура	(2,68; 2,95) (n= 8)	(2,27; 2,74) (n= 6)	(2,18; 2,44) (n= 6)
p	<0,05	<0,05	<0,05

Порівняння дослідних груп 1 і 2 між собою виявило, що у всі терміни експерименту за умов гострої крововтрати в об'ємі 2 % стосовно маси щура дистальний транспорт іонів натрію був істотно меншим, порівняно з 1 % гострою крововтратою: через 1 добу – на 30,5 %, через 3 доби – на 38,0 %, через 7 діб – на 49,8 % ($p < 0,05$).

Після застосування з метою корекції розчину Рінгера лактату (рис. 4.22) щурам з гострою крововтратою в об'ємі 2 % стосовно маси щура порівняно зі щурами без корекції у всі терміни експерименту відмічали статистично вірогідне збільшення величини дистального транспорту іонів натрію: через 1 добу – на 11,3 %, через 3 доби – на 20,2 %, через 7 діб – на 17,8 % ($p < 0,05$).

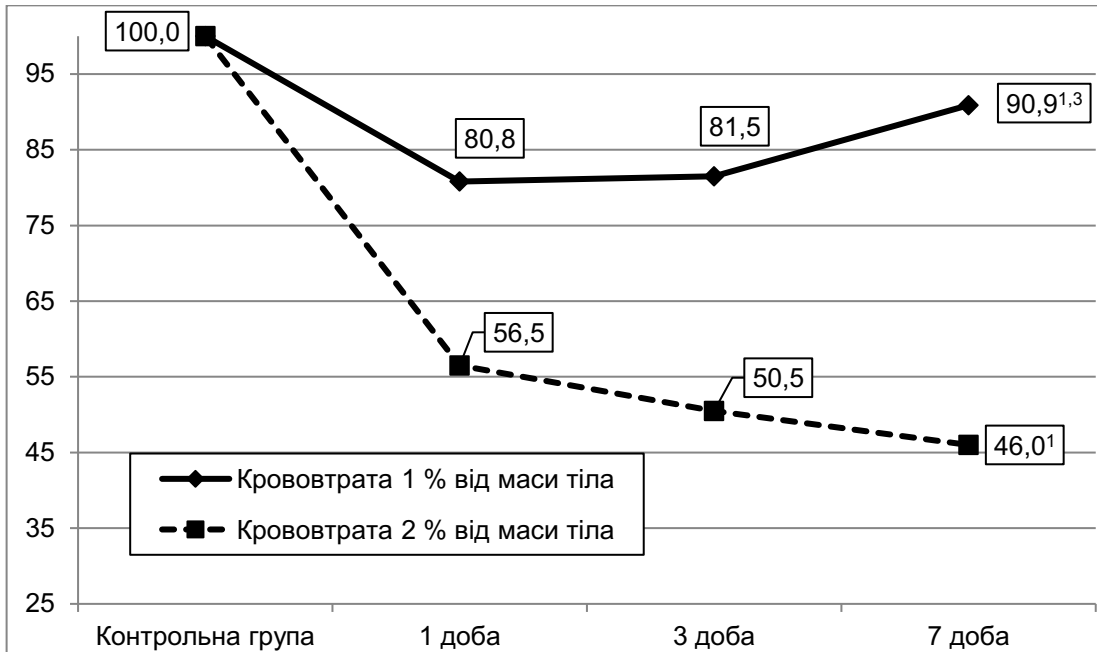


Рисунок 4.21 – Динаміка дистального транспорту натрію (у відсотках до рівня контрольної групи) після гострої крововтрати в об'ємі 1 і 2 % стосовно маси

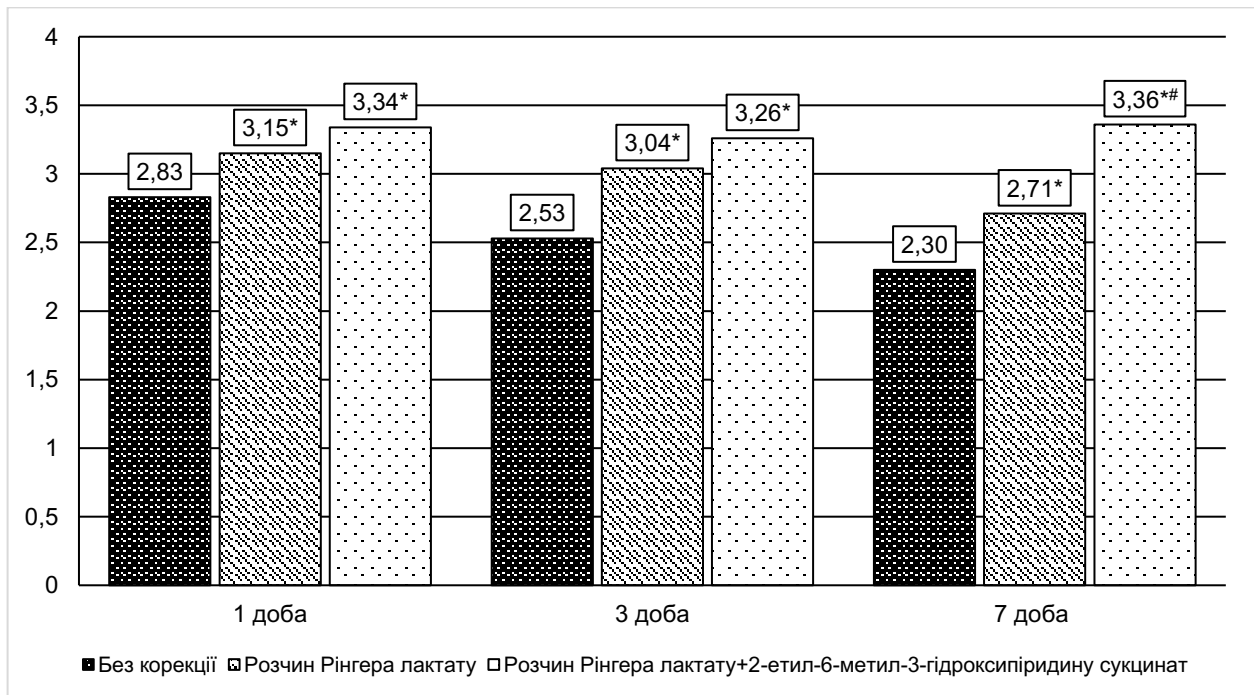


Рисунок 4.22 – Дистальний транспорт іонів натрію ($\mu\text{моль}\cdot\text{хв}^{-1}$) з розрахунку на 100 г маси тварини після гострої крововтрати в об'ємі 2 % стосовно маси щура та її корекції розчином Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом

Аналогічно більшим ставав дистальний транспорті натрію і після уведення розчину Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину

сукцинатом: відповідно на 18,0, 28,8 та 46,1 % ($p < 0,05$). У цій дослідній групі через 7 діб експерименту дистальний транспорт іонів натрію також був істотно більшим, порівняно із групою, якій вводили лише розчин Рінгера лактату – на 24,0 %.

Виявлені порушення проксимального і дистального транспорту під впливом гострої крововтрати різної тяжкості не могли не позначитися на величині екскреції іонів натрію з сечею. Дослідження показали (табл. 4.12, рис. 4.23), що після моделювання гострої крововтрати в об'ємі 1 % стосовно маси щура екскреція іонів натрію з сечею у всі терміни експерименту ставала статистично вірогідно більшою, ніж у контролі, досягала максимуму через 1 добу (на 87,5 % порівняно з контролем, $p < 0,05$) і до 7 доби поступово знижувалася. В цей термін показник ставав на 31,1 % меншим, ніж через 1 добу ($p < 0,05$), проте на 29,2 % перевищував рівень контролю ($p < 0,05$).

Таблиця 4.12 – Екскреція іонів натрію з сечею (мкмоль·хв⁻¹) з розрахунку на 100 г маси тварини після моделювання гострої крововтрати в об'ємі, пропорційному 1 та 2 % маси щура (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній квантилі)

Дослідна група	Термін після гострої крововтрати		
	1 доба	3 доби	7 діб
Контроль = 0,024 (0,023; 0,024) (n= 6)			
<i>Дослідна група 1</i>	0,078*	0,068*	0,061 ^{*1}
Крововтрата 1 % стосовно маси щура	(0,067; 0,088) (n= 9)	(0,064; 0,071) (n= 8)	(0,054; 0,066) (n= 8)
<i>Дослідна група 2</i>	0,099*	0,082 ^{*1}	0,067 ^{*1}
Крововтрата 2 % стосовно маси щура	(0,089; 0,111) (n= 8)	(0,081; 0,086) (n= 6)	(0,064; 0,081) (n= 6)
p	>0,05	<0,05	>0,05

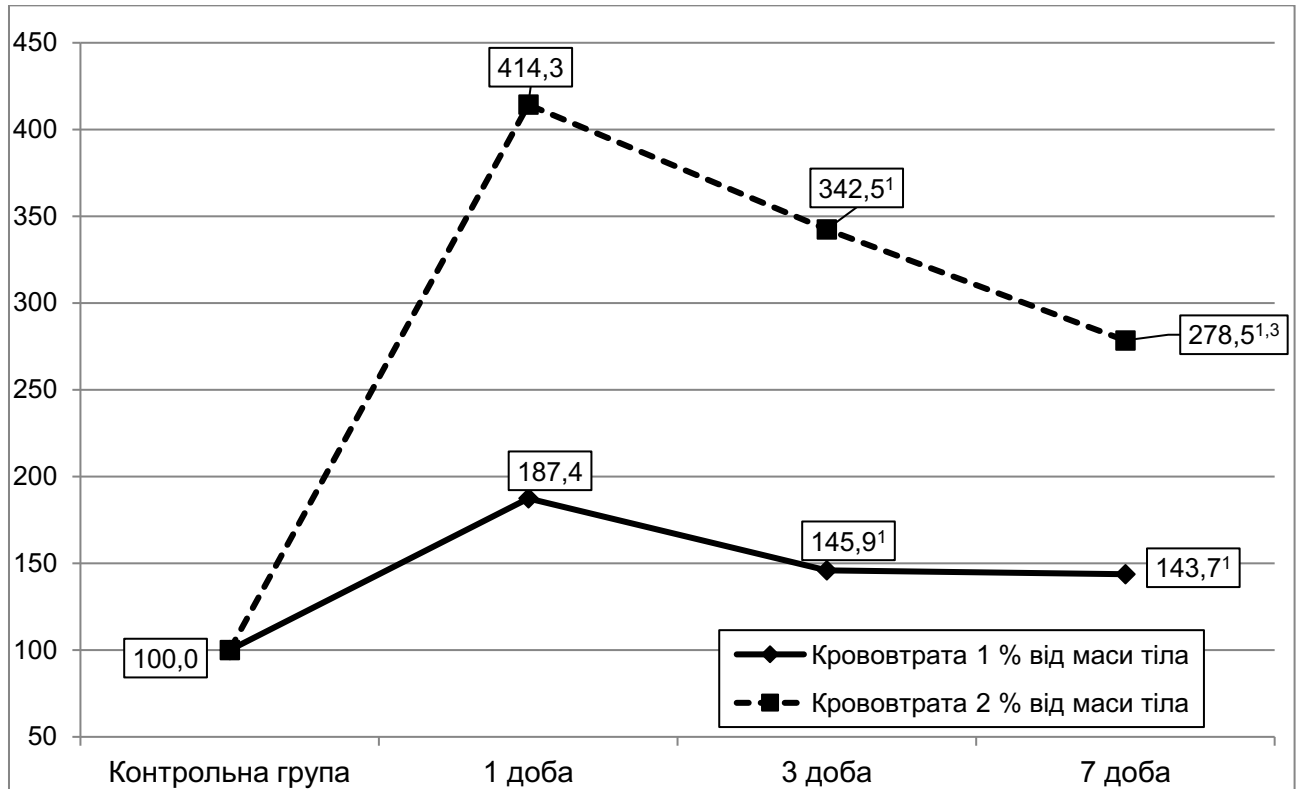


Рисунок 4.23 – Динаміка екскреції натрію з сечею (у відсотках до рівня контрольної групи) після гострої крововтрати в об'ємі 1 і 2 % стосовно маси

Моделювання гострої крововтрати в об'ємі 2 % стосовно маси щура викликало ще більше зростання екскреції іонів натрію з сечею. Показник теж був максимальним через 1 добу (у 4,12 раза, $p < 0,05$) й поступово знижувався до 7 доби. Через 3 доби показник був на 17,2 % меншим, порівняно з результатом 1 доби ($p < 0,05$) і в 3,42 раза порівняно з контролем ($p < 0,05$). Через 7 діб ще більше знижувався і ставав на 32,3 % меншим порівняно з результатом 1 доби ($p < 0,05$) і продовжував залишатися у 2,79 раза був більшим, ніж у контролі ($p < 0,05$).

Порівняння дослідних груп 1 і 2 показало, що у всі терміни експерименту екскреція іонів натрію після моделювання гострої крововтрати в об'ємі 2 % стосовно маси щура була статистично вірогідно більшою, ніж після 1 % крововтрати (відповідно у 2,20, 2,34 та 2,16 раза, $p < 0,05$).

Застосування з метою корекції розчину Рінгера лактату (рис. 4.24) щурам з гострою крововтратою в об'ємі 2 % стосовно маси щура протягом терміну експерименту не викликало істотних відмінностей величини екскреції іонів

натрію порівняно з аналогічною групою без корекції ($p < 0,05$).

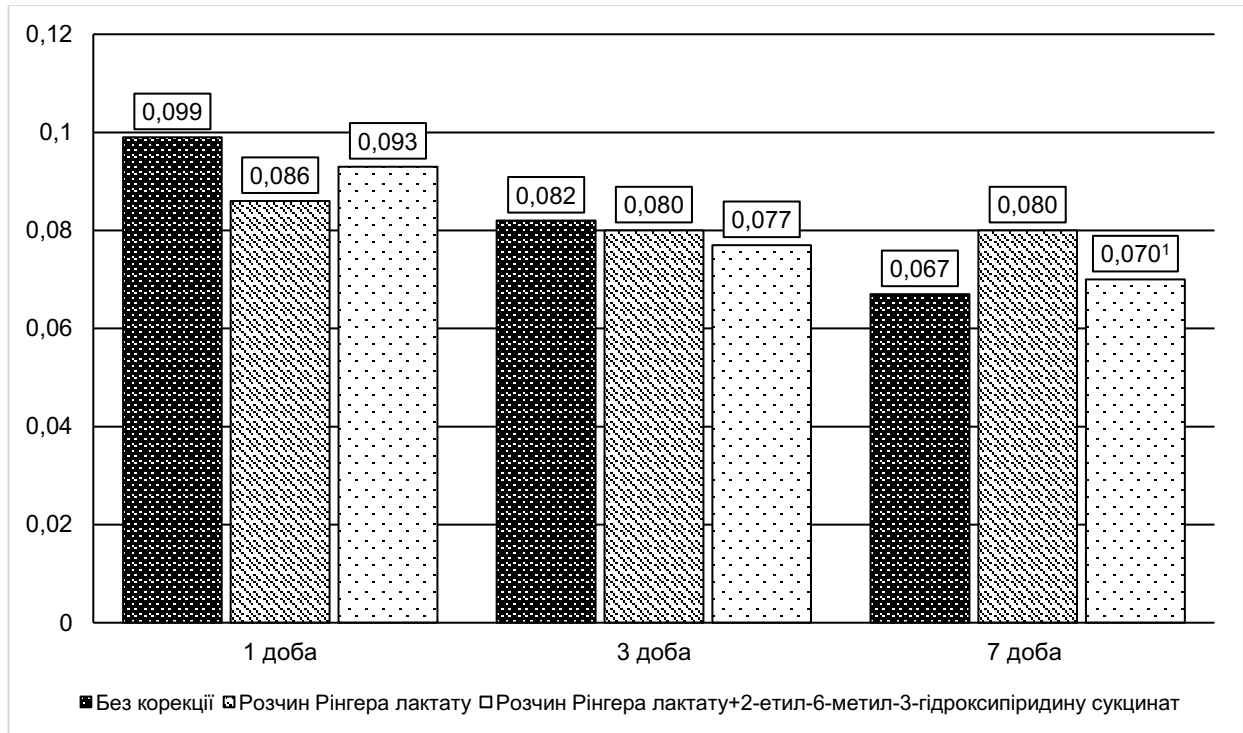


Рисунок 4.24 – Екскреція іонів натрію з сечею (мкмоль·хв⁻¹) з розрахунку на 100 г маси тварини після гострої крововтрати в об'ємі 2 % стосовно маси щура та її корекції розчином Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом

У свою чергу, кліренс іонів натрію (табл. 4.13, рис. 4.25) під впливом гострої крововтрати в об'ємі 1 % від маси щура порівняно з контролем суттєво зростав з максимумом через 1 добу експерименту (у 3,58 рази, $p < 0,05$) із наступним зниженням через 3 і 7 діб. В ці терміни показник продовжував перевищувати рівень контролю відповідно у 3,13 та 2,69 рази ($p < 0,05$).

Після моделювання гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси щура кліренс іонів натрію зростав ще більше. Показник так само досягав максимуму через експерименту (у 4,63 рази, $p < 0,05$), а далі знижувався до 7 доби. В цей термін показник ставав на 34,0 % меншим порівняно з результатом 1 доби експерименту ($p < 0,05$), на 22,0 % меншим, ніж через 3 доби ($p < 0,05$), проте продовжував перевищувати контроль у 3,04 рази ($p < 0,05$).

Таблиця 4.13 – Кліренс іонів натрію ($\text{мл} \cdot 2 \text{ год}^{-1}$) з розрахунку на 100 г маси тварини після моделювання гострої крововтрати в об'ємі, пропорційному 1 та 2 % маси щура (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній кuartилі)

Дослідна група	Термін після гострої крововтрати		
	1 доба	3 доби	7 діб
Контроль = 0,021 (0,020; 0,022) (n= 6)			
Дослідна група 1 Крововтрата 1 % стосовно маси щура	0,075* (0,060; 0,082) (n= 9)	0,066* (0,062; 0,069) (n= 8)	0,056* (0,048; 0,063) (n= 8)
Дослідна група 2 Крововтрата 2 % стосовно маси щура	0,097* (0,084; 0,109) (n= 8)	0,082* (0,081; 0,084) (n= 6)	0,064* (0,062; 0,077) (n= 6)
p	<0,05	<0,05	>0,05

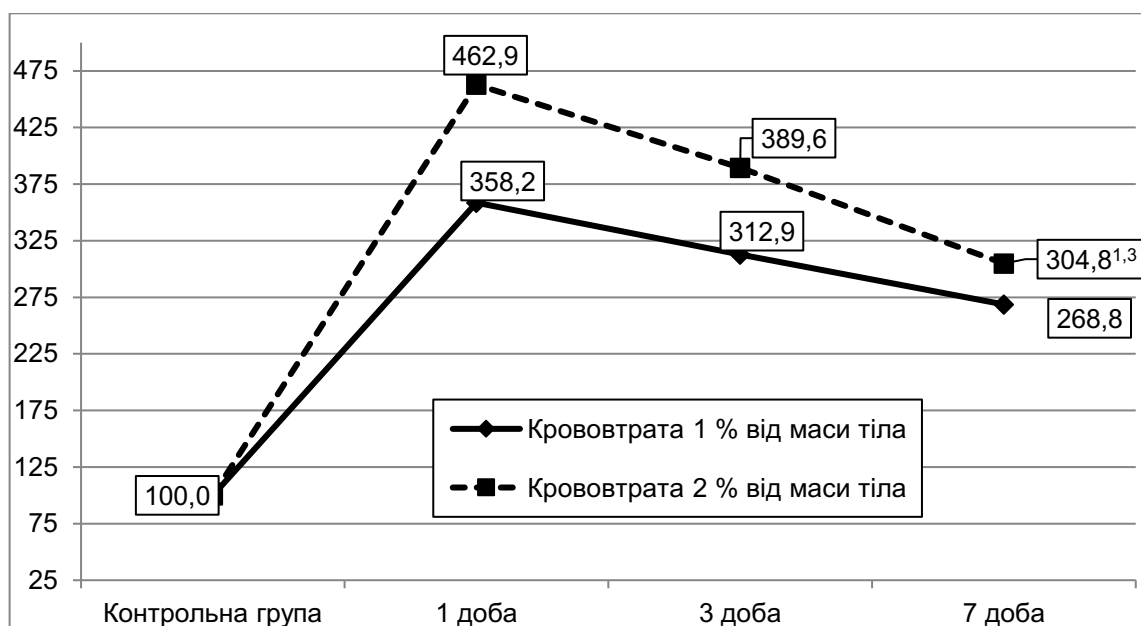


Рисунок 4.25 – Динаміка кліренсу іонів натрію (у відсотках до рівня контрольної групи) після гострої крововтрати в об'ємі 1 і 2 % стосовно маси

Порівняння дослідних груп з різною за об'ємом крововтратою показало, що після гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси щура кліренс іонів натрію через 1 і 3 доби експерименту був статистично вірогідно більшим, ніж після

гострої крововтрати в об'ємі 1 % від маси щура (відповідно на 29,3 та 24,2 %, $p < 0,05$). Через 7 діб показник теж перевищував у групі щурів з гострою крововтратою в об'ємі 2 % від маси, проте результат виявився не істотним ($p > 0,05$).

Застосування з метою корекції щурам з гострою крововтратою в об'ємі 2 % від маси щура розчину Рінгера лактату (рис. 4.26) порівняно зі щурами без корекції не викликало істотних відхилень величини кліренсу іонів натрію в усі терміни експерименту ($p > 0,05$). Комбінована терапія розчином Рінгера лактату і 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом супроводжувалася статистично вірогідним зниженням кліренсу іонів натрію лише через 3 доби експерименту (на 11,0 %, $p < 0,05$).

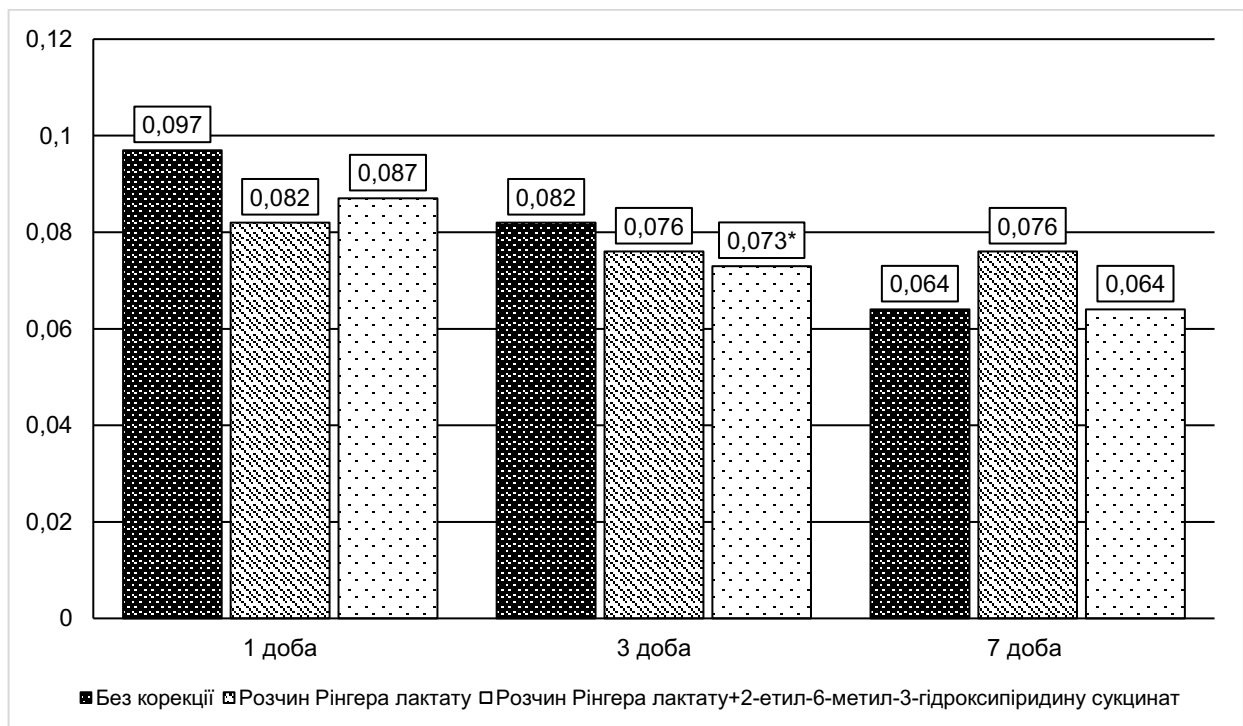


Рисунок 4.26 – Кліренс іонів натрію ($\text{мл} \cdot 2 \text{ год}^{-1}$) з розрахунку на 100 г маси тварини після гострої крововтрати в об'ємі 2 % стосовно маси щура та її корекції розчином Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом

Важливе діагностичне значення в розумінні характеру ураження нирок має кліренс безнатрієвої води (табл. 4.14, рис. 4.27). Під впливом гострої крововтрати

в об'ємі 1 % від маси щура показник через 1 і 3 доби експерименту ставав статистично вірогідно меншим, ніж у контролі (відповідно на 16,6 та 14,3 %, $p < 0,05$). Через 7 діб показник зростав, досягав рівня контролю ($p > 0,05$) і суттєво перевищував результат попередніх термінів експерименту ($p < 0,05$).

Таблиця 4.14 – Кліренс безнатрієвої води ($\text{мл} \cdot 2 \text{ год}^{-1} \cdot 100 \text{ г}^{-1}$) після моделювання гострої крововтрати в об'ємі, пропорційному 1 та 2 % маси щура (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній кuartилі)

Дослідна група	Термін після гострої крововтрати		
	1 доба	3 доби	7 діб
Контроль = 4,51 (4,39; 4,59) (n= 6)			
<i>Дослідна група 1</i>	3,76*	3,94*	4,25
Крововтрата 1 % стосовно маси щура	(3,66; 3,91) (n= 9)	(3,84; 3,98) (n= 8)	(4,20; 4,32) (n= 8)
<i>Дослідна група 2</i>	2,72*	2,44*	2,15*
Крововтрата 2 % стосовно маси щура	(2,63; 2,94) (n= 8)	(2,25; 2,69) (n= 6)	(2,08; 2,26) (n= 6)
p	<0,05	<0,05	<0,05

Після моделювання гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси щура показник порівняно з контролем через 1 добу експерименту порівняно з контролем ставав меншим на 39,7 % ($p < 0,05$) і в подальшому до 7 доби знижувався. Через 7 діб показник був меншим від контролю на 52,2 % ($p < 0,05$) і на 13,3 % порівняно з результатом 1 доби експерименту ($p < 0,05$).

Порівняння дослідних груп з різною за об'ємом гострою крововтратою показало, що у всі терміни експерименту після гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси щура кліренс безнатрієвої води виявився статистично вірогідно меншим: відповідно на 27,6, 38,1 та 49,4 % ($p < 0,05$).

Застосування щурам з гострою крововтратою в об'ємі 2 % від маси щура

розчину Рінгера лактату порівняно зі щурами без корекції (рис. 4.28) викликало підвищення кліренсу безнатрієвої води, проте результат виявився статистично вірогідним лише через 3 і 7 діб експерименту (відповідно на 16,4 та 20,0 %, $p < 0,05$).

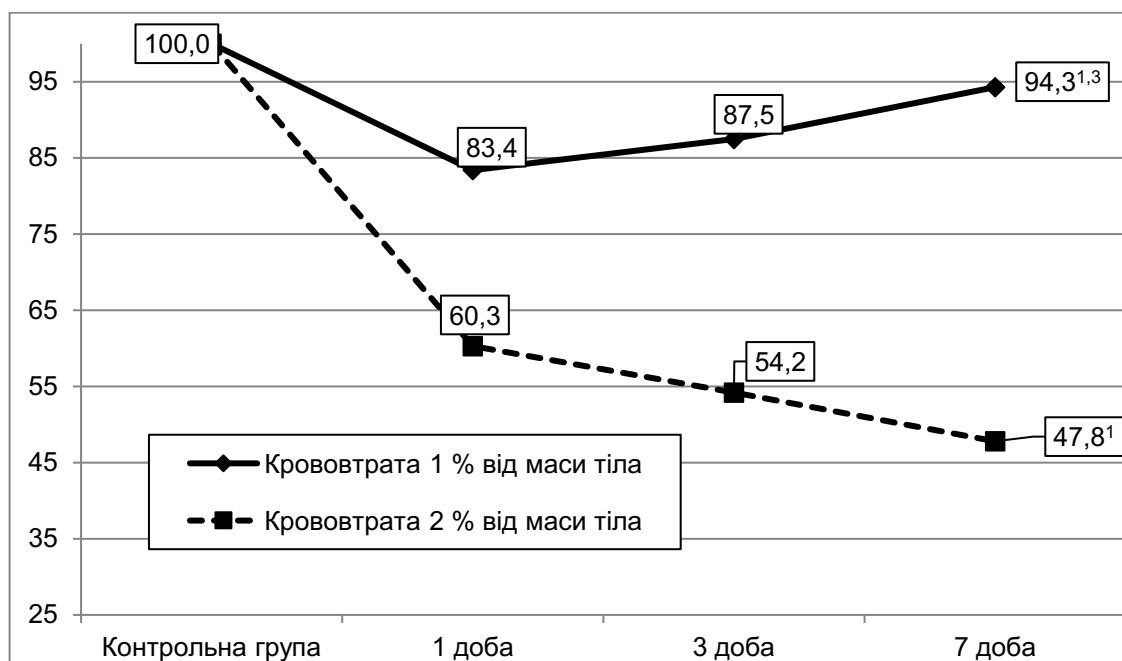


Рисунок 4.27 – Динаміка кліренсу безнатрієвої води (у відсотках до рівня контрольної групи) після гострої крововтрати в об'ємі 1 і 2 % стосовно маси

Уведення щурам з 2 % гострою крововтратою комбінації розчину Рінгера лактату та 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату порівняно зі щурами без корекції викликало підвищення кліренсу безнатрієвої води у всі терміни експерименту: через 1 добу – на 16,9 %, через 3 доби – на 25,4 %, через 7 діб – на 43,2 % ($p < 0,05$). Слід відмітити, що через 1 і 7 діб комбінована терапія викликала статистично значуще підвищення кліренсу безнатрієвої води – відповідно на 7,0 та 19,3 % ($p < 0,05$).

Таким чином, після моделювання гострої крововтрати в об'ємі 1 % від маси щура основні порушення транспорту іонів натрію наростали до 3 доби експерименту з наступним зміщенням в бік контрольної групи. В цей термін мінімального рівня досягав вміст іонів натрію в сечі, фільтрація натрію,

проксимальний і дистальний транспорт натрію, а також кліренс безнатрієвої води. Суттєво зростали вміст натрію в сечі, екскреція та кліренс іонів натрію. До 7 доби відмічають нормалізацію вмісту іонів натрію в сироватці крові, фільтрацію іонів натрію, проксимальний транспорт та кліренс безнатрієвої води. Продовжують залишатися суттєво більшими – вміст іонів натрію в сечі, екскреція та кліренс натрію, меншими – дистальний транспорт натрію.

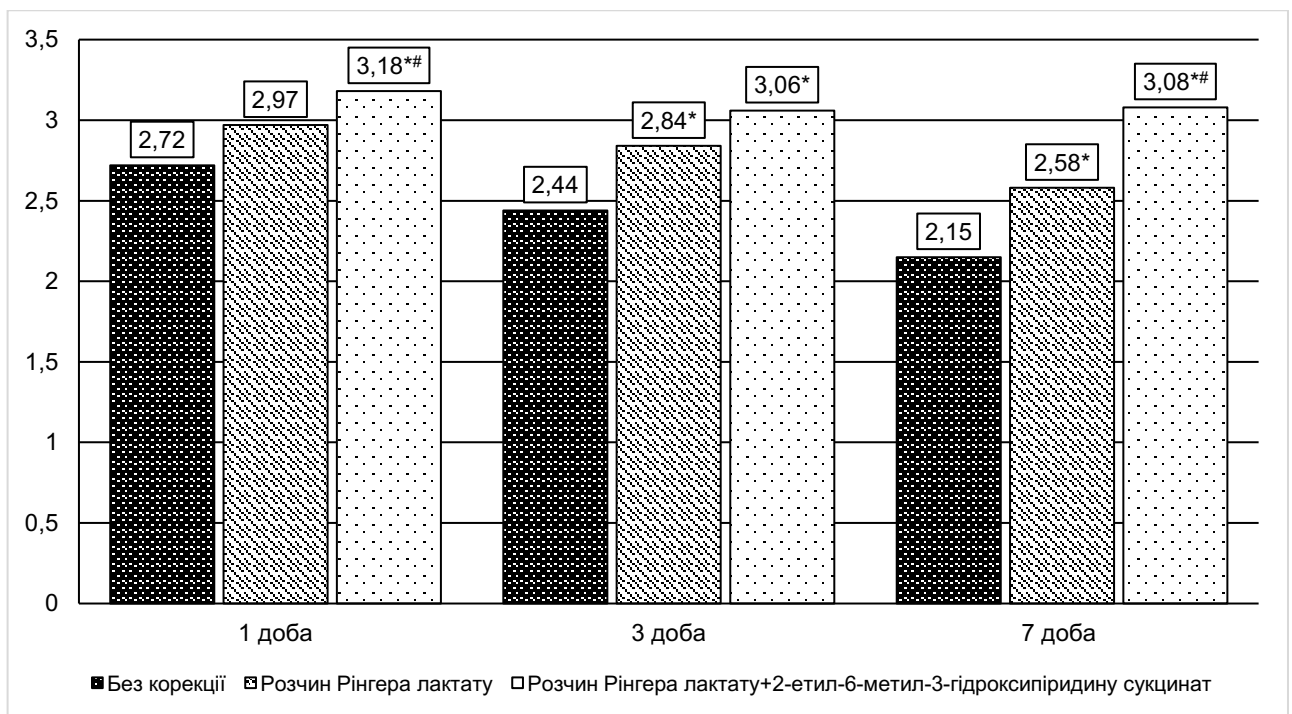


Рисунок 4.28 – Кліренс безнатрієвої води ($\text{мл} \cdot 2 \text{ год}^{-1} \cdot 100 \text{ г}^{-1}$) після гострої крововтрати в об'ємі 2 % стосовно маси щура та її корекції розчином Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом

Після моделювання гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси щура досліджувані показники транспорту іонів натрію в усі терміни експерименту виявилися статистично вірогідно відмінними порівняно з контрольною групою. Вміст іонів натрію в сироватці крові знижувався вже через 1 добу й залишався на такому ж рівні до 7 доби. У свою чергу вміст іонів натрію в сечі досягав максимального зростання через 1 добу й залишався на такому ж рівні до 7 доби.

Фільтрація іонів натрію, проксимальний та дистальний транспорт поступово знижувалися з 1 до 7 діб експерименту. Екскреція та кліренс іонів натрію, а також кліренс безнатрієвої води досягали максимуму через 1 добу й поступово знижувалися до 7 доби, не досягаючи рівня контролю.

Порівняння дослідних груп з крововтратою різної тяжкості показало, що за умов гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси щура порівняно з 1 % крововтратою у всі терміни експерименту суттєво зростають вміст іонів натрію в сечі, екскреція та кліренс натрію, статистично вірогідно зменшуються проксимальний та дистальний транспорт натрію, фільтрація натрію та кліренс безнатрієвої води.

Застосування щурам з гострою крововтратою в об'ємі 2 % від маси щура з метою корекції розчину Рінгера лактату викликає істотне зниження вмісту іонів натрію в сечі через 1 і 3 доби експерименту, збільшення фільтрації натрію та дистального транспорту у всі терміни експерименту, проксимального транспорту через 3 доби, кліренсу безнатрієвої води через 3 і 7 діб експерименту.

Застосування щурам з гострою крововтратою в об'ємі 2 % від маси щура з метою корекції розчину Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом через 3 і 7 діб експерименту супроводжується збільшенням вмісту іонів натрію в сироватці крові, у всі терміни експерименту – зменшенням вмісту іонів натрію в сечі, збільшенням проксимального і дистального транспорту та кліренсу безнатрієвої води. Через 3 доби відмічають зниження кліренсу іонів натрію.

Порівняння дослідних груп, в яких застосовували різні методи інфузійної терапії показало, що після комбінованого застосування розчину Рінгера лактату та 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату порівняно з ізольованим введенням розчину Рінгера лактату через 7 діб експерименту відмічають більший вміст іонів натрію в сироватці крові. менший вміст іонів натрію в сечі, більші величини фільтрації натрію, проксимального та дистального транспорту, а також кліренсу безнатрієвої води.

4.3 Порушення транспорту іонів калію

Як видно з табл. 4.15, рис. 4.29 під впливом гострої крововтрати в об'ємі 1 % від маси щура порівняно з контролем вміст іонів калію в сироватці крові зростав і через 1 добу експерименту досягав максимуму (на 36,3 %, $p < 0,05$). На такому ж рівні показник залишався до 3 доби ($p > 0,0$) і далі до 7 доби знижувався – на 17,1 % порівняно з результатом 1 доби ($p < 0,05$) та на 18,2 % порівняно з результатом 3 доби експерименту ($p < 0,05$). В цей термін показник продовжував залишатися статистично вірогідно більшим, ніж у контролі (на 12,9 %, $p < 0,05$).

Таблиця 4.15 – Вміст іонів калію в сироватці крові ($\text{ммоль} \cdot \text{л}^{-1}$) після моделювання гострої крововтрати в об'ємі, пропорційному 1 та 2 % маси щура (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній квантилі)

Дослідна група	Термін після гострої крововтрати		
	1 доба	3 доби	7 діб
Контроль = 4,85 (4,66; 5,07) (n= 6)			
<i>Дослідна група 1</i>	6,61*	6,70*	5,48*
Крововтрата 1 % стосовно маси щура	(6,47; 6,86) (n= 9)	(6,38; 6,95) (n= 8)	(5,22; 5,72) (n= 8)
<i>Дослідна група 2</i>	7,01*	7,17*	4,14*
Крововтрата 2 % стосовно маси щура	(6,73; 7,25) (n= 8)	(3,29; 3,53) (n= 6)	(4,02; 4,21) (n= 6)
p	>0,05	>0,05	<0,05

Моделювання гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси щура порівняно з контролем теж супроводжувалося статистично значущим збільшенням вмісту іонів калію в сироватці крові. Показник досягав максимуму через 1 добу (на 44,5 %, $p < 0,05$) і залишався на такому ж рівні до 7 доби експерименту ($p > 0,05$).

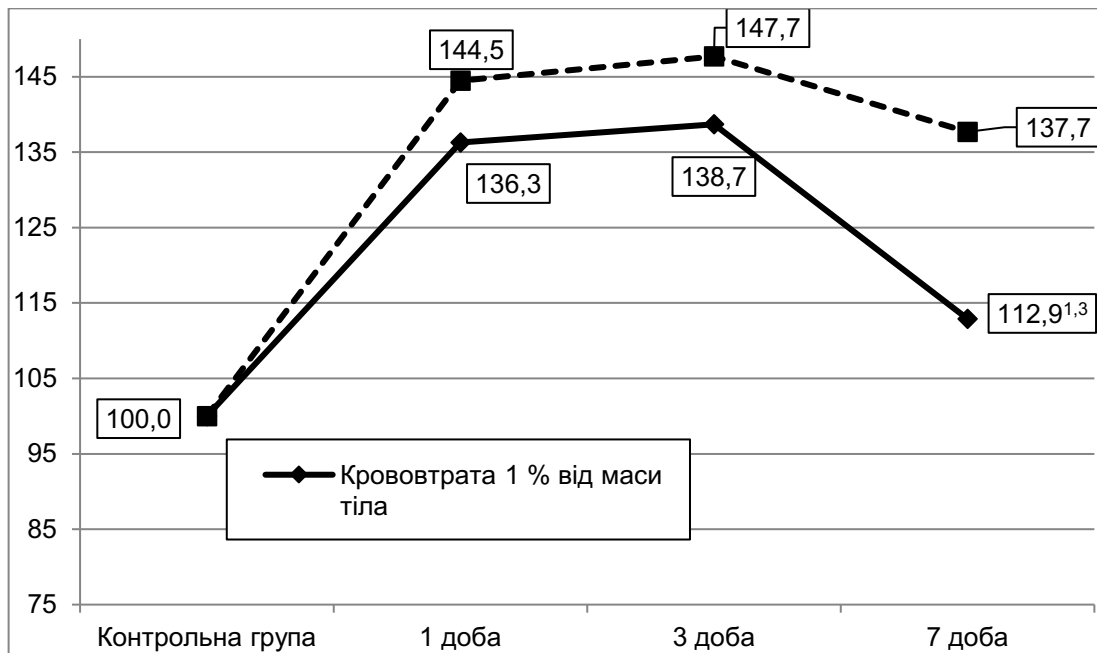


Рисунок 4.29 – Динаміка вмісту іонів калію в сироватці крові (у відсотках до рівня контрольної групи) після гострої крововтрати в об'ємі 1 і 2 % стосовно маси

Порівняння дослідних груп з різною за об'ємом крововтратою не виявило істотних відмінностей через 1 і 3 доби експерименту ($p > 0,05$). Проте через 7 діб за умов гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси щура показник ставав статистично вірогідно меншим (на 24,4 %, $p < 0,05$).

Застосування щурам з гострою крововтратою в об'ємі 2 % від маси щура з корегувальною метою розчину Рінгера лактату (рис. 4.30) порівняно зі щурами без корекції викликало зниження вмісту іонів калію в сироватці крові у всі терміни експерименту, проте результат виявився статистично вірогідним лише через 1 добу експерименту (на 10,8 %, $p < 0,05$).

Натомість комбіноване застосування розчину Рінгера лактату з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом супроводжувалося істотним зниженням вмісту іонів калію порівняно з контролем у всі терміни експерименту: через 1 добу – на 14,4 %, через 3 доби – на 15,2 %, через 7 діб – на 17,7 % ($p < 0,05$).

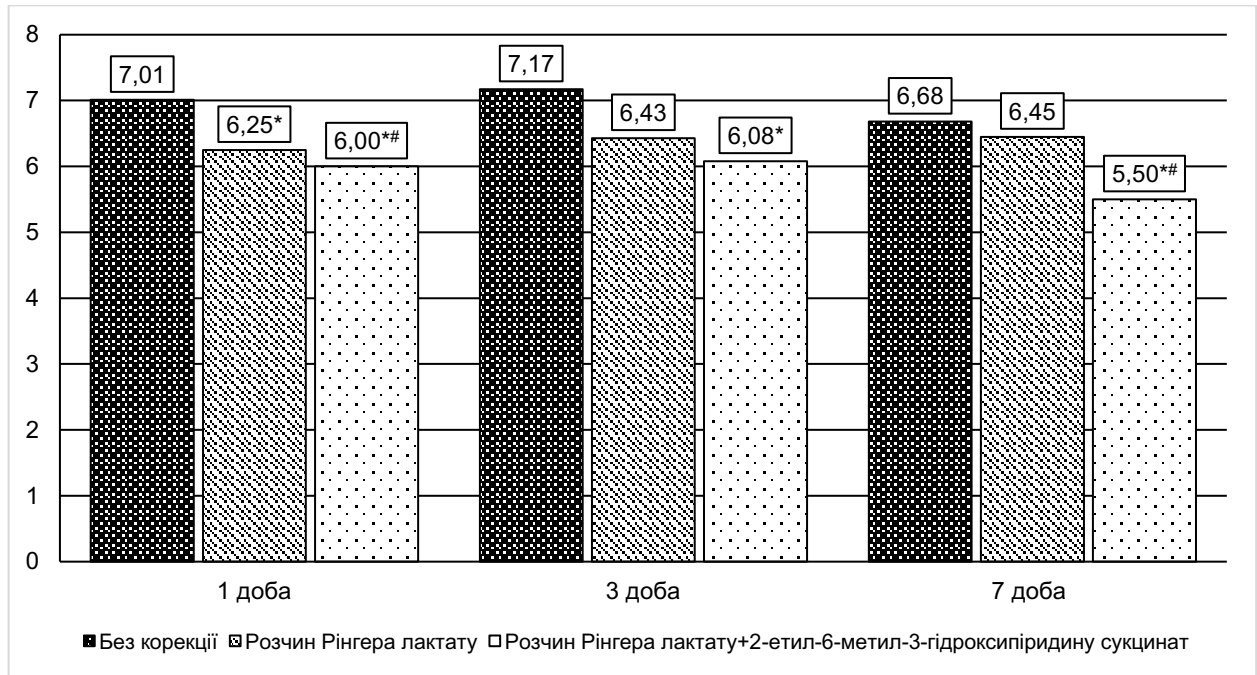


Рисунок 4.30 – Вміст іонів калію в сироватці крові (ммоль·л⁻¹) після гострої крововтрати в об'ємі 2 % стосовно маси щура та її корекції розчином Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом

Порівняння дослідних груп з різними типами інфузійної терапії виявило, що через 7 днів експерименту вміст іонів калію в сироватці крові за умов комбінованої терапії виявився статистично вірогідно меншим, ніж після монотерапії розчином Рінгера лактату – на 14,7 % ($p < 0,05$).

Дослідження вмісту іонів калію в сечі (табл. 4.16, рис. 4.31) показало, що під впливом гострої крововтрати в об'ємі 1 % від маси щура порівняно з контролем істотно зростав з максимумом через 1 добу експерименту (у 2,08 рази, $p < 0,05$). На такому ж рівні показник залишався до 3 доби експерименту ($p > 0,05$) і в подальшому до 7 доби знижувався – на 34,7 % порівняно з результатом 1 доби експерименту ($p < 0,05$) та на 24,6 % порівняно з результатом 3 доби ($p < 0,05$). Через 7 днів показник продовжував залишатися істотно більшим, ніж контролі (на 37,0 %, $p < 0,05$).

Моделювання гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси щура викликало аналогічне порівняно з контролем статистично вірогідне збільшення в сироватці крові іонів калію теж з максимумом через 1 добу експерименту (у 3,31 рази,

$p < 0,05$). Показник залишався на такому ж рівні до 3 доби експерименту ($p < 0,05$) і до 7 доби знижувався (на 21,0 %, $p < 0,05$). В цей термін показник перевищував результат контрольної групи у 2,90 раза ($p < 0,05$).

Таблиця 4.16 – Вміст іонів калію в сечі (ммоль·л⁻¹) після моделювання гострої крововтрати в об'ємі, пропорційному 1 та 2 % маси щура (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній кuartилі)

Дослідна група	Термін після гострої крововтрати		
	1 доба	3 доби	7 діб
Контроль = 8,59 (8,13; 8,97) (n= 6)			
Дослідна група 1 Крововтрата 1 % стосовно маси щура	17,91* (15,75; 20,03) (n= 9)	15,60* ¹ (13,05; 16,65) (n= 8)	11,77* (9,74; 12,53) (n= 8)
Дослідна група 2 Крововтрата 2 % стосовно маси щура	28,42* (23,26; 29,80) (n= 8)	31,50* (29,12; 34,82) (n= 6)	24,90* (23,25; 26,10) (n= 6)
p	<0,05	<0,05	<0,05

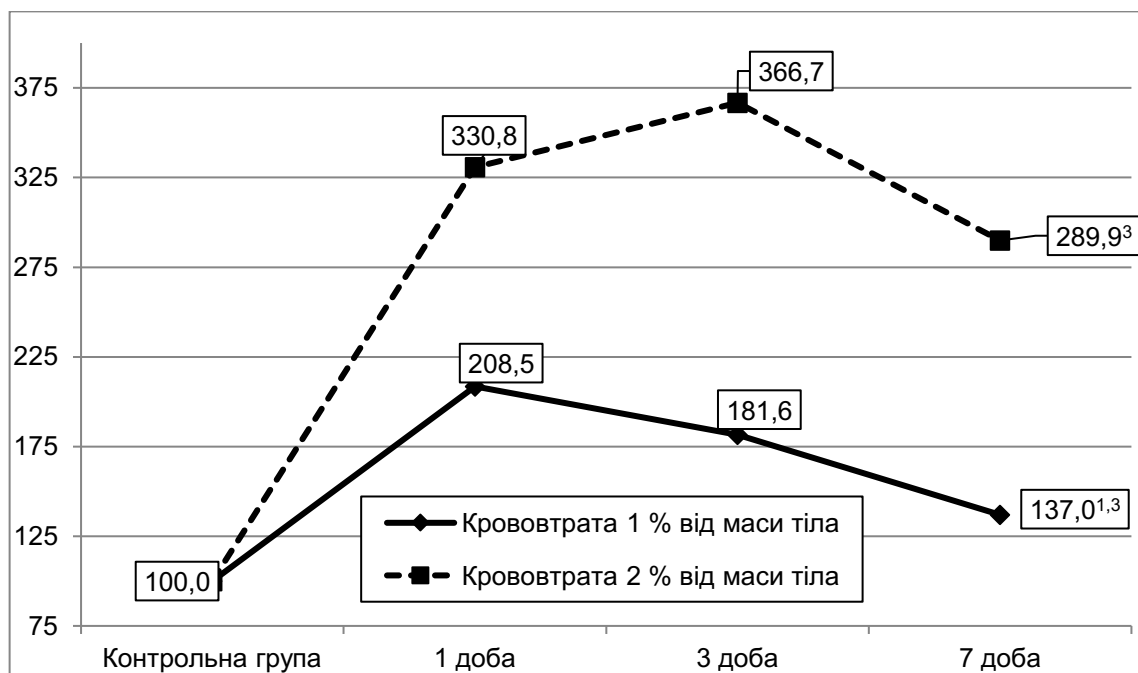


Рисунок 4.31 – Динаміка вмісту іонів калію в сечі (у відсотках до рівня контрольної групи) після гострої крововтрати в об'ємі 1 і 2 % стосовно маси

Порівняння дослідних груп з різною за об'ємом гострою крововтратою у всі терміни експерименту супроводжувалася істотно більшим вмістом іонів калію в сечі за умов гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси щура: через 1 добу – на 58,7 % ($p < 0,05$), через 3 доби – у 2,02 раза ($p < 0,05$), через 7 діб – у 2,13 раза ($p < 0,05$).

Застосування з метою корекції щуром з гострою крововтратою в об'ємі 2 % від маси щура розчину Рінгера лактату (рис. 4.32) порівняно зі щурами без корекції викликало статистично значуще зниження вмісту в сечі іонів калію через 3 і 7 діб експерименту (відповідно на 17,7 та 10,8 % ($p < 0,05$)). У ці ж терміни експерименту в сечі порівняно з контролем істотно зменшувалася величина досліджуваного показника і за умов гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси щура: відповідно на 26,5 та 27,7 % ($p < 0,05$).



Рисунок 4.32 – Вміст іонів калію в сечі ($\text{ммоль} \cdot \text{л}^{-1}$) після гострої крововтрати в об'ємі 2 % стосовно маси щура та її корекції розчином Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом

Порівняння дослідних груп, яким застосовували різні методи інфузійної терапії показало, що за умов комбінованого введення розчину Рінгера лактату та

2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату вміст іонів калію в сечі через 3 і 7 діб експерименту виявився статистично вірогідно меншим, ніж після монотерапії розчином Рінгера лактату: відповідно на 10,7 та 18,9 % ($p < 0,05$).

Наведені порушення вмісту іонів калію в сироватці крові та сечі (табл. 4.17 та рис. 4.33) після моделювання гострої крововтрати в об'ємі 1 % від маси щура викликало статистично вірогідне зростання екскреції іонів калію з сечею. Показник досягав максимуму через 1 добу (на 80,2 %, $p < 0,05$), залишався на такому ж рівні через 3 доби ($p > 0,05$) і в подальшому через 7 діб знижувався – на 23,4 % порівняно з результатом 1 доби ($p < 0,05$) та на 18,5 % порівняно з результатом 3 доби експерименту ($p < 0,05$).

Таблиця 4.17 – Екскреція іонів калію з сечею ($\text{мкмоль} \cdot \text{хв}^{-1}$) з розрахунку на 100 г маси щура тварини після моделювання гострої крововтрати в об'ємі, пропорційному 1 та 2 % маси щура (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній квартилі)

Дослідна група	Термін після гострої крововтрати		
	1 доба	3 доби	7 діб
Контроль = 0,304 (0,294; 0,339) (n= 6)			
<i>Дослідна група 1</i>	0,548*	0,515*	0,420*
Крововтрата 1 % стосовно маси щура	(0,499; 0,660) (n= 9)	(0,464; 0,551) (n= 8)	(0,349; 0,452) (n= 8)
<i>Дослідна група 2</i>	0,685*	0,667*	0,459*
Крововтрата 2 % стосовно маси щура	(0,565; 0,687) (n= 8)	(0,629; 0,717) (n= 6)	(0,456; 0,468) (n= 6)
p	<0,05	<0,05	<0,05

За умов гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси щура показник зростав ще більше і досягав максимуму через 1 добу експерименту (у 2,25 раза, $p < 0,05$). На такому ж рівні показник залишався до 3 доби експерименту ($p > 0,05$), а через

7 діб експерименту суттєво знижувався: на 32,3 % порівняно з результатом 1 доби ($p < 0,05$) та на 31,2 % порівняно з результатом 3 доби експерименту ($p < 0,05$).

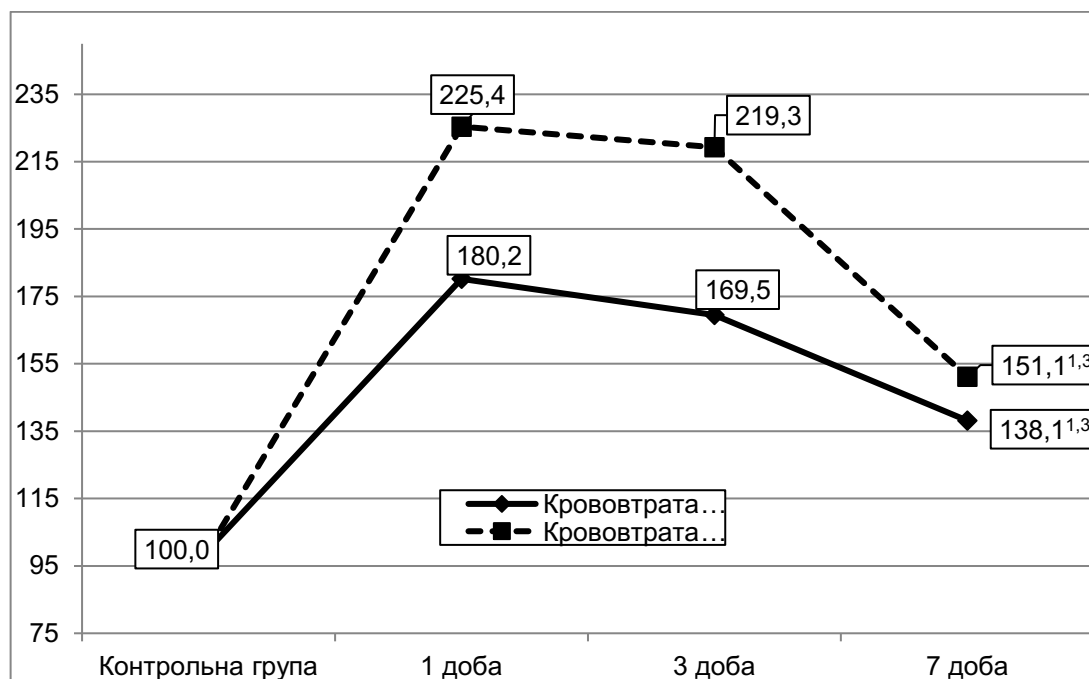


Рисунок 4.33 – Динаміка екскреції іонів калію в сечі (у відсотках до рівня контрольної групи) після гострої крововтрати в об'ємі 1 і 2 % стосовно маси щура

Порівняння дослідних груп з різною за об'ємом гострою крововтратою показало, що за умов гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси щура величина екскреції іонів калію з сечею була статистично вірогідно більшою, ніж після гострої крововтрати в об'ємі 1 % від маси щура: через 1 добу – на 25,0 %, через 3 доби – на 29,5 %, через 7 діб – на 9,3 % ($p < 0,05$).

Застосування щурам з гострою крововтратою в об'ємі 2 % від маси щура з метою корекції розчину Рінгера лактату (рис. 4.34) та його комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом порівняно зі щурами без корекції не викликало істотних відхилень величини екскреції іонів калію у всі терміни експерименту ($p > 0,05$).

Таким чином, за умов моделювання гострої крововтрати в об'ємі 1 % від маси щура у сироватці крові та сечі щура порівняно з контролем істотно зростає вміст іонів калію з максимумом через 1 добу і наступним статистично значущим

зниженням до 7 доби експерименту, яке не досягає рівня контролю. Аналогічне за вектором зростання, але статистично вірогідно більше за амплітудою, відмічають й після моделювання гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси щура.

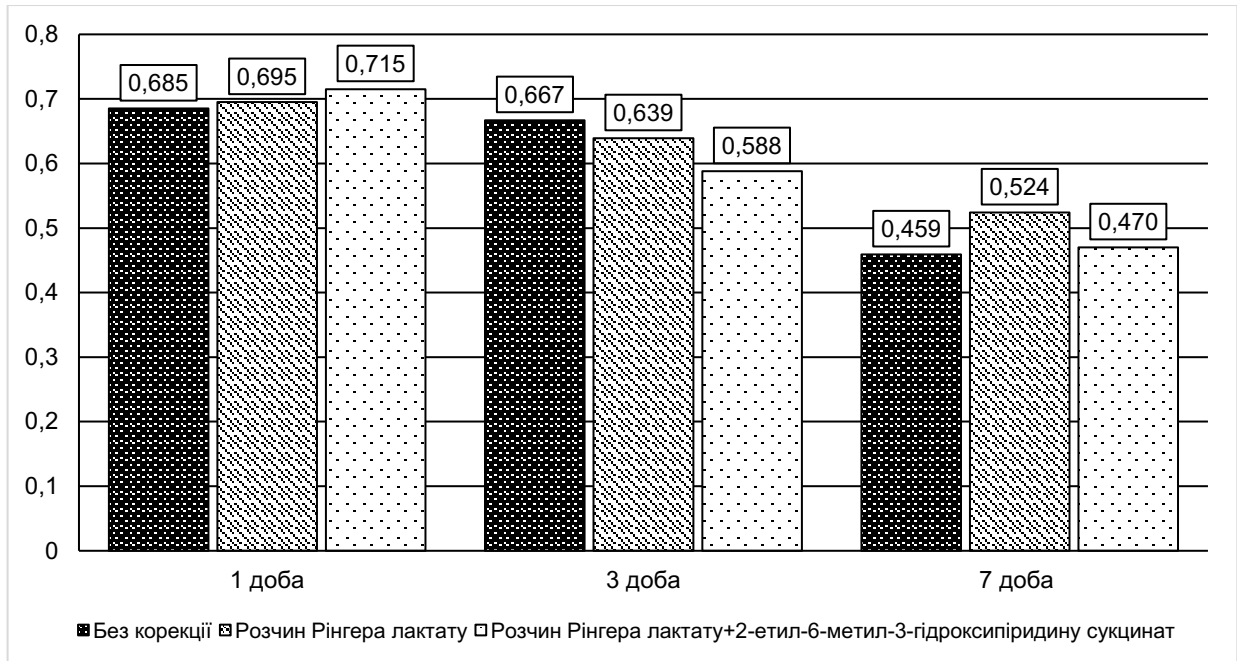


Рисунок 4.34 – Екскреція іонів калію з сечею ($\mu\text{моль}\cdot\text{хв}^{-1}$) з розрахунку на 100 г маси щура тварини після гострої крововтрати в об'ємі 2 % стосовно маси щура та її корекції розчином Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом

Застосування щурам з гострою крововтратою в об'ємі 2 % від маси щура з метою корекції розчину Рінгера лактату через 1 добу експерименту супроводжується порівняно зі щурами без корекції статистично вірогідним зниженням вмісту іонів калію в сироватці крові через 1 добу експерименту, в сечі – через 3 і 7 діб і практично не впливає на величину екскреції іонів калію з сечею.

Застосування щурам з гострою крововтратою в об'ємі 2 % від маси щура з метою корекції розчину Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом викликало зниження іонів калію в сироватці крові у всі терміни експерименту, в сечі – через 3 і 7 діб експерименту і практично не впливало на екскрецію іонів калію з сечею. За цих умов вміст іонів калію в

сироватці крові через 1 і 7 діб експерименту та вміст іонів калію в сечі через 7 діб виявився статистично вірогідно меншим, порівняно із ізольованою терапією розчином Рінгера лактату.

4.4 Динаміка вмісту і екскреції білка з сечею

Вміст білка в сечі під впливом гострої крововтрати в об'ємі 1 % від маси щура (табл. 4.18, рис. 4.35) статистично вірогідно зростав порівняно з контролем у всі терміни експерименту ($p < 0,05$) В динаміці показник досягав максимуму через 1 добу (у 3,67 раза, $p < 0,05$) експерименту і залишався на такому ж рівні до 7 доби ($p > 0,05$).

Таблиця 4.18 – Вміст білка в сечі ($\text{г}\cdot\text{л}^{-1}$) після моделювання гострої крововтрати в об'ємі, пропорційному 1 та 2 % маси щура (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній квантилі)

Дослідна група	Термін після гострої крововтрати		
	1 доба	3 доби	7 діб
Контроль = 0,030 (0,026; 0,035) (n= 6)			
<i>Дослідна група 1</i>	0,110*	0,098*	0,060* ³
Крововтрата 1 % стосовно маси щура	(0,095; 0,118) (n= 9)	(0,095; 0,104) (n= 8)	(0,060; 0,075) (n= 8)
<i>Дослідна група 2</i>	0,440*	0,610*	0,545*
Крововтрата 2 % стосовно маси щура	(0,398; 0,528) (n= 8)	(0,535; 0,640) (n= 6)	(0,520; 0,578) (n= 6)
p	<0,05	<0,05	<0,05

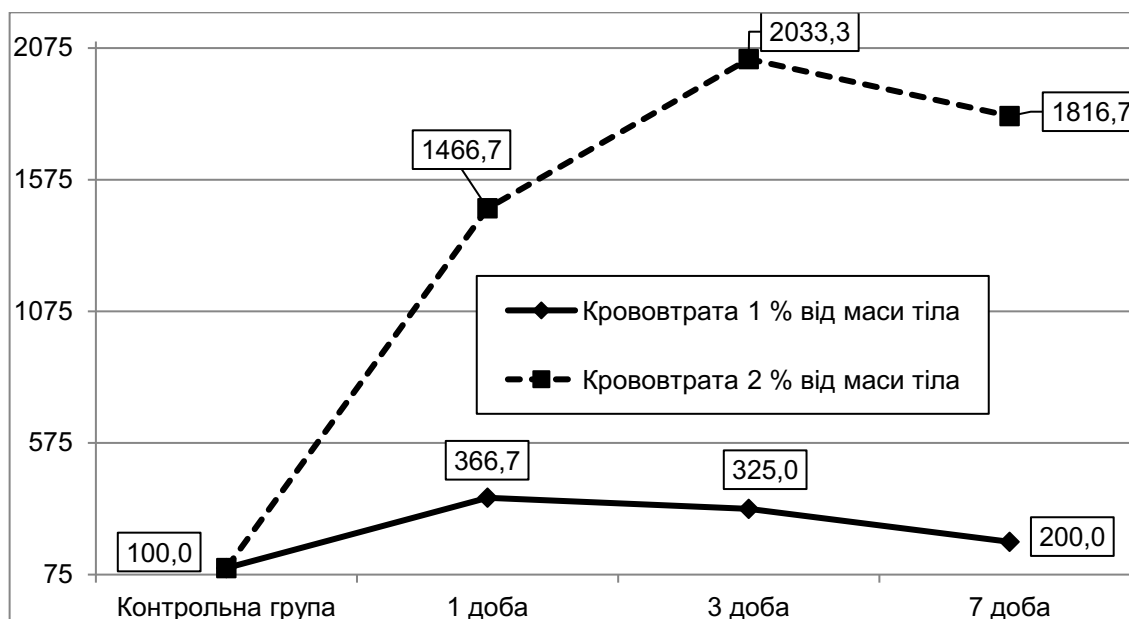


Рисунок 4.35 – Динаміка вмісту білка в сечі (у відсотках до рівня контрольної групи) після гострої крововтрати в об'ємі 1 і 2 % стосовно маси

Аналогічно показник зростав і після гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси щура з максимумом порівняно з контролем через 3 доби експерименту – у 20,33 раза ($p < 0,05$) й залишався на такому ж рівні до 7 доби ($p > 0,05$).

Порівняння дослідних груп з різною за об'ємом гострою крововтратою показало, що після гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси щура вміст білка в сечі був в усі терміни експерименту статистично вірогідно більшим: через 3 доби – у 4,0 раза, через 3 доби – у 6,2 раза, через 7 діб – у 9,08 раза ($p < 0,05$).

Застосування щурам з гострою крововтратою в об'ємі 2 % від маси щура розчину Рінгера лактату порівняно зі щурами без корекції (рис. 4.36) викликало статистично вірогідне зниження вмісту білка в сечі через 3 і 7 діб експерименту (відповідно на 31,1 та 22,0 %, $p < 0,05$).

Комбіноване уведення розчину Рінгера лактату та 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату викликало статистично значуще зниження вмісту білка в сечі порівняно зі щурами без корекції у всі терміни експерименту: відповідно на 27,3, 53,3 та 67,9 % ($p < 0,05$). Комбінована інфузійна терапія була ефективною й порівняно зі щурами, які отримували монотерапію розчину

Рінгера лактату. У всі терміни експерименту вміст білка в сечі виявився статистично вірогідно меншим: відповідно на 22,0, 32,1 та 58,8 % ($p < 0,05$).

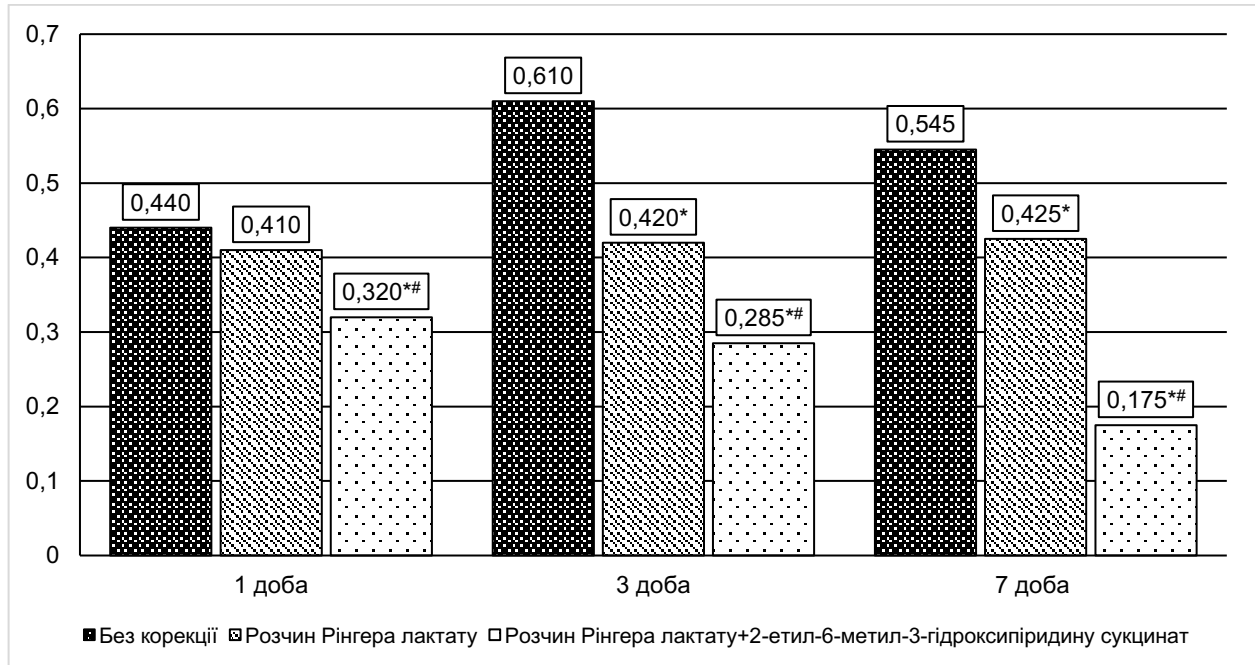


Рисунок 4.36 – Вміст білка в сечі ($\text{г}\cdot\text{л}^{-1}$) з розрахунку на 100 г маси щура тварини після гострої крововтрати в об'ємі 2 % стосовно маси щура та її корекції розчином Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом

Моделювання гострої крововтрати викликало також і суттєві відмінності величини екскреції білка з сечею порівняно з контрольною групою (табл. 4.19, рис. 4.37).

За умов гострої крововтрати в об'ємі 1 % від маси щура показник через 1 добу експерименту досягав максимуму і ставав порівняно з контролем у 3,10 рази більшим ($p < 0,05$). На такому ж рівні показник знаходився через 3 доби ($p > 0,05$). До 7 доби показник знижувався і ставав на 41,4 % меншим, ніж через 1 добу експерименту ($p < 0,05$) та на 36,5 % порівняно з результатом 3 доби експерименту ($p < 0,05$). Незважаючи на зниження, екскреція білка з сечею через 7 діб була на 81,4 % більшою, ніж у контролі ($p < 0,05$).

Таблиця 4.19 – Екскреція білка з сечею ($\text{мг} \cdot 2 \text{ год}^{-1}$) з розрахунку на 100 г маси щура тварини після моделювання гострої крововтрати в об'ємі, пропорційному 1 та 2 % маси щура (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній квартилі)

Дослідна група	Термін після гострої крововтрати		
	1 доба	3 доби	7 діб
Контроль = 0,141 (0,110; 0,158) (n= 6)			
Дослідна група 1 Крововтрата 1 % стосовно маси щура	0,437* (0,340; 0,448) (n= 9)	0,403* (0,376; 0,426) (n= 8)	0,256* (0,249; 0,329) (n= 8)
Дослідна група 2 Крововтрата 2 % стосовно маси щура	1,218* (1,131; 1,450) (n= 8)	1,527* (1,401; 1,644) (n= 6)	1,256* (1,148; 1,275) (n= 6)
p	<0,05	<0,05	<0,05

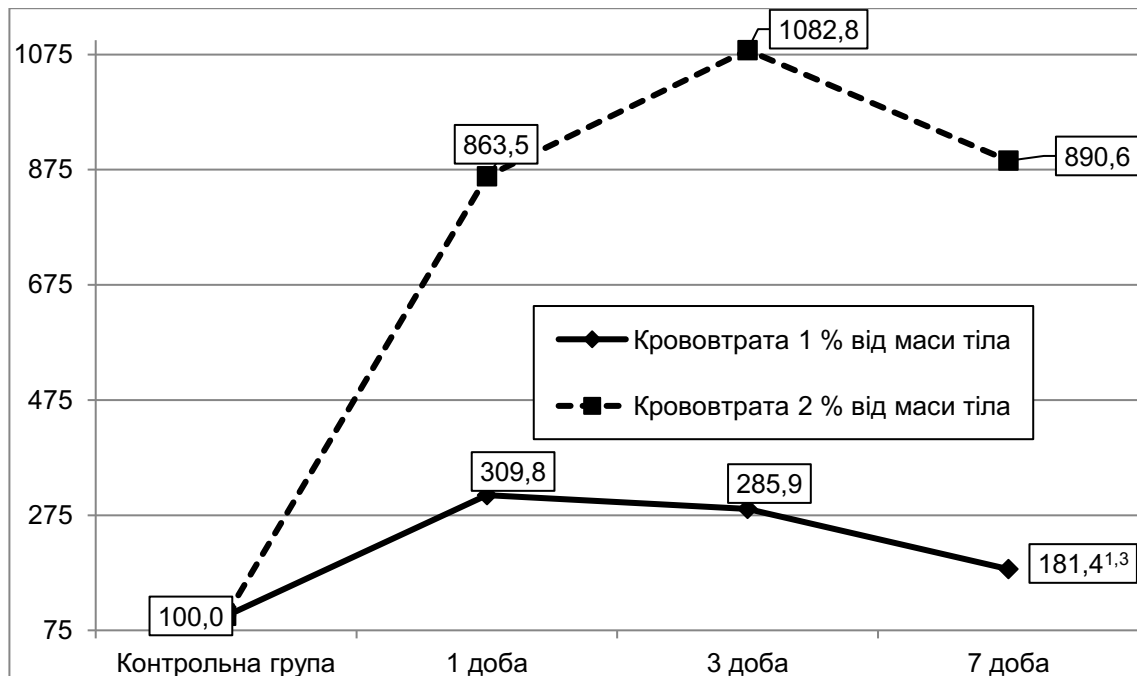


Рисунок 4.37 – Динаміка екскреції білка з сечею (у відсотках до рівня контрольної групи) після гострої крововтрати в об'ємі 1 і 2 % стосовно маси

Моделювання гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси щура порушення екскреції білка порівняно з контролем були значно більші. Через 1 добу показник

зростав у 8,63 раза, через 3 доби – у 10,83 раза, через 7 діб – у 8,91 раза ($p < 0,05$). У всі терміни експерименту екскреція білка за умов гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси щура виявилася статистично вірогідно більшою, порівняно з результатом 1 % крововтрати: через 1 добу – у 2,87 раза, через 3 доби – у 2,79 раза, через 7 діб – у 4,91 раза ($p < 0,05$).

Застосування з метою корекції щурам з гострою крововтратою в об'ємі 2 % від маси щура розчину Рінгера лактату (рис. 4.38) порівняно зі щурами без корекції через 3 доби експерименту викликало статистично вірогідне зниження величини екскреції білка з сечею (на 19,4 %, $p < 0,05$).

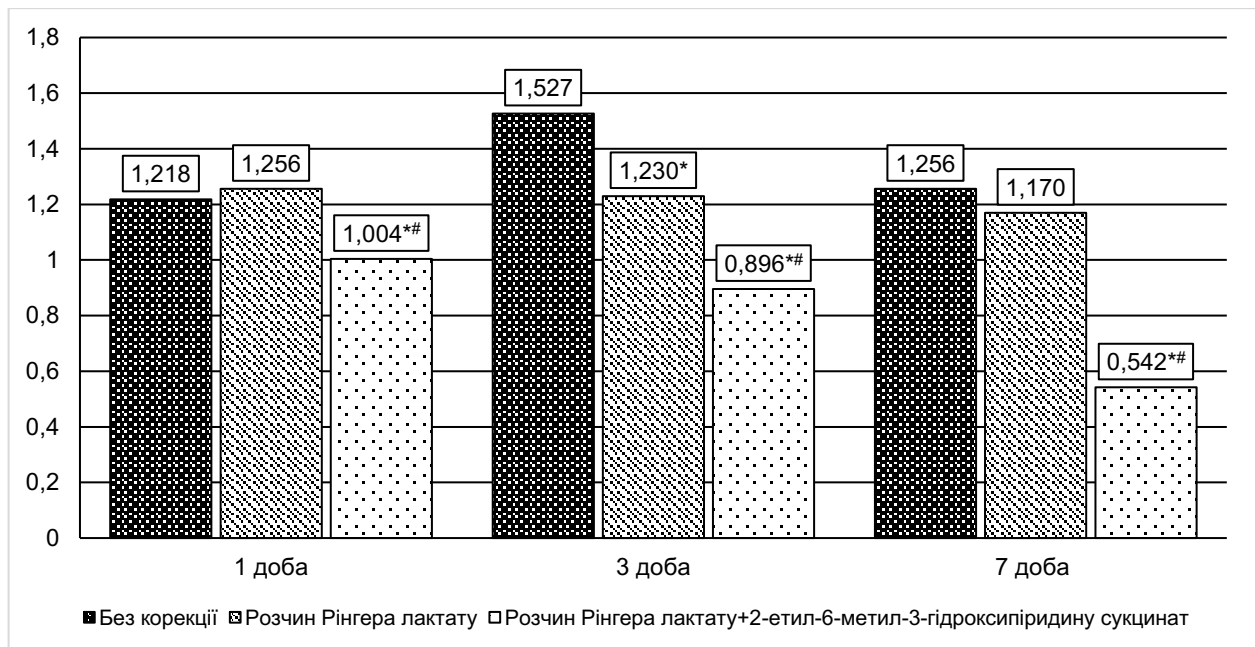


Рисунок 4.38 – Екскреція білка з сечею ($\text{мг} \cdot 2 \text{ год}^{-1}$) з розрахунку на 100 г маси щура тварини після гострої крововтрати в об'ємі 2 % стосовно маси щура та її корекції розчином Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом

Водночас комбіноване застосування розчину Рінгера лактату та 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату щурам з гострою крововтратою в об'ємі 2 % від маси щура в усі термін експерименту порівняно зі щурами без корекції викликало статистично вірогідне зниження екскреції білка з сечею: відповідно

на 17,6, 41,3 та 56,8 % ($p < 0,05$). В ці ж терміни комбінована терапія викликала статистично значуще зниження величини екскреції білка й порівняно зі щурами, яким проводили монотерапію розчином Рінгера лактату: відповідно на 20,1, 21,2 та 53,7 % ($p < 0,05$).

Таким чином, гостра крововтрата в об'ємі 1 % від маси щура порівняно з контролем супроводжується істотним зростанням вмісту білка в сечі та його екскреції у всі терміни експерименту. Ще більші порушення досліджуваних показників відмічають після гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси щура. Показники досягають максимуму через 1 добу експерименту, залишаються на такому ж рівні до 7 доби й в усі терміни статистично вірогідно більші, ніж у щурів з гострою крововтратою в об'ємі 1 % від маси щура.

Застосування розчину Рінгера лактату щурам з гострою крововтратою в об'ємі 2 % від маси щура порівняно зі щурами без корекції викликає статистично вірогідне зниження вмісту білка в сечі та його екскреції через 3 доби експерименту. Комбіноване уведення розчину Рінгера лактату з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом зумовлює істотне зниження величини досліджуваних показників порівняно зі щурами без корекції в усі терміни експерименту. У ці ж терміни комбінована інфузійна терапія викликає статистично значуще зниження вмісту білка в сечі та його екскреції й порівняно зі щурами з монотерапією розчином Рінгера лактату.

4.5 Структурна організація нирок

Гістологічне дослідження паренхіми нирки у тварин інтактною групи встановило звичайну її структуру. Кровонаповнення судин як кіркової так і мозкової речовини було помірно зниженим. Структура судинних клубочків кіркового шару збережена, ендотеліальні клітини артеріол без видимих структурних змін. Просвіти окремих судин дещо розширені.

Зовнішній листок капсули клубочка вистелений шаром кубічного епітелію, що розташовується на базальних мембранах. У вивідних каналцях добре

ідентифікуються внутрішні просвіти, епітелій звичайної структури, базальні мембрани представлені окремими колагеновими волокнами.

Через 1 добу після моделювання втрати крові в кількості 1 % від маси щура в кірковому шарі виявлено прояви переважно зниженого кровонаповнення судин клубочків (рис. 4.39) через спазм артеріол.

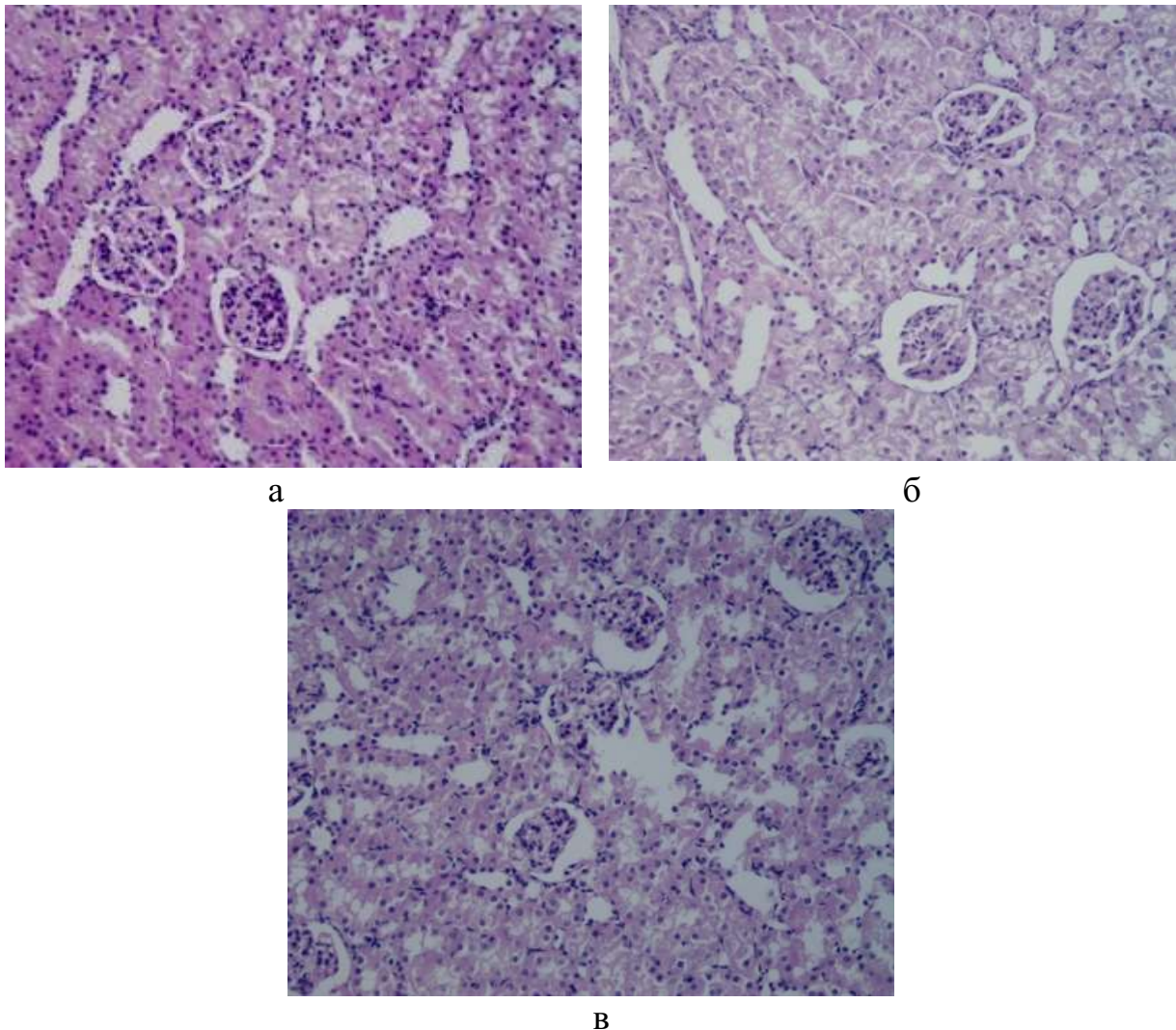


Рисунок 4.39 – Структура нирки тварини через 1 добу після моделювання гострої крововтрати в кількості 1 % від маси щура: а) зниження кровонаповнення судин кіркового шару; б) спазм артеріол клубочків; в) появи білкової гідропічної дистрофії. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 200$

Просвіти капсул окремих клубочків помірно розширювались. Поодинокі ендотеліоцити судин зморщувались, проте переважна їх більшість залишалась неушкодженою. Вивідні каналці мали помірно розширені просвіти, без

клітинних та білкових включень. Переважна більшість епітеліоцитів були з помірно просвітленою цитоплазмою, із проявами білкової гідропічної дистрофії. Ядра дещо змінювали свою полюсність. Базальні мембрани дещо потовщувались, ймовірно через мукоїдний набряк.

Через 1 добу після моделювання гострої крововтрати в кількості 2 % від маси щура в кірковому шарі нирки візуалізувались прояви зниженого кровонаповнення судин клубочків (рис. 4.40) за рахунок вираженого спазму артеріол.

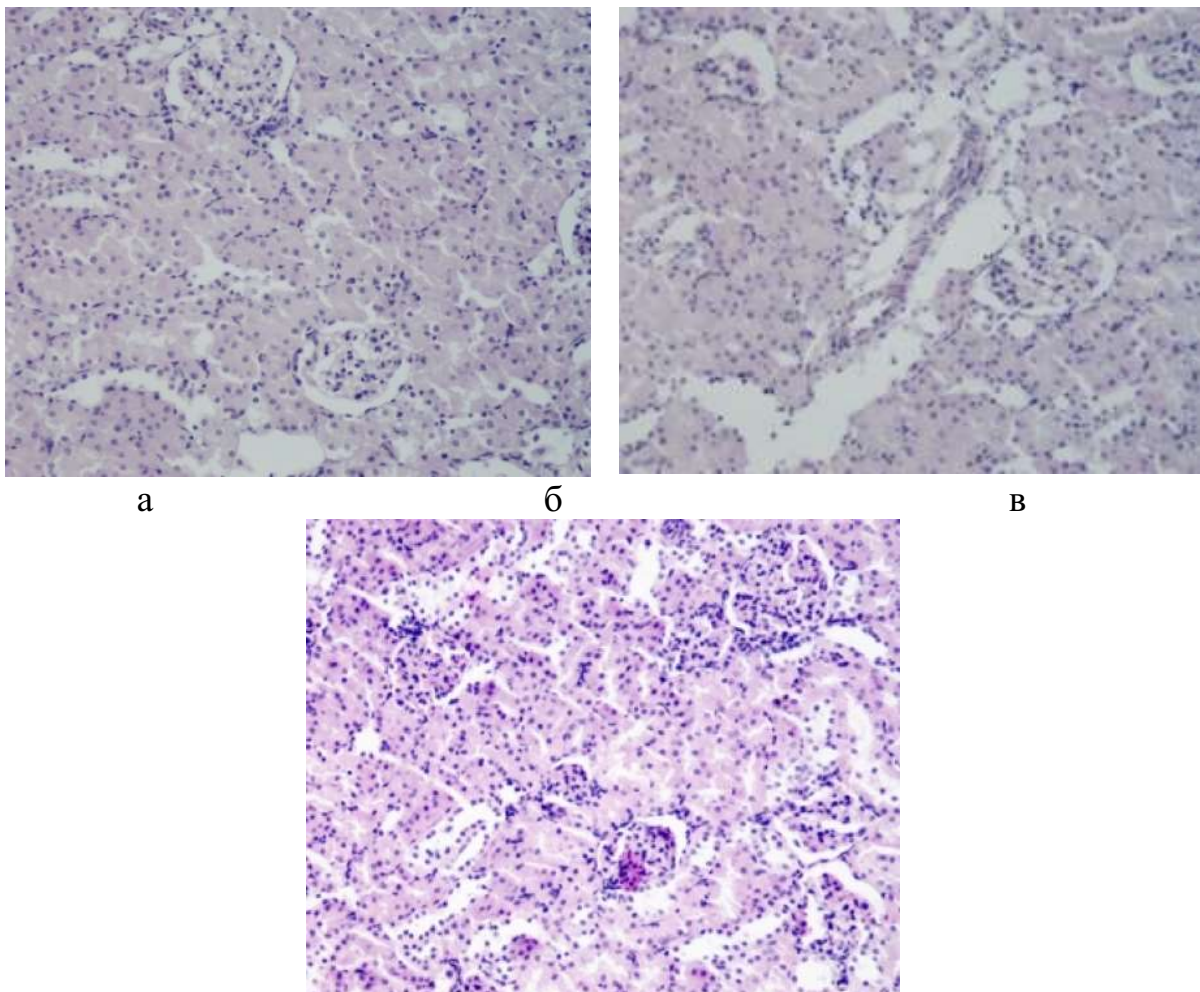


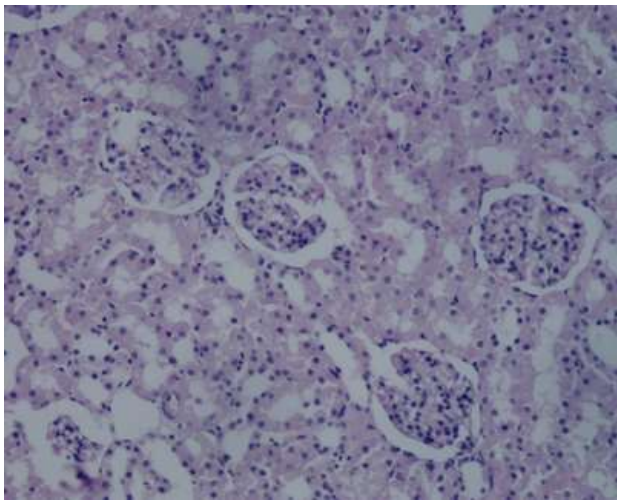
Рисунок 4.40 – Структура нирок тварин моделювання гострої крововтрати в кількості 1 % від маси щура: а) спазм артеріол клубочків; б) периваскулярний набряк мозкової речовини; в) різке зменшення просвітів вивідних каналців.

Забарвлення гематоксиліном та еозином $\times 200$

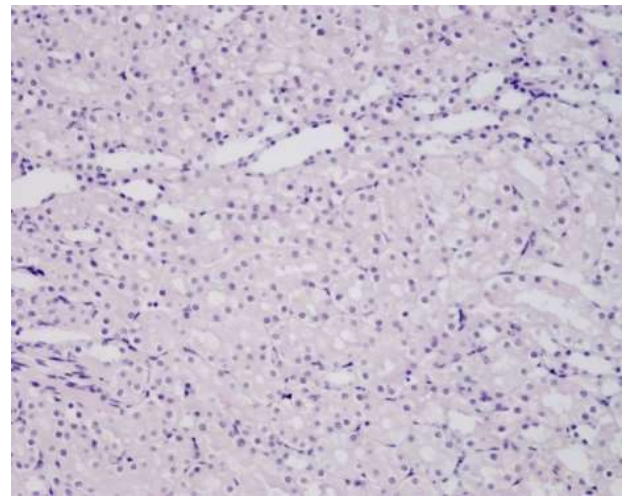
Судинні клубочки значно зморщувались, просвіти капсул окремих клубочків значно розширювались (рис. 4.40 а,б). Частина ендотеліоцитів пошкоджувалась через спазми артеріол.

Просвіти вивідних каналців слабо візуалізувались або не проглядались. Переважна більшість епітеліоцитів мала однорідну слабоеозинофільну цитоплазму. Ядра дещо змінювали свою локалізацію. Базальні мембрани потовщувались через мукоїдний набряк. В периваскулярних просторах мозкового шару візуалізувався набряк (рис. 4.40в).

Гістологічне дослідження структурних компонентів нирки через 3 доби після моделювання гострої крововтрати в кількості 1 % від маси щура виявило структурні зміни як в кірковому так і в мозковому шарі нирки. В кірковому шарі спостерігалось помірне зменшення розмірів клубочків та зниження кровонаповнення їх судин (рис. 4.41).



а



б

Рисунок 4.41 – Структура нирок тварин через 3 доби після моделювання гострої крововтрати в кількості 1 % від маси щура: а) розширення просвітів вивідних каналців; б) однорідна просвітлена слабоеозинофільна цитоплазма.

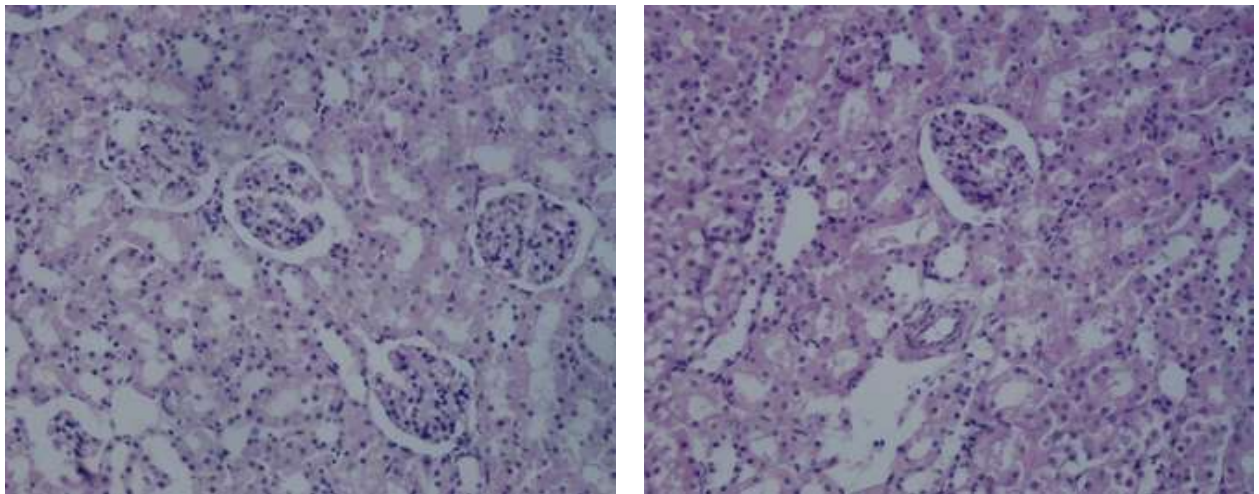
Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 200$

Просвіти окремих судин візуалізувались, проте не містили еритроцитів. Просвіти капсул значної кількості клубочків візуально розширювались, містили

білковий ексудат (рис. 4.41а). Частина ендотеліоцитів пошкоджувалась через спазми артеріол.

Просвіти вивідних каналців помірно збільшувались, окремі значно розширювались. Переважна більшість епітеліоцитів мала однорідну просвітлену слабоеозинофільну цитоплазму. Ядра дещо змінювали свою полюсність, окремі втрачались. Базальні мембрани залишались потовщеними (рис. 4.41б).

Гістологічне дослідження структурних компонентів нирки через 3 доби після моделювання гострої крововтрати в кількості 2 % від маси щура виявило переважання структурних змін в мозковому шарі. В кірковому шарі виявлялось зморщення клубочків та різке зниження кровонаповнення їх судин (рис. 4.42). Просвіти окремих судин візуалізувались, проте не містили еритроцитів. Частина ендотеліоцитів пошкоджувалась через спазми артеріол.



а

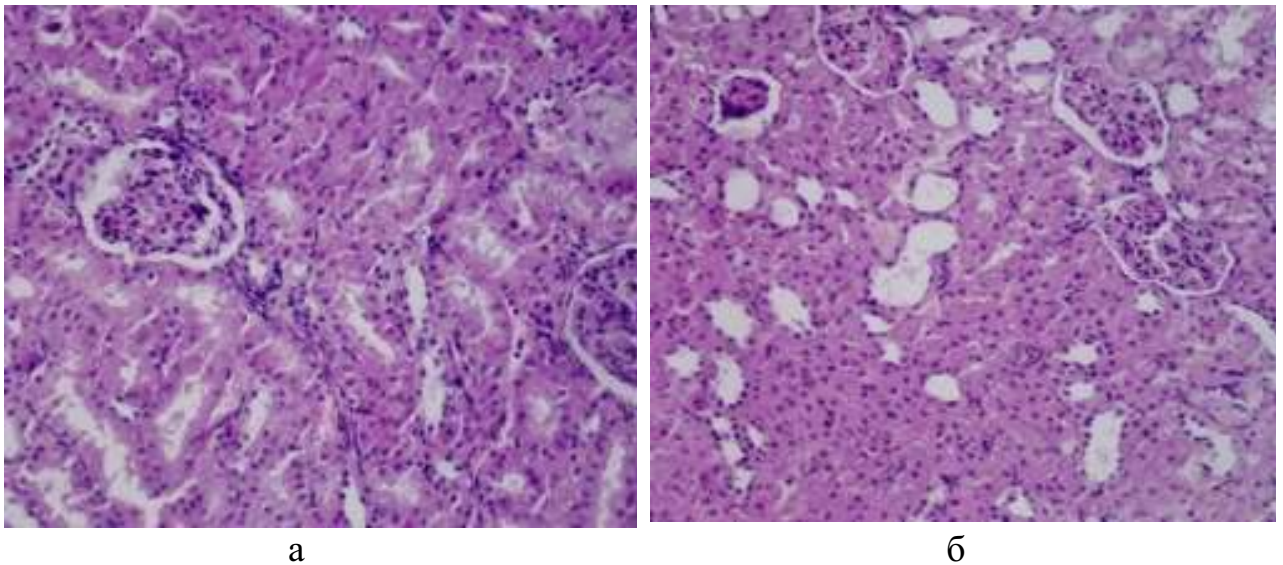
б

Рисунок 4.42 – Структура нирок тварин через 3 доби після моделювання гострої крововтрати в кількості 2 % від маси щура: а) зморщення клубочків, розширення просвітів капсули. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 200$. Просвіти капсул значної кількості клубочків візуально розширювались, містили білковий ексудат (рис. 4.42а). Епітеліоцити листка капсули сплющувались

Просвіти вивідних каналців значно розширювались, проте не містили фрагментів клітин та білкового ексудату. Розміри епітелію зменшувались,

цитоплазма збережених клітин просвітлювалась, добре візуалізувались прояви білкової гідропічної дистрофії. Ядра переважної більшості клітин дещо змінювали свою полюсність, розташовувались більш апікально, значна частина клітин не містила ядер (рис. 4.42б). Базальні мембрани залишались потовщеними через мукоїдний набряк.

Гістологічне дослідження структурних компонентів нирки через 7 діб після моделювання гострої крововтрати в кількості 1 % від маси щура виявило менш виражені структурні зміни в усіх досліджуваних структурах нефрона. В кірковому шарі спостерігалось зморщення окремих клубочків та нерівномірне кровонаповнення артеріол (рис. 4.43а). В просвітах окремих судин візуалізувались поодинокі еритроцити. Частина ендотеліоцитів пошкоджувалась через спазми артеріол, проте мала місце їх гіперплазія в інших ділянках. В стромі візуалізувались поодинокі лімфо- та гістіоцити.



Рисунк 4.43 – Мікроскопічна структура нирок тварин через 7 діб після моделювання гострої крововтрати втрати в кількості 1 % від маси щура: а) зморщення клубочків; б) розширення просвітів каналців. Забарвлення гематоксиліном та еозином. × 200

Просвіти капсул незначної кількості клубочків залишались розширеними, проте не містили білковий ексудат (рис. 4.43а). Капсули певної частина епітеліоцитів залишались сплющеними, мала місце вогнищева гіперплазія.

Частина вивідних каналців була розширеною, в просвітах яких візуалізувався білковий ексудат. Розміри епітелію були звичайними, цитоплазма частини клітин залишалась просвітленою. В окремих епітеліоцитах візуалізувались прояви білкової гідропічної дистрофії. Ядра незначної частини клітин змінювали свою локалізацію, розташовувались апікально частково просвітлювались (рис. 4.43). Базальні мембрани місцями залишались потовщеними через мукоїдний набряк.

Гістологічне дослідження структурних компонентів нирки через 7 діб після моделювання гострої крововтрати в кількості 2 % від маси щура виявило виражені зміни в усіх досліджуваних структурах. В кірковому шарі клубочки залишались зморщеними через спазм артеріол (рис. 4.44а). В просвітах окремих судин візуалізувались поодинокі еритроцити. Збереженими залишалась лише незначна частина ендотеліоцитів артеріол.

Просвіти капсул значної кількості клубочків залишались розширеними, проте не містили білковий ексудат (рис. 4.44в). Переважаюча частина епітеліоцитів залишалась сплющеною.

У стромі та навколо судин середнього калібру візуалізувався помірний периваскулярний набряк та вогнищева лімфо-гістіоцитарна інфільтрація (рис. 4.44б). Мало місце частково паретичне розширення артеріол стромі.

Просвіти вивідних каналців значно розширювалися, містили білкові структури та фрагменти злушеного епітелію. Епітеліоцити у основній своїй масі із проявами білкової гіаліново-крапельної та гідропічної дистрофії та із ділянками некрозів клітин. Цитоплазма збережених клітин залишалась просвітленою. Ядра переважної більшості клітин змінювали свою локалізацію, частково просвітлювались (рис.4.44в). Базальні мембрани залишались потовщеними через добре виражений фібриноїдний набряк.

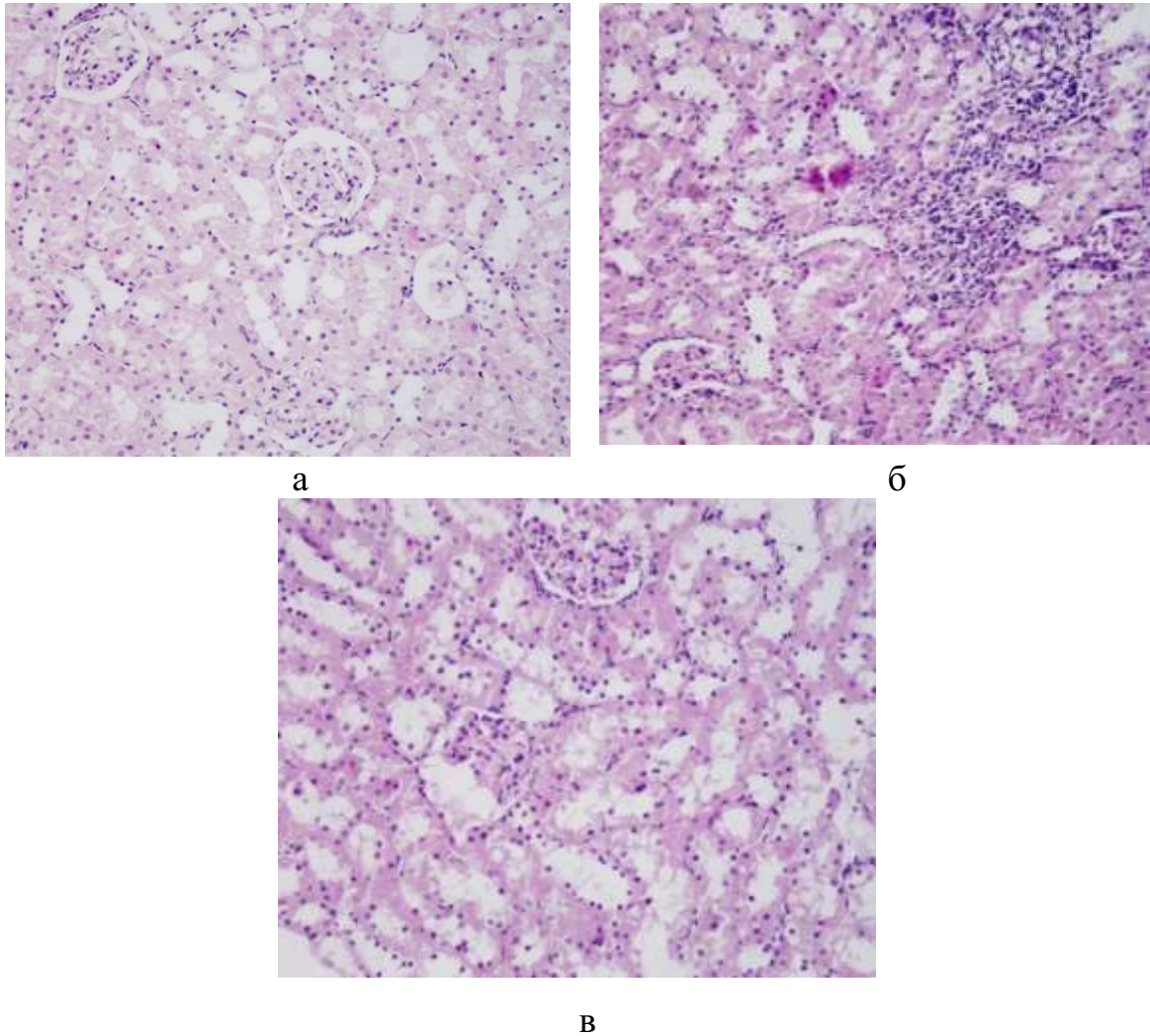


Рисунок 4.44 – Мікроскопічна структура нирок тварин через 7 діб після моделювання гострої крововтрати в кількості 2 % від маси щура: а) зморщення клубочків; б) дистрофічно-некротичні зміни епітеліоцитів вивідних каналців, вогнищева лімфо-гістіоцитарна інфільтрація; в) дистрофічно-некротичні зміни епітеліоцитів вивідних каналців, фібриноїдний набряк колагенових волокон базальних мембран. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 200$

Через 7 діб після моделювання гострої крововтрати в кількості 2 % від маси тіла та корекції розчином Рінгера у структурних компонентах нирки виявлено зменшення периваскулярного набряку строми, мукоїдного набряку базальних мембран вивідних каналців. В кірковому шарі просвіти капсул клубочків залишались помірно розширеними, не містили білкового ексудату (рис. 4.45).

Переважаюча частина епітеліоцитів залишалась сплющеною. Артеріоли

клубочків помірно спазмовані, проте ендотеліоцити збережені, частково із ділянками гіперплазії.

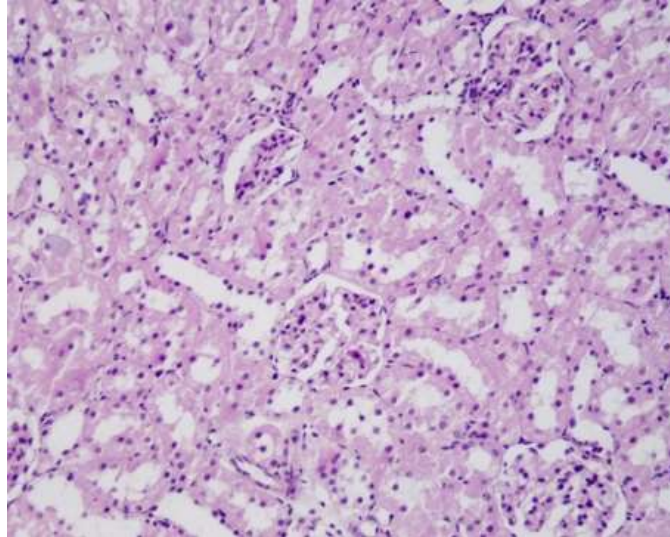


Рисунок 4.45 – Структура нирки тварини через 7 діб після моделювання гострої крововтрати в кількості 1 % від маси щура та корекції розчином Рінгера лактату. Відновлення структури ендотеліоцитів артеріол клубочків. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 200$

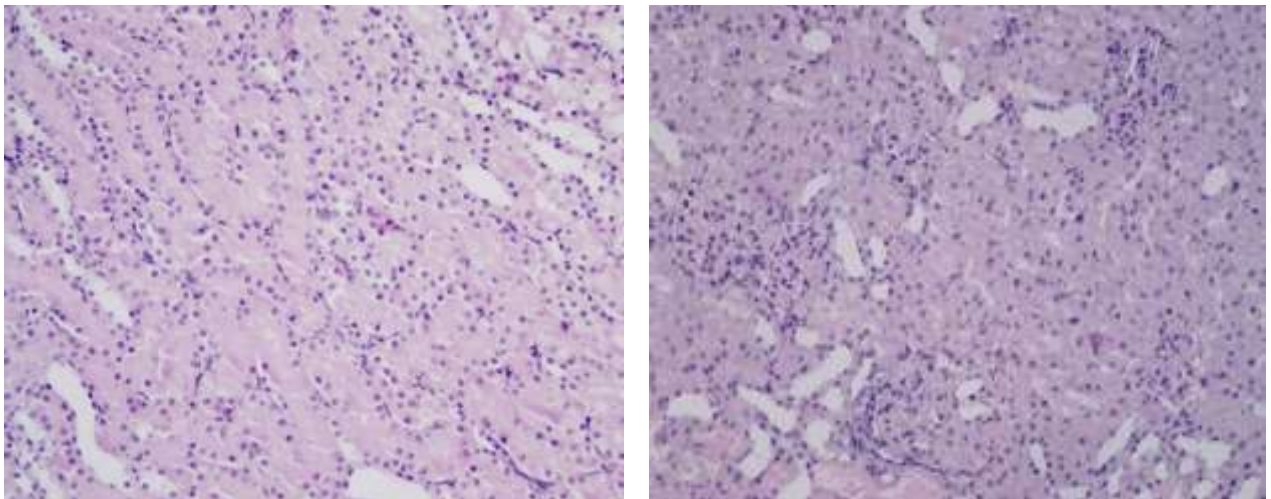
Просвіти вивідних каналців залишались розширеними, містили фрагменти злуценого епітелію. Структура епітеліоцитів залишалась різною: різні розміри клітин, неоднорідна та переважно просвітлена цитоплазма, зміщення локалізації ядер та часткова їх відсутність свідчили про прояви білкової гіаліново- крапельної дистрофії із вогнищевими некрозами клітин.

Гістологічне дослідження структурних компонентів нирки через 7 діб після моделювання гострої крововтрати в кількості 2 % від маси щура та корекції розчином Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом виявило різке зниження фібриноїдного набряку в базальних мембранах вивідних каналців, зменшення периваскулярного набряку та вогнищевої лімфо-гістіоцитарної інфільтрації судин строми (рис. 4.46). В кірковому шарі судини клубочків частково розширювались (рис. 4.46a), що призводило до збільшення їх розмірів. В просвітах окремих судин

візуалізувались поодинокі еритроцити. Ендотеліоцити в основній більшості залишались збереженими.

Просвіти капсул переважної більшості клубочків практично не візуалізувались (рис. 4.46б). Переважаюча частина епітеліоцитів капсули залишалась сплющеною. В стромі навколо судин середнього калібру спостерігався помірний набряк, візуалізувались поодинокі лімфо- та гістіоцити.

Просвіти вивідних каналців практично не визначались (рис. 4.46а). Значна частина епітеліоцитів структурно не змінювалась, залишалась збереженою. Частина клітин мала прояви білкової гіаліново-крапельної дистрофії. Некрози зустрічались рідко. Ядра переважної більшості клітин розташовувались перибазально (рис. 4.46а). Базальні мембрани стонщувались.



а

б

Рисунок 4.46 – Структура нирки тварини через 7 діб після моделювання гострої крововтрати в кількості 2 % від маси щура та корекції розчином Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом: а) звуження посвітів вивідних каналців, часткове відновлення епітеліоцитів; б) збільшення розмірів судинних клубочків, просвіти капсули не візуалізуються. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 200$

Таким чином, гістологічне дослідження нирки тварин із моделюванням гострої крововтрати в кількості 1 % від маси щура з 1 до 3 діб експерименту виявило наростання структурних змін у вигляді зниження кровонаповнення

судин клубочків та базальних мембран, збільшенням периваскулярного набряку строми та розвитком дистрофічних змін ендотелію судин та епітелію каналців, прояви яких до 7 доби експерименту частково стихали.

При втраті крові в кількості 2 % від маси щура виявлені структурні зміни поєднувались із розвитком периваскулярної лімфо-гістіоцитарної інфільтрації та розвитком фібриноїдного набряку базальних мембран вивідних каналців. Про глибину ураження вказували виражені дистрофічно-некротичні зміни епітелію вивідних каналців, стан судин клубочків, ендотеліоцитів артеріол та епітелію капсули.

Застосування з метою корекції щурам з гострою крововтратою в кількості 2 % від маси розчину Рінгера лактату у структурних компонентах нирки сприяло зменшенню периваскулярного набряку строми, мукоїдного набряку базальних мембран вивідних каналців. Просвіти капсул клубочків у кірковому шарі нирки залишались помірно розширеними, не містили білкового ексудату (рис. 4.45).

Переважаюча частина епітеліоцитів залишалась сплющеною. Артеріоли клубочків помірно спазмовані, проте ендотеліоцити збережені, частково із ділянками гіперплазії.

Просвіти вивідних каналців залишались розширеними, містили фрагменти злуценого епітелію. Структура епітеліоцитів залишалась різною: різні розміри клітин, неоднорідна та переважно просвітлена цитоплазма, зміщення локалізації ядер та часткова їх відсутність свідчили про прояви білкової гіаліново- крапельної дистрофії із вогнищевими некрозами клітин.

Застосування щурам з гострою крововтратою в кількості 2 % від маси щура з метою корекції розчину Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом значно зменшувало розвиток периваскулярного набряку строми та формування лімфо-гістіоцитарних інфільтратів, сприяло відновленню ендотеліоцитів артеріол клубочків, знижувало розвиток мукоїдного та фібриноїдного набряку колагенових волокон базальних мембран вивідних каналців, що в свою чергу відображалось на зменшенні прогресування розвитку дистрофічних змін епітелію

На основі наведених у розділі 4 даних можна зробити такі проміжні висновки: 1. Моделювання гострої крововтрати в об'ємі 1 % від маси щура через 1 і 3 доби експерименту викликає суттєве зниження діурезу, ШКФ, збільшення вмісту креатиніну в сироватці крові та сечі, а також коливальне збільшення вмісту креатиніну в сечі з максимумом через 1 і 7 діб експерименту. За цих умов через 1 і 3 доби експерименту суттєво знижується кліренс креатиніну, проте практично не змінюється його екскреція. До 7 доби показники зростають і досягають рівня контролю.

2. Моделювання гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси щура з 1 до 7 діб експерименту супроводжується поступовим зниженням величини діурезу, ШКФ, зростанням вмісту креатиніну в сироватці крові та сечі, а також зменшенням кліренсу та екскреції креатиніну. Досліджувані показники за умов 2 % гострої крововтрати істотно менші порівняно з результатом 1 % гострої крововтрати, особливо через 3 і 7 діб експерименту.

3. Застосування щурам з гострою крововтратою в об'ємі 2 % від маси щура з метою корекції розчину Рінгера лактату порівняно зі щурами без корекції через 3 і 7 діб експерименту викликає статистично значуще збільшення величини діурезу, ШКФ, зниження вмісту креатиніну в сечі, через 3 доби – зниження вмісту креатиніну в сироватці крові та збільшення кліренсу креатиніну. Застосування щурам з гострою крововтратою в об'ємі 2 % від маси щура з метою корекції розчину Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом порівняно зі щурами без корекції у всі терміни експерименту супроводжується істотним збільшенням величини діурезу, через 3 і 7 діб – ШКФ. В ці ж терміни настає статистично вірогідне зниження вмісту креатиніну в сироватці крові та сечі, підвищення кліренсу креатиніну, а також збільшення його екскреції через 7 діб експерименту.

4. Порівняння величин досліджуваних показників у дослідних групах з різними методами інфузійної терапії через 1 і 3 доби експерименту не виявило істотних відмінностей. В той же час за умов комбінованої терапії через 7 діб

більшим стає величина діурезу та ШКФ, меншим – вміст креатиніну в сироватці крові, збільшення кліренсу креатиніну та його екскреції.

5. Після моделювання гострої крововтрати в об'ємі 1 % від маси щура основні порушення транспорту іонів натрію наростали до 3 доби експерименту з наступним зміщенням в бік контрольної групи. В цей термін мінімального рівня досягав вміст іонів натрію в сечі, фільтрація натрію, проксимальний і дистальний транспорт натрію, а також кліренс безнатрієвої води. Суттєво зростали вміст натрію в сечі, екскреція та кліренс іонів натрію. До 7 доби відмічають нормалізацію вмісту іонів натрію в сироватці крові, фільтрацію іонів натрію, проксимальний транспорт та кліренс безнатрієвої води. Продовжують залишатися суттєво більшими – вміст іонів натрію в сечі, екскреція та кліренс натрію, меншими – дистальний транспорт натрію.

6. Після моделювання гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси щура досліджувані показники транспорту іонів натрію в усі терміни експерименту виявилися статистично вірогідно відмінними порівняно з контрольною групою. Вміст іонів натрію в сироватці крові знижувався вже через 1 добу й залишався на такому ж рівні до 7 доби. У свою чергу вміст іонів натрію в сечі досягав максимального зростання через 1 добу й залишався на такому ж рівні до 7 доби. Фільтрація іонів натрію, проксимальний та дистальний транспорт поступово знижувалися з 1 до 7 діб експерименту. Екскреція та кліренс іонів натрію, а також кліренс безнатрієвої води знижувалися з 1 доби експерименту до 7 доби і залишалися статистично вірогідно меншими, ніж у контролі.

7. Порівняння дослідних груп з крововтратою різної тяжкості показало, що за умов гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси щура порівняно з 1 % крововтратою у всі терміни експерименту суттєво зростають вміст іонів натрію в сечі, екскреція та кліренс натрію, статистично вірогідно зменшуються проксимальний та дистальний транспорт натрію, фільтрація натрію та кліренс безнатрієвої води.

8. Застосування щурам з гострою крововтратою в об'ємі 2 % від маси щура з метою корекції розчину Рінгера лактату викликає істотне зниження вмісту іонів

натрію в сечі через 1 і 3 доби експерименту, збільшення фільтрації натрію та дистального транспорту у всі терміни експерименту, проксимального транспорту через 3 доби, кліренсу безнатрієвої води через 3 і 7 діб експерименту.

9. Застосування щурам з гострою крововтратою в об'ємі 2 % від маси щура з метою корекції розчину Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом через 3 і 7 діб експерименту супроводжується збільшенням вмісту іонів натрію в сироватці крові, у всі терміни експерименту – зменшенням вмісту іонів натрію в сечі, збільшенням проксимального і дистального транспорту та кліренсу безнатрієвої води. Через 3 доби відмічають зниження кліренсу іонів натрію.

10. Порівняння дослідних груп, в яких застосовували різні методи інфузійної терапії показало, що після комбінованого застосування розчину Рінгера лактату та 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату порівняно з ізольованим уведенням розчину Рінгера лактату через 7 діб експерименту відмічають більший вміст іонів натрію в сироватці крові. менший вміст іонів натрію в сечі, більші величини фільтрації натрію, проксимального та дистального транспорту, а також кліренсу безнатрієвої води.

12. За умов моделювання гострої крововтрати в об'ємі 1 % від маси щура у сироватці крові та сечі щура порівняно з контролем істотно зростає вміст іонів калію з максимумом через 1 добу і наступним статистично значущим зниженням до 7 доби експерименту, яке не досягає рівня контролю. Аналогічне за вектором зростання, але статистично вірогідно більше за амплітудою, відмічають й після моделювання гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси щура.

13. Застосування щурам з гострою крововтратою в об'ємі 2 % від маси щура з метою корекції розчину Рінгера лактату через 1 добу експерименту супроводжується порівняно зі щурами без корекції статистично вірогідним зниженням вмісту іонів калію в сироватці крові через 1 добу експерименту, в сечі – через 3 і 7 діб і практично не впливає на величину екскреції іонів калію з сечею. Застосування щурам з гострою крововтратою в об'ємі 2 % від маси щура з метою корекції розчину Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-

гідроксипіридину сукцинатом викликало зниження іонів калію в сироватці крові у всі терміни експерименту, в сечі – через 3 і 7 діб експерименту і практично не впливало на екскрецію іонів калію з сечею. За цих умов вміст іонів калію в сироватці крові через 1 і 7 діб експерименту та вміст іонів калію в сечі через 7 діб виявився статистично вірогідно меншим, порівняно із ізольованою терапією розчином Рінгера лактатом.

14. Гостра крововтрата в об'ємі 1 % від маси щура порівняно з контролем супроводжується істотним зростанням вмісту білка в сечі та його екскреції у всі терміни експерименту. Ще більші порушення досліджуваних показників відмічають після гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси щура. Показники досягають максимуму через 1 добу експерименту, залишаються на такому ж рівні до 7 доби й в усі терміни статистично вірогідно більші, ніж у щурів з гострою крововтратою в об'ємі 1 % від маси щура.

15. Застосування розчину Рінгера лактату щурам з гострою крововтратою в об'ємі 2 % від маси щура порівняно зі щурами без корекції викликає статистично вірогідне зниження вмісту білка в сечі та його екскреції через 3 доби експерименту. Комбіноване уведення розчину Рінгера лактату з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом зумовлює істотне зниження величини досліджуваних показників порівняно зі щурами без корекції в усі терміни експерименту. У ці ж терміни комбінована інфузійна терапія викликає статистично значуще зниження вмісту білка в сечі та його екскреції й порівняно зі щурами з монотерапією розчином Рінгера лактату.

16. Гістологічне дослідження нирки тварин із моделюванням гострої крововтрати в кількості 1 % від маси щура з 1 до 3 діб експерименту виявило наростання структурних змін у вигляді зниження кровонаповнення судин клубочків та базальних мембран, збільшенням периваскулярного набряку строми та розвитком дистрофічних змін ендотелію судин та епітелію каналців, прояви яких до 7 доби експерименту частково стихали.

17. При втраті крові в кількості 2 % від маси щура виявлені структурні зміни поєднувались із розвитком периваскулярної лімфо-гістіоцитарної

інфільтрації та розвитком фібриноїдного набряку базальних мембран вивідних каналців. Про глибину ураження вказували виражені дистрофічно-некротичні зміни епітелію вивідних каналців, стан судин клубочків, ендотеліоцитів артеріол та епітелію капсули.

18. Застосування з метою корекції розчину Рінгера лактату щурам з гострою крововтратою в кількості 2 % від маси у структурних компонентах нирки сприяло зменшенню периваскулярного набряку строми, мукоїдного набряку базальних мембран вивідних каналців. Артеріоли клубочків залишалися помірно спазмованими, проте ендотеліоцити були збережені, частково із ділянками гіперплазії. Просвіти вивідних каналців залишались розширеними, містили фрагменти злушеного епітелію. Структура епітеліоцитів свідчила про наявність білкової гіаліново-крапельної дистрофії із вогнищевими некрозами клітин.

19. Застосування щурам з гострою крововтратою в кількості 2 % від маси щура з метою корекції розчину Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом значно зменшувало розвиток периваскулярного набряку строми та формування лімфо-гістіоцитарних інфільтратів, сприяло відновленню ендотеліоцитів артеріол клубочків, знижувало розвиток мукоїдного та фібриноїдного набряку колагенових волокон базальних мембран вивідних каналців, що в свою чергу відображалось на зменшенні прогресування розвитку дистрофічних змін епітелію.

Наведені в розділі результати знайшли своє відображення у наукових працях автора [189-191].

РОЗДІЛ 5

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

Нирка залишається одним з основних органів-мішеней за умов гострої крововтрати різного генезу. Внаслідок порушення перфузійного тиску, розвитку гіпоксичного ураження епітелію нефрона, який реалізується через активізацію вільнорадикальних процесів і деструкцію клітинних мембран, наростає ниркова недостатність, основним проявом якої є зниження утворення сечі та ШКФ [9]. У зв'язку з цим, своєчасне поповнення дефіциту втраченої крові, яке здатне підвищити перфузійний тиск і покращити функцію нирок, належить до ключових завдань боротьби з ГШ.

Серед засобів терапії першої черги доведена ефективність застосування збалансованих кристалоїдів і співвідношенні 1:1 стосовно об'єму втраченої крові [7, 192].

Останнім часом за умов гострої крововтрати особливу увагу приділяють активації прооксидантних механізмів і зниженню антиоксидантного захисту організму [10]. В основі цих порушень лежить розвиток гіпоксії на системному рівні, утворення АФО з подальшою деструкцією клітинних мембран і втратою їх функцій. У ряді робіт показано, що в нирці за умов гострої крововтрати вже в обсязі 20 % ОЦК у кірковому і мозковому шарах нирки посилюється активність прооксидантних механізмів з максимумом порушень через 1 добу та їх зниженням до 14 доби, яке не досягає рівня контролю [193, 194]. Аналогічно більше посилення процесів ПОЛ у нирці відізначали за умов ускладнення скелетної травми гострою крововтратою [11, 14, 18].

У ряді досліджень показано перспективність застосування в комплексній інфузійній терапії ГШ засобів з антиоксидантними властивостями. Серед них помітно виділяється 3-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат, який володіє прямою і непрямою антиоксидантною дією й одночасно сприяє збереженню ендогенних антиоксидантів, відновлює процеси в циклі Кребса, підвищуючи синтезу аденозинтрифосфату [20, 21]. Однак вплив 3-етил-6-метил-3-

гідроксипіридину сукцинат в комбінації зі збалансованим кристалоїдом на метаболічні процеси, функціональний стан нирки та її структурну перебудову за умов гострої крововтрати різної тяжкості вивчений недостатньо, що вимагало спеціального дослідження.

Тому метою нашої роботи стало з'ясувати динаміку антиоксидантно-прооксидантного балансу та розвитку дисфункції нирок за умов гострої крововтрати різної тяжкості та їх корекції засобами інфузійної терапії.

На першому етапі наших досліджень ми поставили перед собою завдання встановити особливості процесів ліпідної пероксидації в нирці через 1, 3 і 7 діб після гострої крововтрати в об'ємі 1 і 2 % від маси щура.

Дослідження показали, що під впливом гострої крововтрати в об'ємі 1 і 2 % від маси щура в нирці порівняно з контролем збільшувався вміст первинних і вторинних продуктів ПОЛ. Зокрема, вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ статистично вірогідно зростає під впливом гострої крововтрати в об'ємі 1 і 2 % від маси щура у всі терміни експерименту і був статистично вірогідно більшим після 2 % крововтрати. Вміст у нирці ДК і ТК після гострої крововтрати в об'ємі 1 % від маси щура порівняно з контролем ставав істотно більшим лише через 3 і 7 діб експерименту. Гостра крововтрата в об'ємі 2 % від маси щура викликала збільшення величини досліджуваних показників починаючи з 1 доби експерименту.

Отримані результати свідчать про те, що гостра крововтрата протягом 1-7 діб експерименту супроводжується активізацією процесів ПОЛ у нирці. Вміст ДК, ТК та ТБК-активних продуктів ПОЛ поступово наростає з 1 до 7 діб і залежить від об'єму крововтрати. У всі терміни спостереження після моделювання гострої крововтрати в обсязі 2 % від маси тіла вміст досліджуваних продуктів ПОЛ є більшим, ніж після крововтрати в обсязі 1 % від маси тіла. Наведені факти переконливо доводять, що за умов гіперперфузії у паренхімі нирки виникають передумови для утворення АФО, які у свою чергу викликають переокиснення ліпідів клітинних мембран з їх деградацією і втратою функцій. Для нирки це особливо небезпечно, оскільки утворення кінцевої сечі

взаємопов'язано з процесами фільтрації та реабсорбції (ниркового транспорту). Останній є енергозалежним процесом і залежить від функціонального стану мембран епітелію проксимальних і дистальних каналців нефрона [172].

Ще одним механізмом посилення ПОЛ у нирці за умов ГШ є активовані нейтрофіли. Цьому сприяє збільшення на тлі гострої крововтрати експресії прозапальних медіаторів, таких як ранній медіатор інтерлейкін 6, який збільшує експресію інших цитокінів, хемокінів і молекул адгезії. Окремі автори виявили на тлі ГШ підвищену активність індукованих цитокінами хемоаттрактантів нейтрофілів 1 і 3 (CINC-1 і CINC-3), які є важливими факторами хемотаксису для нейтрофілів, і молекули міжклітинної адгезії 1 (ICAM-1), чка сприяє проникненню нейтрофілів у тканини [195]. За цих умов нейтрофіли генерують АФО («респіраторний вибух»), стають джерелом активізованої мієлопероксидази. У присутності пероксиду водню та галогенідів мієлопероксидаза каталізує утворення реактивних проміжних продуктів кисню, включаючи гіпохлоритну кислоту (НОСІ). Система МРО/НОСІ відіграє важливу роль у знищенні мікробів нейтрофілами. Крім того, було продемонстровано, що МРО є місцевим медіатором пошкодження тканин і, як наслідок, запалення при різних запальних захворюваннях [196]. Усі ці механізми сприяють переокисненню ліпідів і білків клітинних мембран, індикаторними метаболітами яких є зростання вмісту ДК, ТК та ТБК-активних продуктів ПОЛ.

На основі отриманих результатів був сформульований перший висновок: під впливом гострої крововтрати різної тяжкості в нирці посилюється активність процесів ліпідної пероксидації, що через 1, 3 та 7 діб експерименту виявляють зростанням порівняно з контролем вмісту первинних і вторинних продуктів. Вміст у нирці ДК і ТК після гострої крововтрати в об'ємі 1 % від маси щура порівняно з контролем стає істотно більшим через 3 і 7 діб експерименту ($p < 0,05$), реагентів до тіобарбітурової кислоти – у всі терміни експерименту (відповідно на 53,7, 86,4 % та у 2,15 раза, $p < 0,05$). Гостра крововтрата в об'ємі 2 % від маси щура викликає збільшення величин досліджуваних показників починаючи з 1 доби експерименту, зокрема вміст реагентів до тіобарбітурової

кислоти зростає відповідно на 93,2 % та у 2,30 і 2,82 рази ($p < 0,05$), що стає статистично вірогідно більшим порівняно з результатом гострої крововтрати в об'ємі 1 % від маси щура.

Посилення процесів ліпідної пероксидації за звичайних умов є фізіологічною реакцією організму, яка знаходить під контролем антиоксидантної системи захисту. Тому одним із механізмів посилення ПОЛ попри генерацію АФО є зниження активності антиоксидантної захисної системи ПОЛ. Тому наступним завданням нашої роботи стало вивчити динаміку показників ензимної та глутатіонової ланок антиоксидантного захисту в нирці за умов гострої крововтрати різної тяжкості.

Дослідження показали, що моделювання гострої крововтрати в об'ємі 1 % від маси щура через 1 добу експерименту порівняно з контролем викликало статистично вірогідне зниження СОД-активності нирки з наступною нормалізацією через 3 і 7 діб та поступове зменшення каталазної активності та величини АПІ нирки з 1 до 7 діб, які у всі терміни експерименту були істотно менші, ніж у контролі.

За умов гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси щура СОД- і каталазна активність та величина АПІ нирки у всі терміни експерименту поступово зменшувалися порівняно з контролем з 1 до 7 діб і через 7 діб ставали статистично вірогідно меншими порівняно з результатом 1 і 3 діб експерименту.

Отже, зменшення активності ензимної ланки антиоксидантного захисту нирок, яка стоїть на першому рубежі захисту від АФО та їх метаболітів, залежало від тяжкості гострої крововтрати і на тлі 2 % крововтрати було більшим. Аналогічний результат отримано й іншими авторами, які досліджували вплив гострої крововтрати на перебіг скелетної травми [11, 15, 197, 198]. Автори показали, що додаткова крововтрата супроводжується більшими порушенням ензимної ланки антиоксидантного захисту. Подібні зміни за умов гострої крововтрати різної тяжкості спостерігали й у легенях [166].

Отже в механізмі посилення ПОЛ за умов ГШ (оксидативного стресу) попри посилення впливу прооксидантних чинників важливу роль відіграє

зниження активності ензимної ланки антиоксидантного захисту, яке, очевидно, настає завдяки виснаженню механізмів поповнення вмісту в нирці СОД і каталази. Можна припустити, що ця ситуація вимагає своєчасної компенсації антиоксидантами екзогенного походження.

На основі отриманих результатів був сформульований другий висновок: моделювання гострої крововтрати в об'ємі 1 % від маси щура через 1 добу експерименту порівняно з контролем викликає статистично вірогідне зниження супероксиддисмутазної активності нирки (на 12,7 %, $p < 0,05$) з наступною нормалізацією через 3 і 7 діб ($p > 0,05$) та поступове зменшення каталазної активності та величини антиоксидантно-прооксидантного балансу нирки з 1 до 7 діб, які у всі терміни експерименту істотно менші, ніж у контролі ($p < 0,05$). За умов гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси щура досліджувані показники у всі терміни експерименту суттєво менші, ніж у контролі та порівняно зі щурами, яким моделювали гостру крововтрату в об'ємі 1 % від маси щура (через 7 діб СОД-активність менша на 38,1 %, $p < 0,05$, каталазна активність – на 29,0 %, $p < 0,05$) та антиоксидантно-прооксидантний індекс – на 46,6 % ($p < 0,05$).

Ще одним важливим компонентом антиоксидантного захисту є глутатіонова антиоксидантна система, яка включає ГП, ГР та ВГ. ВГ за участю ГП акцептує вільні радикали, бере участь у нейтралізації ряду гідрофобних речовин із перетворенням їх у парні гідрофільні сполуки. ГР перетворює окиснений глутатіон у відновлену форму. Отже, глутатіонова антиоксидантна система одночасно захищає від метаболітів АФО та токсичних сполук ендогенного походження.

Дослідження показали, що під впливом гострої крововтрати в об'ємі 1 % від маси щура порівняно з контролем виникали порушення глутатіонової антиоксидантної системи нирок з характерним зниженням вмісту в нирці ВГ та ГП-активності через 1 добу експерименту і наступною нормалізацією цих показників через 7 діб. 1 % гостра крововтрата викликала зниження й ГР-активності нирки, проте результат у всі терміни експерименту порівняно з контролем був статистично не вірогідний.

Моделювання гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси щура у всі терміни експерименту викликало статистично значуще зниження вмісту в нирці ВГ, ГП- та ГР-активності. В динаміці показники досягали мінімуму через 1 добу з наступним зростанням до 3 доби, яке не досягло рівня контролю й через 7 діб були статистично вірогідно меншими порівняно зі щурами з 1 % крововтратою.

Отже, за умов гострої крововтрати виникає виснаження і глутатіонової антиоксидантної системи, яке залежне від тяжкості крововтрати й, очевидно, зумовлене активізацією прооксидантних механізмів, про що йдеться у роботах інших авторів [199]. Ще одним механізмом зниження показників системи глутатіону є посилення процесів ендогенної інтоксикації, яке має місце за умов гострої крововтрати і сприяє виснаженню ВГ та відповідних глутатіонзалежних ферментів [167, 171, 200].

На основі отриманих результатів був сформульований третій висновок: Під впливом гострої крововтрати в об'ємі 1 % від маси щура відмічають порушення глутатіонової антиоксидантної системи нирок зі зниженням порівняно контролем через 1 добу експерименту вмісту відновленого глутатіону (на 38,9 %, $p < 0,05$) та глутатіонпероксидазної активності (на 38,1 %, $p < 0,05$) і наступною нормалізацією цих показників через 7 діб ($p > 0,05$). Моделювання гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси щура в усі терміни експерименту викликає статистично значуще зниження вмісту в нирці відновленого глутатіону, глутатіонпероксидазної та глутатіонредуктазної активності. В динаміці показники досягають мінімуму через 1 добу (відповідно на 40,6, 33,0 та 56,1 %, $p < 0,05$) з наступним зростанням, яке не досягає рівня контролю ($p < 0,05$). У дослідній групі з 2 % гострою крововтратою вміст відновленого глутатіону та глутатіонпероксидазна активність у нирці суттєво менші, ніж у щурів з 1 % крововтратою через 7 діб експерименту (відповідно на 29,7 та 33,9 %, $p < 0,05$), глутатіонредуктазна активність – у всі терміни експерименту ($p < 0,05$).

Виявлені метаболічні порушення не могли не відобразитися й на показниках функціонального стану нирок, які визначали методом стимульованого діурезу. Тому наступним завданням нашої роботи стало:

встановити вплив гострої крововтрати в об'ємі 1 і 2 % від маси щура на характер порушень діурезу та фільтраційної здатності нирок.

Дослідження показали, що моделювання гострої крововтрати в об'ємі 1 % від маси щура через 1 і 3 доби експерименту викликало суттєве зниження діурезу, ШКФ, збільшення вмісту креатиніну в сироватці крові та сечі, а також коливальне збільшення вмісту креатиніну в сечі з максимумом через 1 і 7 діб експерименту. За цих умов через 1 і 3 доби експерименту суттєво знижувався кліренс креатиніну, проте практично не змінювалася його екскреція. До 7 доби показники зростали і досягали рівня контролю.

Збільшення об'єму гострої крововтрати з 1 до 7 діб експерименту супроводжувалося поступовим зниженням величини діурезу, ШКФ, зростанням вмісту креатиніну в сироватці крові та сечі, а також зменшенням кліренсу та екскреції креатиніну. Досліджувані показники за умов 2 % гострої крововтрати були істотно меншими порівняно з результатом 1 % гострої крововтрати, особливо через 3 і 7 діб експерименту.

Отримані результати свідчать про те, що модельована гостра крововтрата здійснює системний вплив на організм, одним з проявів якого протягом перших 7 діб експерименту є сповільнення діурезу та фільтраційної функції нирок. В основі виявлених порушень лежить зниження перфузії нирки з розвитком подальшого каскаду метаболічних та структурних порушень, які призводять до зниження функціональної спроможності нирки [172]. Аналогічні порушення діурезу та ШКФ протягом перших 7 діб посттравматичного періоду показано й у роботах інших авторів [197, 198].

Характерною закономірністю виявлених порушень є більше зменшення діурезу, ШКФ та розвиток ретенційної гіперазотемії зі збільшенням тяжкості гострої крововтрати. Можна припустити, що за цих умов максимально зменшується фільтраційний тиск у нирках, який відіграє провідну роль у зниженні досліджуваних показників. За цих умов порівняно з контрольними щурами настає зниження діурезу та ШКФ, що відбувається на тлі збільшення вмісту креатиніну в сироватці крові та сечі. Всі досліджувані показники

погіршуються з 1 до 7 діб.

В основі виявлених порушень, як свідчать дані літератури, лежить зниження перфузії нирки внаслідок зменшення фільтраційного тиску [12]. Крім цього, ймовірно, має значення й ішемічні порушення нирки з посиленням процесів ліпідної пероксидації та ураженням мембран епітелію, які негативно впливають на функціональний стан нирки [10, 201]. Одночасно виникає ретенційна гіперазотемія, зумовлена зниженням ШКФ, яка через 7 діб експерименту у 2,67 раза перевищує рівень контрольної групи і свідчить про розвиток ниркової дисфункції. У свою чергу, гіперазотемія відіграє провідну роль у генезі уремічної ендогенної інтоксикації [202], що замикає чергове «хибне» патологічне коло здатне поглибити системні порушення, зумовлені гострою крововтратою.

Окремі автори вважають, що такі порушення мають компенсаторне значення, яке спрямоване на зменшення виведення натрію і калію з сечею [203].

На основі отриманих результатів був сформульований четвертий висновок: моделювання гострої крововтрати в об'ємі 1 % від маси щура через 1 і 3 доби експерименту порівняно з контролем викликає суттєве зниження діурезу, швидкості клубочкової фільтрації, збільшення вмісту креатиніну в сироватці крові та сечі, а також зниження кліренсу креатиніну ($p < 0,05$). До 7 доби показники зростають і досягають рівня контролю ($p > 0,05$). Моделювання гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси щура з 1 до 7 діб експерименту супроводжується поступовим порушенням величин досліджуваних показників, які у всі терміни експерименту статистично вірогідно відмінні порівняно з контролем ($p < 0,05$) та, починаючи з 3 доби, – порівняно зі щурами, яким моделювали гостру крововтрату в об'ємі 1 % від маси щура (діурез відповідно на 36,8 та 48,7 % ($p < 0,05$), швидкість клубочкової фільтрації – на 49,3 та 66,6 %, $p < 0,05$).

Однією з мішеней гострої крововтрати й зумовленої нею гіпоперфузії та гіпоксії є каналцевий апарат нирки, який з одного боку відіграє основну роль в забезпеченні водно-електролітного балансу в організмі, а з іншого є найбільш

енергозалежним [204].

Тому наступним завданням нашої роботи стало вивчити характер порушень транспорту іонів натрію і кліренсу безнатрієвої води за умов модельованої патології.

Дослідження показали, що після моделювання гострої крововтрати в об'ємі 1 % від маси щура основні порушення транспорту іонів натрію наростали до 3 доби експерименту з наступним зміщенням в бік контрольної групи. В цей термін мінімального рівня досягав вміст іонів натрію в сечі, фільтрація натрію, а також проксимальний і дистальний транспорт натрію. Суттєво зростали вміст натрію в сечі, екскреція та кліренс іонів натрію. До 7 доби відмічали нормалізацію вмісту іонів натрію в сироватці крові, фільтрацію іонів натрію та проксимальний транспорт іонів натрію. Продовжували залишатися суттєво більшими – вміст іонів натрію в сечі, екскреція та кліренс натрію, меншими – дистальний транспорт натрію.

Після моделювання гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси щура досліджувані показники транспорту іонів натрію в усі терміни експерименту виявилися статистично вірогідно відмінними порівняно з контрольною групою. Вміст іонів натрію в сироватці крові знижувався вже через 1 добу й залишався на такому ж рівні до 7 доби. У свою чергу вміст іонів натрію в сечі досягав максимального зростання через 1 добу й залишався на такому ж рівні до 7 доби. Фільтрація іонів натрію, проксимальний та дистальний транспорт поступово знижувалися з 1 до 7 діб експерименту. Екскреція та кліренс іонів натрію знижувалися з 1 доби експерименту до 7 доби і залишалися статистично вірогідно меншими, ніж у контролі.

Порівняння дослідних груп з крововтратою різної тяжкості показало, що за умов гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси щура порівняно з 1 % крововтратою у всі терміни експерименту суттєво зростають вміст іонів натрію в сечі, екскреція та кліренс натрію, статистично вірогідно зменшуються проксимальний та дистальний транспорт натрію і фільтрація натрію.

Отримані результати свідчать про те, що гостра крововтрата в обсязі 1 %

від маси тіла супроводжується істотним зниженням проксимального і дистального транспорту іонів натрію з максимумом порушень через 1 добу експерименту і нормалізацією показників через 7 діб. У зв'язку зі значною енергозалежністю процесів реабсорбції іонів натрію у канальцях нефрона, їх високою чутливістю до дефіциту кисню [172] можна припустити, що після гострої крововтрати в обсязі 1 % від маси тіла протягом першої доби внаслідок гіперперфузії в нирці виникає енергодефіцит, який у подальшому зменшується через відновлення постачання нирки киснем внаслідок активації компенсаторно-приспосувальних реакцій.

Наведені дані додатково підтверджують відомий факт про те, що крововтрата в обсязі 1 % від маси тіла, що становить приблизно 16 % ОЦК, не виходить за межі фізіологічної компенсації і не вимагає об'ємного заміщення [7].

Разом з тим, після моделювання гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси тіла проксимальний і дистальний транспорт іонів натрію знижується з 1 до 7 діб і в усі терміни експерименту суттєво менший, порівняно зі щурами з 1 % крововтратою. Це призводить до суттєвого збільшення екскреції натрію з сечею, яке перевищує дослідну групу з 1 % крововтратою. Отже, внаслідок зменшення перфузії нирок та зростання гіпоксії настає більш виражений енергодефіцит, який зумовлює виражене сповільнення реабсорбції натрію та підвищення його втрати з сечею [12].

Як показали наші попередні дослідження та дані інших авторів [193] в механізмі уражень канальців нефрона провідну роль відіграє посилення процесів ліпідної пероксидації та виснаження антиоксидантного захисту. Доведено, що гостра крововтрата в обсязі 2 % від маси тіла зумовлює більше зростання процесів ліпопероксидації порівняно з 1 % крововтратою. Виникло припущення, що в механізмі дисфункції епітелію ниркових канальців вагому роль відіграє окиснювальна деструкція клітинних мембран. Це дало змогу виділити два провідних механізми ураження ниркових канальців, пов'язаних як з гіперперфузією нирки, так і активацією процесів ліпідної пероксидації.

Для уточнення розвитку ренальної форми ниркової дисфункції на тлі

посилення азотемії необхідно визначити ступінь первинного ураження каналців, які забезпечують осмотичне концентрування сечі [205] важливе діагностичне значення має кліренс безнатрієвої води, який відображає здатність нирок концентрувати сечу [206]. Кліренс безнатрієвої води – це частка об'єму кінцевої сечі, з якої у проксимальних і дистальних каналцях нефрона видалені всі розчинені в ній речовини. Дослідження кліренсу безнатрієвої води використовують для ранньої діагностики ГПН та диференціювання ренальної і позаренальної форми ниркової дисфункції.

За умов гострої крововтрати внаслідок порушення перфузії нирок насамперед розвивається преренальна форма ниркової дисфункції, ознаками якої є зниження діурезу та ШКФ [12, 13]. Наші дослідження показали, що після моделювання гострої крововтрати в об'ємі 1 % від маси щура до 3 доби експерименту суттєво знижувався кліренс безнатрієвої води. До 7 доби показник повертався до рівня контрольної групи. Після моделювання гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси щура досліджуваний показник знижувалися з 1 доби експерименту до 7 доби і залишалися статистично вірогідно меншими, ніж у контролі. Порівняння дослідних груп з крововтратою різної тяжкості показало, що за умов гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси щура порівняно з 1 % крововтратою у всі терміни експерименту кліренс безнатрієвої води був статистично вірогідно меншим.

Отже, гостра крововтрата поглиблює ураження каналців нефрона, яке залежить від об'єму крововтрати забезпечує перехід преренальної форми ГПН у ренальну. Подібні результати за умов гострої крововтрати в об'ємі 20 % отримано й іншими авторами [207].

На основі отриманих результатів був сформульований п'ятий висновок: після моделювання гострої крововтрати в об'ємі 1 % від маси щура порівняно з контролем через 3 доби експерименту мінімального рівня досягає вміст іонів натрію в сироватці крові, фільтрація натрію, проксимальний і дистальний транспорт натрію, а також кліренс безнатрієвої води, відмічають максимальний вміст іонів натрію в сечі, його екскрецію та кліренс. До 7 доби експерименту

відмічають нормалізацію вмісту іонів натрію в сироватці крові, фільтрації іонів натрію, проксимального транспорту та кліренсу безнатрієвої води. Після моделювання гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси щура порушення досліджуваних показників статистично вірогідно відмінні порівняно з контрольною групою в усі терміни експерименту, водночас порушення вмісту іонів натрію в сечі, екскреція та кліренс натрію, проксимальний та дистальний транспорт натрію, фільтрація натрію та кліренс безнатрієвої води статистично вірогідно відмінні порівняно з результатом гострої крововтрати в об'ємі 1 % від маси щура (через 7 діб проксимальний та дистальний транспорт натрію відповідно менші на 70,2 та 49,4 %, $p < 0,05$, кліренс безнатрієвої води – на 49,1 %, $p < 0,05$).

Гіперкалійемія є поширеним ускладненням важкого шоку, що корелює з гіпоксією тканин, ГНН та смертністю [207-211]. За мов тяжкої травми та гострої крововтрати ряд авторів відмічали й появу білка в сечі [212, 213]. У зв'язку з цим, наступним завданням нашої роботи стало: дослідити особливості екскреції калію і білка з сечею після гострої крововтрати різної тяжкості.

Експерименти показали, що за умов моделювання гострої крововтрати в об'ємі 1 % від маси щура у сироватці крові та сечі щура порівняно з контролем істотно зростав вміст іонів калію з максимумом через 1 добу і наступним статистично значущим зниженням до 7 доби експерименту, яке не досягало рівня контролю. Аналогічне за вектором зростання, але статистично вірогідно більше за амплітудою, відмічали й після моделювання гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси щура.

Гостра крововтрата в об'ємі 1 % від маси щура порівняно з контролем супроводжувалася істотним зростанням вмісту білка в сечі та його екскреції у всі терміни експерименту. Ще більші порушення досліджуваних показників відмічали після гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси щура. Показники досягали максимуму через 1 добу експерименту, залишалися на такому ж рівні до 7 доби й в усі терміни були статистично вірогідно більші, ніж у щурів з гострою крововтратою в об'ємі 1 % від маси щура.

Отже, крововтрата в межах 1 % від маси тіла, що становить 16 % від ОЦК і знаходиться згідно даних літератури в межах гомеостатичного регулювання [214, 215] здатна вже через 1 добу викликати гіперкаліємію і, як наслідок, посилене виділення калію з сечею. Ймовірною причиною такого явища є епізод гіпоксемії, пов'язаний із темпом гострої крововтрати, яка тривала близько 2-3 хв. На сьогодні вважають, що розвиток компенсаторних реакцій в організмі при гострій кровотечі залежить від швидкості втрати крові, її об'єму та загальної резистентності організму [216]. Очевидно, швидкість модельованої крововтрати, супроводжувалася раптовими порушеннями, компенсація яких була відстрочена в часі (позитивні зміни наставали починаючи з 3 доби). Тому, можна припустити, що внаслідок 1 % гострої крововтрати виникає епізод некомпенсованої гіпоксії. На системному рівні це викликає лактоацидоз, що сприяє виходу калію у міжклітинний простір та супроводжується короткотривалим епізодом гіперкаліємії. Аналогічні порушення протягом 1-ї доби після гострої крововтрати в межах 1 % від ОЦК з наступним покращенням відмічали й інші автори [165-168].

Ще однією причиною ретенційної гіперкаліємії можуть бути порушення реабсорбційної спроможності канальцевого апарату нирки, про що ми наголошували вище.

Зрозуміло, що крововтрата в обсязі 2 % від маси тіла, яка знаходиться поза межами гомеостатичного регулювання, у всі терміни експерименту викликала більші порушеннями. Концентрація калію в сечі і сироватці крові була максимальною через 1 добу експерименту й до 7 доби не зменшувалася, а залишалася на попередньому рівні, що свідчить про більше гіпоксичне ураження тканин з порушенням проникності клітинних мембран і виходом внутрішньоклітинного калію у міжклітинний простір.

Аналогічні причини зумовили й накопичення білка в сечі, що додатково свідчить про ураження канальцевого апарату нирки, який сприяє реабсорбції переважної кількості відфільтрованих білків.

На основі отриманих результатів був сформульований наступний

висновок: моделювання гострої крововтрати в об'ємі 1 % від маси щура порівняно з контролем супроводжується статистично вірогідним підвищенням вмісту іонів калію в сироватці крові та сечі, білка в сечі та їх екскреції ($p < 0,05$). Аналогічне за зростання, але більше за амплітудою, відмічають й після моделювання гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси щура. Показники в усі терміни експерименту статистично вірогідно більші, ніж у щурів з гострою крововтратою в об'ємі 1 % від маси щура ($p < 0,05$).

Отже, проведені дослідження біохімічних показників нирки за умов гострої крововтрати свідчать, що гостра крововтрата в об'ємі 1 % від маси щура викликає посилення процесів ліпідної пероксидації, зниження показників ензимної та глутатіонової ланок антиоксидантного захисту, сповільнення діурезу та ШКФ, зменшення проксимального і дистального транспорту іонів натрію, кліренсу безнатрієвої води, а також посилення екскреції калію та білка. Якщо порушення показників ліпідної пероксидації наростають з 1 до 7 діб, то більшості інших показників досягають максимуму через 1-3 доби з наступним зміщенням у бік контрольної групи. За цих умов через 7 діб ми відмічали нормалізацію вмісту ВГ, СОД-, ГП- та ГР-активності нирки, а також діурезу ШКФ, вмісту креатиніну в сироватці крові та сечі, кліренсу та екскреції креатиніну, вмісту натрію в сироватці крові, його фільтрації і проксимального транспорту, а також кліренсу безнатрієвої води.

Водночас гостра крововтрата в об'ємі 2 % від маси щура викликала поступове наростання порушень з 1 до 7 діб. Причому у більшості випадків через 3-7 діб порушення досліджуваних показників були статистично вірогідно більшими, ніж у групі з 1 % крововтратою.

Таким чином, нами підтверджено, тезу про те, що гостра крововтрата в об'ємі 1 % від маси щура в цілому викликає порушення, яке організм здатний компенсувати. Якщо врахувати, що в більшості випадків істотне покращення досліджуваних показників або їх нормалізація наставала через 3-7 діб, виникло припущення про те, що характер порушень внаслідок гострої крововтрати залежав від швидкості модельованої крововтрати, що вплинуло на глибину

порушень та тривалість розвитку компенсаторних реакцій. Отриманий результат має вагомим практичне значення, оскільки в клінічних умовах у пацієнтів з гострою крововтратою та ГШ головний акцент роблять саме на об'ємі крововтрати, який відносно легко оцінити, а не на її швидкості, яка так само впливає на кінцеву реакцію організму.

Для об'єктивізації наведених вище порушень біохімічних показників нирки за умов гострої крововтрати в об'ємі 1 і 2 % від маси щура нами на світлооптичному рівні проведено вивчення мікропрепаратів нирки. Це стало наступним завданням нашої роботи.

Гістологічне дослідження нирки тварин із моделюванням гострої крововтрати в кількості 1 % від маси щура з 1 до 3 діб експерименту виявило наростання структурних змін у вигляді зниження кровонаповнення судин клубочків та базальних мембран, збільшенням периваскулярного набряку строми та розвитком дистрофічних змін ендотелію судин та епітелію каналців, прояви яких до 7 доби експерименту частково стихали.

При втраті крові в кількості 2 % від маси щура виявлені структурні зміни поєднувались із розвитком периваскулярної лімфо-гістіоцитарної інфільтрації та розвитком фібриноїдного набряку базальних мембран вивідних каналців. Про глибину ураження вказували виражені дистрофічно-некротичні зміни епітелію вивідних каналців, стан судин клубочків, ендотеліоцитів артеріол та епітелію капсули.

Отримані морфологічні результати стверджують, що основні структурні порушення при гострій крововтраті в обсязі 1 % від маси щура наростають до 3 доби експерименту і до 7 доби – частково зменшуються. Водночас при гострій крововтраті в об'ємі 2 % від маси щура морфологічні зміни наростають до 7 доби. Основними функціонально значущими структурними змінами в обох випадках є зменшення кровонаповнення та зміни ендотелію судин та епітелію каналців. Якщо при гострій крововтраті в об'ємі 1 % від маси щура спостерігали дистрофічні зміни елементів нефрона, то при гострій крововтраті в об'ємі 2 % від маси щура зміни були дистрофічно-некротичними.

Таким чином, ми знайшли морфологічне підтвердження виявлених біохімічних і функціональних порушень. Посилення процесів ПОЛ, яке не нормалізуються до 7 доби і є більшим за умов 2 % гострої крововтрати, чітко асоціюється зі виявленими змінами на мікропрепаратах нирки, насамперед епітелію каналців. Це призводить до порушення в них процесів реабсорбції електролітів та білка, максимум проявів яких, особливо, за умов гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси щура відповідає максимальним метаболічним порушенням та структурним змінам. У зв'язку зі сказаним можна припустити, що саме активізація процесів ліпідної пероксидації, зумовлена гіперфузією і, відповідно, гіпоксією нирки є ключовим чинником, який призводить до подальшого каскаду метаболічних, функціональних і структурних змін. Аналогічні порушення за умов гострої крововтрати відмічали й інші автори [Подібний механізми за умов скелетної травми, черепно-мозкової травми та крововтрати відмічали й інші автори [12, 217, 218].

На основі отриманих результатів був сформульований наступний висновок: моделювання гострої крововтрати в об'ємі 1 % від маси щура з 1 до 3 діб експерименту супроводжується наростанням структурних змін нирки, що виявляють зниженням кровонаповнення судин клубочків та базальних мембран, збільшенням периваскулярного набряку стромы та розвитком дистрофічних змін ендотелію судин та епітелію каналців, прояви яких до 7 доби експерименту частково стихають. Збільшення втрати крові до 2 % від маси щура додатково виникає периваскулярна лімфо-гістіоцитарна інфільтрація, фібриноідний набряк базальних мембран вивідних каналців. На цьому тлі до 7 доби наростають дистрофічно-некротичні зміни епітелію вивідних каналців, судин клубочків, ендотеліоцитів артеріол та епітелію капсули.

З метою попередження розвитку ГПН, яке мало місце при гострій крововтраті в обсязі 2 % від маси щура, ми звернули увагу на результати досліджень [63, 70], в яких на моделі ГШ вивчали ранні наслідки затримки реанімації та оцінки потенційного її лікування. Автор довели, що, що реанімація, відкладена на 1 годину після травматичної кровотечі, все ще може врятувати

функцію нирок, тоді як реанімація, відкладена на 2 години, призводить до незворотного погіршення функції нирок і збільшення смертності. Ці відмінності мали місце навіть при нормалізації рівня лактату після реанімації цільною кров'ю. Автори вважають, що функція нирок може бути важливим індикатором наслідків ГШ.

У зв'язку з цим термін початку корекції виявлених порушень становив 1 год. Враховуючи низьку доступність цільної крові та її препаратів, особливо під час надзвичайних ситуацій воєнного характеру з метою корекції в одній підгрупі щурів з гострою крововтрати в об'ємі 2 % від маси внутрішньовенно вводили збалансований кристалоїд розчин Рінгера лактату у співвідношенні до об'єму крововтрати 1:1. В іншій підгрупі з аналогічною крововтратою застосовували розчин Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом, який вводили в дозі 100 мг/кг.

Дослідження показали, що застосування розчину Рінгера лактату порівняно зі щурами без корекції викликало статистично значуще зниження вмісту ТБК-активних продуктів ПОЛ у нирці у всі терміни експерименту, ДК – через 3 і 7 діб експерименту, ТК – через 7 діб. У нирці через 1 і 3 доби експерименту статистично вірогідно збільшувалася СОД- і каталазна активність, через 3 і 7 діб – величина АПІ нирки. Що стосується показників глутатіонової антиоксидантної системи, то застосування розчину Рінгера лактату порівняно зі щурами без корекції викликало збільшення вмісту ВГ у нирці через 1 добу експерименту і практично не впливало на ГП- та ГР-активність нирки у всі терміни експерименту.

Таким чином, відновлення ОЦК і, ймовірно, перфузії нирок через 1 год після гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси щура суттєво зменшувало інтенсивність процесів ліпідної пероксидації в нирці, сприяло протекції зниження СОД- і каталазної активності, а також вмісту ВГ. Отже, концептуальне положення про першочергову потребу у відновленні ОЦК на тлі ГШ сприяє покращенню перфузійного тиску, і як наслідок – мікроциркуляції, що навіть на тлі зниження вміст еритроцитів і гемоглобіну сприяє покращенні постачання

тканин киснем та відведення продуктів обміну.

Виходячи з результатів наших досліджень, в яких активізація ПОЛ є пусковим моментом усіх подальших порушень, зниження інтенсивності ліпідної пероксидації повинно відобразитися й на показниках функціонального стану нирки. Дійсно, на тлі застосування розчину Рінгера лактату щурам з гострою крововтратою в об'ємі 2 % від маси порівняно зі щурами без корекції через 3 і 7 діб експерименту викликало статистично значуще збільшення величини діурезу, ШКФ, зниження вмісту креатиніну в сечі, через 3 доби – зниження вмісту креатиніну в сироватці крові та збільшення кліренсу креатиніну. За цих умов відмічали істотне зниження вмісту іонів натрію в сечі через 1 і 3 доби експерименту, збільшення фільтрації натрію та дистального транспорту у всі терміни експерименту, проксимального транспорту через 3 доби, кліренсу безнатрієвої води через 3 і 7 діб експерименту.

Застосування щурам з гострою крововтратою в об'ємі 2 % від маси щура з метою корекції розчину Рінгера лактату через 1 добу експерименту порівняно зі щурами без корекції супроводжувалося статистично вірогідним зниженням вмісту іонів калію в сироватці крові через 1 добу експерименту, в сечі – через 3 і 7 діб і практично не впливало на величину екскреції іонів калію з сечею. Крім цього, на тлі корекції у щурів наставало статистично вірогідне зниження вмісту білка в сечі та його екскреції через 3 доби експерименту.

Застосування з метою корекції розчину Рінгера лактату щурам з гострою крововтратою в кількості 2 % від маси у структурних компонентах нирки сприяло зменшенню периваскулярного набряку строми, мукоїдного набряку базальних мембран вивідних каналців. Артеріоли клубочків залишалися помірно спазмованими, проте ендотеліоцити були збережені, частково із ділянками гіперплазії. Просвіти вивідних каналців залишалися розширеними, містили фрагменти злушеного епітелію. Структура епітеліоцитів свідчила про наявність білкової гіаліново-крапельної дистрофії із вогнищевими некрозами клітин.

Отже, зниження активності ліпідної пероксидації під впливом корекції розчином Рінгера лактату супроводжується покращенням і показників

функціонального стану нирок, зокрема фільтраційної і реабсорбційної здатності, а також певними позитивними морфологічними змінами. Отриманий результат, очевидно, пов'язаний із зменшенням впливу преренальних патогенних чинників як визначають розвиток ниркової дисфункції, а також і ренальних, пов'язаних із зниженням ступеня ураження каналцевого апарату нирки АФО та їх метаболітами, які утворюють внаслідок гіперперфузії та гіпоксії органа.

Що ж відбувалося у нирці на тлі гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси тіла після внутрішньовенного уведення розчину Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом?

Комбіноване уведення розчину Рінгера лактату з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом порівняно зі щурами без корекції викликало істотне зниження вмісту ТБК-активних продуктів ПОЛ у всі терміни експерименту, ДК – через 3 і 7 діб, ТК – через 1 і 7 діб експерименту. Порівняння дослідних груп, в яких застосовували різні методи інфузійної терапії, показало, що на тлі комбінації розчину Рінгера лактату з 2-етил-6-метил-3-оксипіридину сукцинатом порівняно з уведенням лише розчину Рінгера лактату через 3 і 7 діб експерименту в нирці супроводжувалося статистично вірогідно меншим вмістом ТБК-активних продуктів ПОЛ, через 7 діб – вмістом ДК і ТК.

За умов комбінованої терапії порівняно зі щурами без корекції також відмічали статистично вірогідно більшу СОД-активність і величину АПІ нирки у всі терміни експерименту та каталазну активність нирки через 3 і 7 діб. Порівняно з монотерапією застосування розчину Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-оксипіридину сукцинатом зумовило статистично вірогідно більше зростання величини СОД-активності нирки у всі терміни експерименту, через 3 доби – каталазної активності нирки, через 3 і 7 діб – величини АПІ нирки.

Комбінована терапія порівняно з контролем супроводжувалася статистично вірогідно більшим вмістом ВГ у нирці через 1 і 7 діб експерименту та зростанням ГП- і ГР-активності у всі терміни експерименту. Порівняно з монотерапією розчином Рінгера лактату комбінована терапія викликала суттєве

зростання вмісту ВГ у нирці через 7 діб експерименту, а також ГП- і ГР-активності нирки у всі терміни експерименту.

Застосування щурам з гострою крововтратою в об'ємі 2 % від маси щура з метою корекції розчину Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом порівняно зі щурами без корекції у всі терміни експерименту супроводжувалося істотним збільшенням величини діурезу, через 3 і 7 діб – ШКФ. В ці ж терміни відмічали статистично вірогідне зниження вмісту креатиніну в сироватці крові та сечі, підвищення кліренсу креатиніну, а також збільшення його екскреції через 7 діб експерименту. Порівняння величин досліджуваних показників у дослідних групах з різними методами інфузійної терапії через 1 і 3 доби експерименту не виявило істотних відмінностей. В той же час за умов комбінованої терапії через 7 діб більшим ставав діурез та ШКФ, меншим – вміст креатиніну в сироватці крові, більшим виявилось зростання кліренсу креатиніну та його екскреції.

Застосування комбінованої терапії через 3 і 7 діб експерименту супроводжувалося збільшенням вмісту іонів натрію в сироватці крові, у всі терміни експерименту – зменшенням вмісту іонів натрію в сечі, збільшенням проксимального і дистального транспорту та кліренсу безнатрієвої води. Через 3 доби відмічали зниження кліренсу іонів натрію. Порівняння дослідних груп, в яких застосовували різні методи інфузійної терапії показало, що після комбінованої терапії через 7 діб експерименту відмічають більший вміст іонів натрію в сироватці крові, менший вміст іонів натрію в сечі, більші величини фільтрації натрію, проксимального та дистального транспорту, а також кліренсу безнатрієвої води.

Застосування щурам з гострою крововтратою в об'ємі 2 % від маси щура з метою корекції розчину Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом викликало зниження іонів калію в сироватці крові у всі терміни експерименту, в сечі – через 3 і 7 діб експерименту і практично не впливало на екскрецію іонів калію з сечею. За цих умов вміст іонів калію в сироватці крові через 1 і 7 діб експерименту та вміст іонів калію в сечі через 7

діб виявився статистично вірогідно меншим, порівняно із ізольованою терапією розчином Рінгера лактатом.

Комбінована терапія значно зменшувала розвиток периваскулярного набряку строми та формування лімфо-гістіоцитарних інфільтратів, сприяла відновленню ендотеліоцитів артеріол клубочків, знижувала розвиток мукоїдного та фібриноїдного набряку колагенових волокон базальних мембран вивідних каналців, що в свою чергу відображалось на зменшенні прогресування розвитку дистрофічних змін епітелію.

Отже, застосування розчину Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом порівняно з монотерапією розчином Рінгера лактату сприяло більшому:

- зниженню вмісту ТБК-активних продуктів ПОЛ у нирці через 3 і 7 діб експерименту; зниженню вмісту ДК і ТК у нирці через 7 діб експерименту;
- зростанню СОД-активності нирки через 1, 3 та 7 діб, каталазної активності – через 3 доби, через 3 і 7 діб – величини АПІ нирки;
- зростанню вмісту ВГ через 7 діб експерименту, ГП- і ГР-активності через 1, 3 та 7 діб експерименту;
- зростанню діурезу, ШКФ, кратиніну сироватки крові, кліренсу та екскреції креатиніну, зростанню вміст натрію в сироватці крові, підвищенню фільтрації, проксимального і дистального транспорту натрію через 7 діб експерименту;
- зниженню концентрації натрію і калію в сечі та калію в сироватці крові через 7 діб експерименту.

Наведені результати, більш ніж переконливо, свідчать про те, що комбінування розчину Рінгера лактату з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом за умов гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси щура викликає більший нефропротекторний вплив, ніж монотерапія розчином Рінгера лактату. Отже, додаткове уведення до збалансованого кристалоїду речовини з антиоксидантними та антигіпоксантиними властивостями суттєво знижує тяжкість розвитку ГПН. Отриманий результат додатково свідчить про важливу

роль гіпоксії та активізації процесів ПОЛ у патогенезі ГПН. З іншого боку, ці результати можна віднести на користь дослідників, які відмічають кращий ефект корекції ГШ кровозамінниками у комбінації з антиоксидантами [143, 144, 147 та ін.], у тому числі 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом [149-151 та ін.]. Однак, ми перше довели виражену нефропротекторну активність 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату в комбінації з розчином Рінгера лактату за умов гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси щура, що робить його перспективним засобом комплексної інтенсивної терапії ГШ.

На основі отриманих результатів був сформульований останній висновок: застосування розчину Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом у щурів з гострою крововтратою в об'ємі 2 % від маси щура, порівняно зі щурами без корекції через 3-7 діб експерименту сприяє зниженню активності процесів ліпідної пероксидації, посиленню ензимної та глутатіонової ланок антиоксидантного захисту, покращенню показників функціонального стану нирок та зменшенню дистрофічно-некротичних змін епітеліоцитів ниркових канальців. Ефективність комбінованого застосування суттєво більша, ніж після монотерапії розчином Рінгера лактату: через 7 діб вміст реагентів до тіобарбітурової кислоти менший на 24,9 % ($p < 0,05$), антиоксидантно-прооксидантний індекс більший на 32,4 % ($p < 0,05$), вміст відновленого глутатіону – на 16,0 % ($p < 0,05$), діурез – на 18,4 % ($p < 0,05$), швидкість клубочкової фільтрації – на 32,5 % ($p < 0,05$), проксимальний і дистальний транспорт – відповідно на 39,3 та 24,0 % ($p < 0,05$), кліренс безнатрієвої води – на 19,4 % ($p < 0,05$).

Отже, за умов гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси щура, комбіноване застосування розчину Рінгера лактату та 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату виявляє нефропротекторну дію, зменшуючи негативний вплив системних патогенних чинників гіпоперфузії нирок. Отриманий результат вказує на перспективність 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом з метою попередження розвитку ГПН в модельованих умовах і вимагає свого подальшого доклінічного вивчення.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення актуального наукового завдання, яке полягає в порівняльній оцінці впливу гострої крововтрати в об'ємі 1 і 2 % від маси щура на метаболічний, функціональний та структурний стан нирки через 1, 3 та 7 діб постгеморагічного періоду та доведенні вищої ефективності комбінованої терапії розчином Рінгера лактату та 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату в корекції гострого пошкодження нирок порівняно з монотерапією збалансованим кристалоїдом.

1. Під впливом гострої крововтрати різної тяжкості в нирці посилюється активність процесів ліпідної пероксидації, що через 1, 3 та 7 діб експерименту виявляють зростанням порівняно з контролем вмісту первинних і вторинних продуктів. Вміст у нирці ДК і ТК після гострої крововтрати в об'ємі 1 % від маси щура порівняно з контролем стає істотно більшим через 3 і 7 діб експерименту ($p < 0,05$), реагентів до тіобарбітурової кислоти – у всі терміни експерименту (відповідно на 53,7, 86,4 % та у 2,15 раза, $p < 0,05$). Гостра крововтрата в об'ємі 2 % від маси щура викликає збільшення величин досліджуваних показників починаючи з 1 доби експерименту, зокрема вміст реагентів до тіобарбітурової кислоти зростає відповідно на 93,2 % та у 2,30 і 2,82 раза ($p < 0,05$), що стає статистично вірогідно більшим порівняно з результатом гострої крововтрати в об'ємі 1 % від маси щура.

2. Моделювання гострої крововтрати в об'ємі 1 % від маси щура через 1 добу експерименту порівняно з контролем викликає статистично вірогідне зниження супероксиддисмутазиної активності нирки (на 12,7 %, $p < 0,05$) з наступною нормалізацією через 3 і 7 діб ($p > 0,05$) та поступове зменшення каталазної активності та величини антиоксидантно-прооксидантного балансу нирки з 1 до 7 діб, які у всі терміни експерименту істотно менші, ніж у контролі ($p < 0,05$). За умов гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси щура досліджувані показники у всі терміни експерименту суттєво менші, ніж у контролі та порівняно зі щурами, яким моделювали гостру крововтрату в об'ємі 1 % від маси

щура (через 7 діб СОД-активність менша на 38,1 %, $p < 0,05$, каталазна активність – на 29,0 %, $p < 0,05$) та антиоксидантно-прооксидантний індекс – на 46,6 % ($p < 0,05$).

3. Під впливом гострої крововтрати в об'ємі 1 % від маси щура відмічають порушення глутатіонової антиоксидантної системи нирок зі зниженням порівняно контролем через 1 добу експерименту вмісту відновленого глутатіону (на 38,9 %, $p < 0,05$) та глутатіонпероксидазної активності (на 38,1 %, $p < 0,05$) і наступною нормалізацією цих показників через 7 діб ($p > 0,05$). Моделювання гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси щура в усі терміни експерименту викликає статистично значуще зниження вмісту в нирці відновленого глутатіону, глутатіонпероксидазної та глутатіонредуктазної активності. В динаміці показники досягають мінімуму через 1 добу (відповідно на 40,6, 33,0 та 56,1 %, $p < 0,05$) з наступним зростанням, яке не досягає рівня контролю ($p < 0,05$). У дослідній групі з 2 % гострою крововтратою вміст відновленого глутатіону та глутатіонпероксидазна активність у нирці суттєво менші, ніж у щурів з 1 % крововтратою через 7 діб експерименту (відповідно на 29,7 та 33,9 %, $p < 0,05$), глутатіонредуктазна активність – у всі терміни експерименту ($p < 0,05$).

4. Моделювання гострої крововтрати в об'ємі 1 % від маси щура через 1 і 3 доби експерименту порівняно з контролем викликає суттєве зниження діурезу, швидкості клубочкової фільтрації, збільшення вмісту креатиніну в сироватці крові та сечі, а також зниження кліренсу креатиніну ($p < 0,05$). До 7 доби показники зростають і досягають рівня контролю ($p > 0,05$). Моделювання гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси щура з 1 до 7 діб експерименту супроводжується поступовим порушенням величин досліджуваних показників, які у всі терміни експерименту статистично вірогідно відмінні порівняно з контролем ($p < 0,05$) та, починаючи з 3 доби, – порівняно зі щурами, яким моделювали гостру крововтрату в об'ємі 1 % від маси щура (діурез відповідно на 36,8 та 48,7 % ($p < 0,05$), швидкість клубочкової фільтрації – на 49,3 та 66,6 %, $p < 0,05$).

5. Після моделювання гострої крововтрати в об'ємі 1 % від маси щура порівняно з контролем через 3 доби експерименту мінімального рівня досягає вміст іонів натрію в сироватці крові, фільтрація натрію, проксимальний і дистальний транспорт натрію, а також кліренс безнатрієвої води, відмічають максимальний вміст іонів натрію в сечі, його екскрецію та кліренс. До 7 доби експерименту відмічають нормалізацію вмісту іонів натрію в сироватці крові, фільтрації іонів натрію, проксимального транспорту та кліренсу безнатрієвої води. Після моделювання гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси щура порушення досліджуваних показників статистично вірогідно відмінні порівняно з контрольною групою в усі терміни експерименту, водночас порушення вмісту іонів натрію в сечі, екскреція та кліренс натрію, проксимальний та дистальний транспорт натрію, фільтрація натрію та кліренс безнатрієвої води статистично вірогідно відмінні порівняно з результатом гострої крововтрати в об'ємі 1 % від маси щура (через 7 діб проксимальний та дистальний транспорт натрію відповідно менші на 70,2 та 49,4 %, $p < 0,05$, кліренс безнатрієвої води – на 49,1 %, $p < 0,05$).

6. Моделювання гострої крововтрати в об'ємі 1 % від маси щура порівняно з контролем супроводжується статистично вірогідним підвищенням вмісту іонів калію в сироватці крові та сечі, білка в сечі та їх екскреції ($p < 0,05$). Аналогічне за зростання, але більше за амплітудою, відмічають й після моделювання гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси щура. Показники в усі терміни експерименту статистично вірогідно більші, ніж у щурів з гострою крововтратою в об'ємі 1 % від маси щура ($p < 0,05$).

7. Моделювання гострої крововтрати в об'ємі 1 % від маси щура з 1 до 3 діб експерименту супроводжується наростанням структурних змін нирки, що виявляють зниженням кровонаповнення судин клубочків та базальних мембран, збільшенням периваскулярного набряку стромы та розвитком дистрофічних змін ендотелію судин та епітелію каналців, прояви яких до 7 доби експерименту частково стихають. Збільшення втрати крові до 2 % від маси щура додатково виникає периваскулярна лімфо-гістіоцитарна інфільтрація, фібриноідний набряк

базальних мембран вивідних каналців. На цьому тлі до 7 доби нарастають дистрофічно-некротичні зміни епітелію вивідних каналців, судин клубочків, ендотеліоцитів артеріол та епітелію капсули.

8. Застосування розчину Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом у щурів з гострою крововтратою в об'ємі 2 % від маси щура, порівняно зі щурами без корекції через 3-7 діб експерименту сприяє зниженню активності процесів ліпідної пероксидації, посиленню ензимної та глутатіонової ланок антиоксидантного захисту, покращенню показників функціонального стану нирок та зменшенню дистрофічно-некротичних змін епітеліоцитів ниркових каналців. Ефективність комбінованого застосування суттєво більша, ніж після монотерапії розчином Рінгера лактату: через 7 діб вміст реагентів до тіобарбітурової кислоти менший на 24,9 % ($p < 0,05$), антиоксидантно-прооксидантний індекс більший на 32,4 % ($p < 0,05$), вміст відновленого глутатіону – на 16,0 % ($p < 0,05$), діурез – на 18,4 % ($p < 0,05$), швидкість клубочкової фільтрації – на 32,5 % ($p < 0,05$), проксимальний і дистальний транспорт – відповідно на 39,3 та 24,0 % ($p < 0,05$), кліренс безнатрієвої води – на 19,4 % ($p < 0,05$).

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Scerbo MH, Holcomb JB, Taub E, Gates K, Love JD, Wade CE, Cotton BA. The trauma center is too late: Major limb trauma without a pre-hospital tourniquet has increased death from hemorrhagic shock. *J Trauma Acute Care*. 2017;83(6):1165-72. doi: 10.1097/TA.0000000000001666
2. Клигуненко ОМ, Криштафор ДА, Йовенко Ю. Вплив якісних та кількісних змін поповнення крововтрати на прояви синдрому поліорганної недостатності при політравмі. *Медицина неотложных состояний*. 2017;5(84):91-9. doi: [10.22141/2224-0586.5.84.2017.109366](https://doi.org/10.22141/2224-0586.5.84.2017.109366)
3. Eastridge BJ, Holcomb JB, Shackelford S. Outcomes of traumatic hemorrhagic shock and the epidemiology of preventable death from injury. *Transfusion*. 2019;59(S2):1423-8. doi: 10.1111/trf.15161
4. Gann DS, Drucker WR. Hemorrhagic shock. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2013;75(5):888-895. doi: 10.1097/TA.0b013e3182a686ed
5. Cannon JW. Hemorrhagic shock. *The New England Journal of Medicine*. 2018;378:370-9. doi: 10.1056/NEJMra1705649
6. Martel MJ. No. 115-Hemorrhagic Shock. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2018;40(12):e874-e882. doi: 10.1016/j.jogc.2018.10.004
7. Криштафор ДА, Клигуненко ОМ. Порівняльна характеристика ліберального та рестриктивного типу поповнення крововтрати при політравмі. *Медичні перспективи*. 2018;13(2):60-6. doi: 10.26641/2307-0404.2018.2.133939
8. Sohn CH, Kim Y-J, Seo DW, Won H-S, Shim J-Y, Lim K-S, Kim WY. Blood lactate concentration and shock index associated with massive transfusion in emergency department patients with primary postpartum haemorrhage. *British Journal of Anaesthesia*. 2018;121(2):378-83. doi: 10.1016/j.bja.2018.04.039
9. Brotfain E, Klein Y, Toledano R, Koyfman L, Frank D, Shamir MY, Klein M. Urine flow rate monitoring in hypovolemic multiple trauma patients. *World journal of emergency surgery*. 2017;12:41. doi: 10.1186/s13017-017-0152-3

10. Чернадчук СС, Рустамова АО, Петров СА, Будняк ОК. Стан процесів вільнорадикального перекисного окиснення у щурів з гострою крововтратою. *ScienceRise*. 2015;4(1):16-20. doi: [10.15587/2313-8416.2015.41500](https://doi.org/10.15587/2313-8416.2015.41500)

11. Ковальов ВВ. Особливості антиоксидантно-прооксидантного балансу мозкового шару нирки під впливом скелетної травми різної тяжкості, ускладненої крововтратою. *Актуальні проблеми транспортної медицини*. 2018;4(54):140-8.

12. Ковальов ВВ, Попович ДВ. Динаміка функціонального стану нирок у ранній період після нанесення скелетної травми різної тяжкості, ускладненої крововтратою. *Вісник наукових досліджень*. 2018;4:184-9.

13. Kovalov VV, Popovych DV, Servatovych AM. Violation of renal transport of sodium ions under conditions of skeletal trauma of different severity, complicated by blood loss. *Journal of Education, Health and Sport*. 2019;9(3):229-38. doi: [10.5281/zenodo.2592656](https://doi.org/10.5281/zenodo.2592656)

14. Пискливець ТІ, Шульгай АГ. Функціональні та метаболічні порушення печінки за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою різного ступеня, та їх корекція. *Вісник морської медицини*. 2023;3(100):181-90. doi: [10.5281/zenodo.10053121](https://doi.org/10.5281/zenodo.10053121)

15. Пискливець ТІ, Шульгай АГ. Функціональні й метаболічні порушення нирок за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою різного ступеня тяжкості, та ефективність 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату в корекції виявлених порушень. *Медична та клінічна хімія*. 2023;25(3):43-54. doi: [10.11603/mcch.2410-681X.2023.i3.14130](https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2023.i3.14130)

16. Пискливець ТІ, Шульгай АГ. Динаміка показників цитолізу та ендогенної інтоксикації за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою різного ступеня, та їх корекція. *Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука*. 2023;3(103):51-63. doi: [10.11603/2414-4533.2023.3.14151](https://doi.org/10.11603/2414-4533.2023.3.14151)

17. Qian H, Yuan T, Tong J, Sun WS, Jin J, Chen WX, et al. Antioxidants Attenuate Oxidative Stress-Induced Hidden Blood Loss in Rats. *Turkish Journal of Haematology*. 2017;34(4):334-9. doi: [10.4274/tjh.2016.0469](https://doi.org/10.4274/tjh.2016.0469).

18. Orfanos NF, Mylonas AI, Karmaniolou II, Stergiou IP, Lolis ED, Dimas C, et al. The effects of antioxidants on a porcine model of liver hemorrhage. *Acute Care Surgery*. 2016;6:964-71. doi: 10.1097/ТА.0000000000001026.

19. Гула ВІ, Приходько ОО, Бумейстер ВІ, Ярмоленко ОС, Болотна ІВ. Сучасний погляд на проблему дегідратаційних порушень організму (літературний огляд). *Буковинський медичний вісник*. 2016;20(2):186-90. doi: 10.24061/2413-0737.ХХ.2.78.2016.105

20. Власенко НО, Важнича ОМ. Вплив 2-етил-6-метил-3-оксипіридину сукцинату на регенераторну реакцію еритрону при гострій крововтраті. *Фармацевтичний часопис*. 2013;(1):181-5. doi: 10.11603/2312-0967.2013.1.2339

21. Zhang L, Wang H. Targeting the NF-E2-related factor 2 pathway: a novel strategy for traumatic brain injury. *Molecular neurobiology*. 2018;55(2):1773-85. doi: 10.1007/s12035-017-0456-z

22. Peiniger S, Paffrath T, Mutschler M, Brockamp T, Borgmann M, Spinella PC, et al. The trauma patient in hemorrhagic shock: how is the C-priority addressed between emergency and ICU admission? *Scand J Trauma Resus Emerg Med*. 2012;20(1):78. doi: 10.1186/1757-7241-20-78

23. Szentkereszty Z. Az akut traumás vérzés és véralvadási zavar korszerű ellátása. *Orvosi Hetilap*. 2020;161(37):1599-605. doi: 10.1556/650.2020.31885

24. Uvizl R, Adamus M, Cerny V, Dusek L, Jarkovsky J, Sramek V, et al. Patient survival, predictive factors and disease course of severe sepsis in Czech intensive care units: a multicentre, retrospective, observational study. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2016;160(2):287-97. doi: 10.5507/bp.2015.052. Epub 2015 Oct 23

25. Shackelford S, Eastridge BJ, Shackelford S, Eastridge BJ. Epidemiology of prehospital and hospital traumatic deaths from life-threatening hemorrhage. In: Spinella PC. (ed.) *Damage Control Resuscit*. 2020. p. 31–40. doi: 10.1007/978-3-030-20820-2_2.

26. Ruseckaite R, McQuilten ZK, Oldroyd JC, Richter TH, Cameron PA, Isbister JP, Wood EM. Descriptive characteristics and in-hospital mortality of critically

bleeding patients requiring massive transfusion: results from the Australian and New Zealand Massive Transfusion Registry. *Vox Sanguinis*. 2017;112(3):240-8. doi: 10.1111/vox.12487

27. Liu L, Tian K, Zhu Y, Ding X, Li T. δ opioid receptor antagonist, ICI 174,864, is suitable for the early treatment of uncontrolled hemorrhagic shock in rats. *Anesthesiology*. 2013;119(2):379-88. doi: 10.1097/ALN.0b013e31829b3804

28. Rossaint R, Afshari A, Bouillon B, Cerny V, Cimpoesu D, Curry N, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: Sixth edition. *Crit Care*. 2023;27:80. doi: 10.1186/s13054-023-04327-7

29. Yu ZY, Ono S, Spatz M, McCarron RM. Effect of hemorrhagic shock on apoptosis and energy-dependent efflux system in the brain. *Neurochem Res*. 2002;27(12):1625-1632. doi: 10.1023/a:1021630926302

30. Gierer P, Vollmar B, Schaser KD, Andreas C, Gradl G, Mittlmeier T. Efficiency of small-volume resuscitation in restoration of disturbed skeletal muscle microcirculation after soft-tissue trauma and haemorrhagic shock. *Langenbecks Arch Surg*. 2004;389(1):40-45. doi: 10.1007/s00423-003-0433-z

31. Tinawi M. New Trends in the Utilization of Intravenous Fluids. *Cureus*. 2021 Apr 21;13(4):e14619. doi: 10.7759/cureus.14619

32. Jones AR, Miller J, Brown M. Epidemiology of Trauma-Related Hemorrhage and Time to Definitive Care Across North America: Making the Case for Bleeding Control Education. *Prehospital and Disaster Medicine*. 2023;38(6):780-3. doi: 10.1017/S1049023X23006428

33. Cannon JW, Khan MA, Raja AS, Cohen MJ, Como JJ, Cotton BA, et al. Damage control resuscitation in patients with severe traumatic hemorrhage. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2017;82(3):605-17. doi: 10.1097/TA.0000000000001333

34. Krook C, O'Dochartaigh D, Martin D, Piggott Z, Deedo R, Painter S, et al. Blood on board: The development of a prehospital blood transfusion program in a Canadian helicopter emergency medical service. *Can J Emerg Med*. 2019;21(3):365-73. doi: 10.1017/CEM.2018.457

35. Jamal L, Saini A, Quencer K, Altun I, Albadawi H, Khurana A, et al. Emerging approaches to pre-hospital hemorrhage control: a narrative review. *Ann Translat Med.* 2021;9(14):1192. doi: 10.21037/ATM-20-5452
36. van Turenhout EC, Bossers SM, Loer SA, Giannakopoulos GF, Schwarte LA, Schober P. Pre-hospital transfusion of red blood cells. Part 1: A scoping review of current practice and transfusion triggers. *Transfus Med.* 2020;30(2):86-105. doi: 10.1111/TME.12667
37. van Turenhout EC, Bossers SM, Loer SA, Giannakopoulos GF, Schwarte LA, Schober P. Pre-hospital transfusion of red blood cells. Part 2: A systematic review of treatment effects on outcomes. *Transfus Med.* 2020;30(2):106-33. doi: 10.1111/TME.12659
38. Popp D, Zimmermann M, Kerschbaum M, Matzke M, Judemann K, Alt V. Präklinische Polytraumaversorgung. *Die Unfallchirurgie.* 2023;126(12):975-84. doi: 10.1007/s00113-023-01383-0
39. von Vopelius-Feldt J, Lockwood J, Mal S, Beckett A, Callum J, Greene A, et al. Development of a national out-of-hospital transfusion protocol: a modified RAND Delphi study. *Can Med Assoc Open Access J.* 2023;11:E546-E559. doi: 10.9778/cmajo.20220151
40. Faria I, Thivalapill N, Makin J, Puyana JC, Raykar N. Bleeding, Hemorrhagic Shock, and the Global Blood Supply. *Critical Care Clinics.* 2022;38(4):775-93. doi: 10.1016/j.ccc.2022.06.013
41. Leibowitz A, Brotfain E, Koyfman L, Klein M, Hess S, Zlotnik A, Boyko M. Treatment of combined traumatic brain injury and hemorrhagic shock with fractionated blood products versus fresh whole blood in a rat model. *European Journal of Trauma and Emergency Surgery.* 2019;45(2):263-71. doi: 10.1007/s00068-018-0908-9
42. Dion P-M, Greene A, Beckett A, von Vopelius-Feldt J, Nolan B. A comparative analysis of current out-of-hospital transfusion protocols to expert recommendations. *Resuscitation Plus.* 2023;16:100498. doi: [10.1016/j.resplu.2023.100498](https://doi.org/10.1016/j.resplu.2023.100498)

43. Yin G, Radulovic N, O'Neill M, Lightfoot D, Nolan B. Predictors of transfusion in trauma and their utility in the prehospital environment: A scoping review. *Prehosp Emerg Care*. 2023;27(5):575-85
44. Pusateri AE, Moore EE, Moore HB, Le TD, Guyette FX, Chapman MP, et al. Association of Prehospital Plasma Transfusion With Survival in Trauma Patients With Hemorrhagic Shock When Transport Times Are Longer Than 20 Minutes. *JAMA Surgery*. 2020;155(2):e195085. doi: 10.1001/jamasurg.2019.5085
45. Haines RW, Fowler AJ, Kirwan CJ, Prowle JR. The incidence and associations of acute kidney injury in trauma patients admitted to critical care: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2019;86(1):141-7. doi: 10.1097/TA.0000000000002085
46. Mori T, Polichnowski A, Glocka P, Kaldunski M, Ohsaki Y, Liang M, Cowley AW Jr. High perfusion pressure accelerates renal injury in salt-sensitive hypertension. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19:1472-82. doi: 10.1681/ASN.2007121271
47. Zager RA. Hypoperfusion-induced acute renal failure in the rat: an evaluation of oxidant tissue injury. *Circ Res*. 1988;62:430-5. doi: 10.1161/01.RES.62.3.430
48. Harrois A, Libert N, Duranteau J. Acute kidney injury in trauma patients. *Curr Opin Crit Care*. 2017;23:447-56. doi: 10.1097/MCC.0000000000000463.
49. Jin C, Hu C, Polichnowski A, Mori T, Skelton M, Ito S, Cowley AW Jr. Effects of renal perfusion pressure on renal medullary hydrogen peroxide and nitric oxide production. *Hypertension*. 2009;53:1048-53. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.128827
50. Ciechanowicz D, Samojło N, Kozłowski J, Pakulski C, Żyłuk A. Incidence and etiology of mortality in polytrauma patients: an analysis of material from Multitrauma Centre of the University Teaching Hospital no 1 in Szczecin, over a period of 3 years (2017-2019). *Polish Journal of Surgery*. 2020;92(3):1-5. doi: 10.5604/01.3001.0014.1127

51. Ishani A, Xue JL, Himmelfarb J, Eggers PW, Kimmel PL, Molitoris BA, Collins AJ. Acute kidney injury increases risk of ESRD among elderly. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(1):223-8,. doi: 10.1681/ASN.2007080837
52. Johnson RJ. Cytokine networks and the pathogenesis of glomerulonephritis. *J Lab Clin Med.* 1993;121:190-2.
53. Kaneko T, Shimizu A, Mii A, Fujita E, Fujino T, Kunugi S, et al. Role of matrix metalloproteinase-2 in recovery after tubular damage in acute kidney injury in mice. *Nephron Exp Nephrol.* 2012;122:23-35,. doi: 10.1159/000346569
54. Okusa MD, Chertow GM, Portilla D; Acute Kidney Injury Advisory Group of the American Society of Nephrology . The nexus of acute kidney injury, chronic kidney disease, and World Kidney Day 2009. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4:520-2. doi: 10.2215/CJN.06711208
55. Perkins ZB, Captur G, Bird R, Gleeson L, Singer B, O'Brien B. Trauma induced acute kidney injury. *PLoS One.* 2019;14:e0211001,. doi: 10.1371/journal.pone.0211001.
56. Chawla LS, Amdur RL, Amodeo S, Kimmel PL, Palant CE. The severity of acute kidney injury predicts progression to chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2011;79:1361-9,. doi:10.1038/ki.2011.42
57. Coca SG, Cho KC, Hsu CY. Acute kidney injury in the elderly: predisposition to chronic kidney disease and vice versa. *Nephron Clin Pract.* 2011;119(Suppl 1):c19-c24. doi:10.1159/000328023
58. Coca SG, Yusuf B, Shlipak MG, Garg AX, Parikh CR. Long-term risk of mortality and other adverse outcomes after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2009;53:961-73. doi: 10.1053/j.ajkd.2008.11.034
59. Hsu RK, McCulloch CE, Dudley RA, Lo LJ, Hsu CY. Temporal changes in incidence of dialysis-requiring AKI. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24:37-42,. doi: 10.1681/ASN.2012080800
60. Ramesh G, Ranganathan P. Mouse models and methods for studying human disease, acute kidney injury (AKI). *Methods Mol Biol.* 2014;1194:421-36. doi: 10.1007/978-1-4939-1215-5_24

61. Botha AJ, Moore FA, Moore EE, Sauaia A, Banerjee A, Peterson VM. Early neutrophil sequestration after injury: a pathogenic mechanism for multiple organ failure. *J Trauma*. 1995;39:411-7. doi: 10.1097/00005373-199509000-00003
62. Lu Y, Wei J, Stec DE, Roman RJ, Ge Y, Cheng L, et al. Macula densa nitric oxide synthase 1 β protects against salt-sensitive hypertension. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27:2346-56. doi: 10.1681/ASN.2015050515
63. Singh AP, Junemann A, Muthuraman A, Jaggi AS, Singh N, Grover K, Dhawan R. Animal models of acute renal failure. *Pharmacol Rep*. 2012;64:31-44. doi: 10.1016/S1734-1140(12)70728-4
64. Song J, Lu Y, Lai EY, Wei J, Wang L, Chandrashekar K, et al. Oxidative status in the macula densa modulates tubuloglomerular feedback responsiveness in angiotensin II-induced hypertension. *Acta Physiol (Oxf)*. 2015;213:249-58. doi: 10.1111/apha.12358
65. Yap SC, Lee HT. Acute kidney injury and extrarenal organ dysfunction: new concepts and experimental evidence. *Anesthesiology*. 2012;116:1139-48. doi: 10.1097/ALN.0b013e31824f951b
66. Fan H, Yang HC, You L, Wang YY, He WJ, Hao CM. The histone deacetylase, SIRT1, contributes to the resistance of young mice to ischemia/reperfusion-induced acute kidney injury. *Kidney Int*. 2013;83:404-13. doi: 10.1038/ki.2012.394
67. Mayeur N, Minville V, Jaafar A, Allard J, Al Saati T, Guilbeau-Frugier C, et al. Morphologic and functional renal impact of acute kidney injury after prolonged hemorrhagic shock in mice. *Crit Care Med*. 2011;39:2131-8. doi: 10.1097/CCM.0b013e31821f04f0
68. Moore FA, Sauaia A, Moore EE, Haenel JB, Burch JM, Lezotte DC. Postinjury multiple organ failure: a bimodal phenomenon. *J Trauma*. 1996;40:501-10. doi: 10.1097/00005373-199604000-00001
69. Sun LY, Wijesundera DN, Tait GA, Beattie WS. Association of Intraoperative Hypotension with Acute Kidney Injury after Elective Noncardiac Surgery. *Anesthesiology*. 2015;123(3):515-23. doi: 10.1097/ALN.0000000000000765

70. Patschan D, Rinneburger J, Idrizi N, Backhaus R, Schwarze K, Henze E, et al. Angiotensin-1 treated early endothelial outgrowth cells (eEOCs) are activated in vitro and reduce renal damage in murine acute ischemic kidney injury (iAKI). *BMC Nephrol.* 2013;14:227. doi: 10.1186/1471-2369-14-227

71. Wei Q, Dong Z. Mouse model of ischemic acute kidney injury: technical notes and tricks. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2012;303:F1487-F1494. doi: 10.1152/ajprenal.00352.2012

72. Wang L, Song J, Buggs J, Wei J, Wang S, Zhang J, et al. A new mouse model of hemorrhagic shock-induced acute kidney injury. *American Journal of Physiology-Renal Physiology.* 2017;312(1):F134-F142. doi: 10.1152/ajprenal.00347.2016

73. Bhatia M, Mochhala S. Role of inflammatory mediators in the pathophysiology of acute respiratory distress syndrome. *J Pathol.* 2004;202:145-56. doi: 10.1002/path.1491

74. Suranyi MG, Guasch A, Hall BM, Myers BD. Elevated levels of tumor necrosis factor-alpha in the nephrotic syndrome in humans. *Am J Kidney Dis.* 1993;21:251-9. doi: 10.1016/S0272-6386(12)80742-6

75. Eastridge BJ, Mabry RL, Seguin P, Cantrell J, Tops T, Uribe P, et al. Death on the battlefield (2001-2011): implications for the future of combat casualty care. *J Trauma Acute Care Surg.* 2012;73:S431-S437. doi: 10.1097/TA.0b013e3182755dcc

76. Howard JT, Kotwal RS, Stern CA, Janak JC, Mazuchowski EL, Butler FK, et al. Use of combat casualty care data to assess the US Military Trauma System During the Afghanistan and Iraq Conflicts, 2001-2017. *JAMA Surg.* 2019;154:600-8. doi: 10.1001/jamasurg.2019.0151

77. Howard JT, Kotwal RS, Santos-Lazada AR, Martin MJ, Stockinger ZT. Reexamination of a battlefield trauma golden hour policy. *J Trauma Acute Care Surg.* 2018;84:11-8. doi: 10.1097/TA.0000000000001727

78. Hinojosa-Laborde C, Hudson IL, Ross E, Xiang L, Ryan KL. Pathophysiology of hemorrhage as it relates to the warfighter. *Physiology (Bethesda).* 2022;37:141-53. doi: 10.1152/physiol.00028.2021

79. Hoareau GL, Beyer CA, Walker LE, Chung KK, Stewart IJ. Renal replacement therapy capability for the treatment of combat-associated acute kidney injury: a historical perspective to plan for future conflicts. *Mil Med.* 2019;184:81-3. doi: 10.1093/milmed/usy221

80. Koyner JL. The golden hours of AKI: is oxygen delivery the key? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10:1311-3. doi: 10.2215/CJN.07250715

81. Shackelford SA, del Junco DJ, Powell-Dunford N, Mazuchowski EL, Howard JT, Kotwal RS, et al. Association of Prehospital Blood Product Transfusion During Medical Evacuation of Combat Casualties in Afghanistan With Acute and 30-Day Survival. *JAMA.* 2017;318(16):1581. doi: 10.1001/jama.2017.15097

82. Xiang L, Calderon AS, Klemcke HG, Hudson IL, Hinojosa-Laborde C, Chung KK, Ryan KL. Extremity trauma exacerbates acute kidney injury following prolonged hemorrhagic hypotension. *J Trauma Acute Care Surg.* 2021;91:S113-S123. doi: 10.1097/TA.0000000000003311

83. Johnson T, Arnaud F, Dong F, Philbin N, Rice J, Asher L, et al. Bovine polymerized hemoglobin (hemoglobin-based oxygen carrier-201) resuscitation in three swine models of hemorrhagic shock with militarily relevant delayed evacuation – effects on histopathology and organ function. *Crit Care Med.* 2006;34:1464-74. doi: 10.1097/01.CCM.0000215824.85190.89

84. Morgan CG, Neidert LE, Stigall KS, Rodriguez GJ, Pratt GA 3rd, Lonowski D, et al. Noninvasive cerebral perfusion and oxygenation monitoring augment prolonged field care in a non-human primate model of decompensated hemorrhage and resuscitation. *Shock.* 2021;55:371-8. doi: 10.1097/SHK.0000000000001631

85. How RA, Glaser JJ, Schaub LJ, Fryer DM, Ozuna KM, Morgan CG, et al. Prehospital adenosine, lidocaine, and magnesium has inferior survival compared with tactical combat casualty care resuscitation in a porcine model of prolonged hemorrhagic shock. *J Trauma Acute Care Surg.* 2019;87:68-75. doi: 10.1097/TA.0000000000002308

86. Philbin N, Rice J, Gurney J, McGwin G, Arnaud F, Dong F, et al. A hemoglobin-based oxygen carrier, bovine polymerized hemoglobin (HBOC-201)

versus hetastarch (HEX) in a moderate severity hemorrhagic shock swine model with delayed evacuation. *Resuscitation*. 2005;66:367-78. doi: 10.1016/j.resuscitation.2005.03.019

87. Xiang L, Klemcke HG, Wienandt NA, Ryan KL, Hinojosa-Laborde C. A novel rat model of extremity trauma for prehospital pain management research. *J Trauma Acute Care Surg*. 2018;85:S49-S56. doi: 10.1097/TA.0000000000001833

88. Klemcke HG, Calderon ML, Crimmins SL, Ryan KL, Xiang L, Hinojosa-Laborde C. Effects of ketamine analgesia on cardiorespiratory responses and survival to trauma and hemorrhage in rats. *J Appl Physiol (1985)*. 2021;130(5):1583-93. doi: 10.1152/jappphysiol.00476.2020

89. Xiang L, Calderon AS, Klemcke HG, Hinojosa-Laborde C, Becerra SC, Ryan KL. A novel animal model to study delayed resuscitation following traumatic hemorrhage. *Journal of Applied Physiology*. 2022;133(4):814-21. doi: 10.1152/jappphysiol.00335.2022

90. Mozaffari Godarzi S, Valizade Gorji A, Gholizadeh B, Mard SA, Mansouri E. Antioxidant effect of p-coumaric acid on interleukin 1- β and tumor necrosis factor- α in rats with renal ischemic reperfusion. *Nefrología (English Edition)*. 2020;40(3):311-9. doi: 10.1016/j.nefro.2020.06.017

91. Awad S, Allison SP, Lobo DN. The history of 0.9% saline. *Clin Nutr*. 2008;27(2):179-88. doi: 10.1016/j.clnu.2008.01.008

92. Glassford NJ, Bellomo R. The complexities of intravenous fluid research: questions of scale, volume, and accumulation. *Korean J Crit Care Med*. 2016;31(4):276-99. doi: 10.4266/kjccm.2016.00934

93. Melendez-Lugo JJ, Caicedo Y, Guzman M, Serna JJ, Ordoñez J, Angamarca E, et al. Prehospital Damage Control: The Management of Volume, Temperature...and Bleeding! *Colomb Med (Cali)*. 2020 Dec 30;51(4):e4024486. doi: 10.25100/cm.v51i4.4486

94. Myburgh JA, Mythen MG. Resuscitation fluids. *N Engl J Med*. 2013;369(13):1243-51. doi: 10.1056/NEJMra1208627

95. Story DA. Stewart Acid-Base: A Simplified Bedside Approach. *Anesth. Analg.* 2016;123(2):511-5. doi: 10.1213/ANE.0000000000001261

96. Naumann DN, Hancox JM, Raitt J, Smith IM, Crombie N, Doughty H, et al.; The RESCUER Collaborators. What fluids are given during air ambulance treatment of patients with trauma in the UK, and what might this mean for the future? Results from the RESCUER observational cohort study. *BMJ Open.* 2018;8:e019627. doi:10.1136/bmjopen-2017-019627

97. Semler MW, Kellum JA. Balanced Crystalloid Solutions. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2019;199(8):952-60. doi: 10.1164/rccm.201809-1677CI

98. Semler MW, Self WH, Wanderer JP, Ehrenfeld JM, Wang L, Byrne DW, et al. Balanced Crystalloids versus Saline in Critically Ill Adults. *New England Journal of Medicine.* 2018;378(9):829-39. doi: 10.1056/NEJMoa1711584

99. Hammond NE, Taylor C, Saxena M, Liu B, Finfer S, Glass P, et al. Resuscitation fluid use in Australian and New Zealand intensive care units between 2007 and 2013. *Intensive Care Med.* 2015;41(9):1611-9. doi: 10.1007/s00134-015-3878-y

100. Committee on Trauma. ATLS Advanced Trauma Life Support. 10th ed. American College of Surgeons: Chicago, IL, USA; 2018. 391 p.

101. Martini WZ, Cortez DS, Dubick MA. Comparisons of normal saline and lactated Ringer's resuscitation on hemodynamics, metabolic responses, and coagulation in pigs after severe hemorrhagic shock. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine.* 2013;21(1):86. doi: 10.1186/1757-7241-21-86

102. Barker ME. 0.9% Saline Induced Hyperchloremic Acidosis. *J Trauma Nurs.* 2015;22(2):111-6. doi: 10.1097/JTN.000000000000115

103. Yunos NM, Bellomo R, Taylor DM, Judkins S, Kerr F, Sutcliffe H, et al. Renal effects of an emergency department chloride-restrictive intravenous fluid strategy in patients admitted to hospital for more than 48 hours. *Emerg. Med. Australas.* 2017;29:643-9. doi: 10.1111/1742-6723.12821

104. Pfortmueller CA, Uehlinger D, von Haehling S, Schefold JC. Serum chloride levels in critical illness – The hidden story. *Intensive Care Med. Exp.* 2018;6:10. doi: 10.1186/s40635-018-0174-5

105. Lee JY, Hong TH, Lee KW, Jung MJ, Lee JG, Lee SH. Hyperchloremia is associated with 30-day mortality in major trauma patients: A retrospective observational study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2016;24(1):117. doi: 10.1186/s13049-016-0311-7

106. Barhight MF, Brinton J, Stidham T, Soranno DE, Faubel S, Griffin BR, et al. Increase in chloride from baseline is independently associated with mortality in critically ill children. *Intensive Care Med.* 2018;44(12):2183-91. doi: 10.1007/s00134-018-5424-1

107. Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, Hansrivijit P, Thirunavukkarasu S, Chewcharat A, Medaura J, et al. Association of serum chloride level alterations with in-hospital mortality. *Postgrad Med J.* 2020;96(1142):731-6. doi: 10.1136/postgradmedj-2019-137270

108. Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, Petnak T, Mao MA, Chewcharat A, Qureshi F, et al. Hospital-Acquired Serum Chloride Derangements and Associated In-Hospital Mortality. *Medicines.* 2020;7(7):38. doi: 10.3390/medicines7070038

109. Bossel D, Bourgeat M, Pantet O, Zingg T. Effect of Pre-Hospital Intravenous Fluids on Initial Metabolic Acid-Base Status in Trauma Patients: A Retrospective Cohort Study. *Metabolites.* 2023;13(8):937. doi: 10.3390/metabo13080937

110. Young JB, Utter GH, Schermer CR, Galante JM, Phan HH, Yang Y, et al. Saline Versus Plasma-Lyte A in Initial Resuscitation of Trauma Patients: A Randomized Trial. *Ann Surg.* 2014;259(2):255-62. doi: 10.1097/SLA.0b013e318295feba

111. Self WH, Semler MW, Wanderer JP, Wang L, Byrne DW, Collins SP, et al. Balanced Crystalloids versus Saline in Noncritically Ill Adults. *N Engl J Med.* 2018;378(9):819-28. doi: 10.1056/NEJMoa1711586

112. Finfer S, Micallef S, Hammond N, Navarra L, Bellomo R, Billot L, et al. Balanced Multielectrolyte Solution versus Saline in Critically Ill Adults. *N Engl J Med*. 2022;386(9):815-26. doi: 10.1056/NEJMoa2114464
113. Chowdhury AH, Cox EF, Francis ST, Lobo DN. A Randomized, Controlled, Double-Blind Crossover Study on the Effects of 2-L Infusions of 0.9% Saline and Plasma-Lyte® 148 on Renal Blood Flow Velocity and Renal Cortical Tissue Perfusion in Healthy Volunteers. *Annals of Surgery*. 2012;256(1):18-24. doi: 10.1097/SLA.0b013e318256be72
114. Wilcox CS. Regulation of renal blood flow by plasma chloride. *J Clin Invest*. 1983;71(3):726-35. doi: 10.1172/jci110820
115. Shaw AD, Bagshaw SM, Goldstein SL, Scherer LA, Duan M, Schermer CR, et al. Major complications, mortality, and resource utilization after open abdominal surgery: 0.9% saline compared to Plasma-Lyte. *Ann Surg*. 2012;255(5):821-9. doi: 10.1097/SLA.0b013e31825074f5
116. Weinberg L, Li M, Churilov L, Armellini A, Gibney M, Hewitt T, et al. Associations of fluid amount, type, and balance and acute kidney injury in patients undergoing major surgery. *Anaesth Intensive Care*. 2018;46:79-87.
117. Shaw AD, Raghunathan K, Peyerl FW, Munson SH, Paluszkiwicz SM, Schermer CR. Association between intravenous chloride load during resuscitation and in-hospital mortality among patients with SIRS. *Intensive Care Med*. 2014;40:1897-905.
118. Yunos NM, Bellomo R, Hegarty C, Story D, Ho L, Bailey M. Association Between a Chloride-Liberal vs Chloride-Restrictive Intravenous Fluid Administration Strategy and Kidney Injury in Critically Ill Adults. *JAMA*. 2012;308(15):1566. doi: 10.1001/jama.2012.13356
119. Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, Billot L, Cass A, Gattas D, et al. Hydroxyethyl Starch or Saline for Fluid Resuscitation in Intensive Care. *New England Journal of Medicine*. 2012;367(20):1901-11. doi: 10.1056/NEJMoa1209759
120. Chen Y, Gao Y. Comparison of Balanced Crystalloids versus Normal Saline in Critically Ill Patients: A Systematic Review with Meta-Analysis and Trial

Sequential Analysis of Randomized Controlled Trials. Therapeutics and Clinical Risk Management, Volume. 2023;19:783-99. doi: 10.2147/TCRM.S416785

121. Young P, Bailey M, Beasley R, Henderson S, Mackle D, McArthur C, et al. SPLIT Investigators; ANZICS CTG. Effect of a buffered crystalloid solution vs saline on acute kidney injury among patients in the intensive care unit: the SPLIT randomized clinical trial. JAMA. 2015;314(16):1701-10. doi: 10.1001/jama.2015.12334

122. Raghunathan K, Shaw A, Nathanson B, Stürmer T, Brookhart A, Stefan MS, et al. Association between the choice of IV crystalloid and in-hospital mortality among critically ill adults with sepsis. Crit Care Med. 2014;42:1585-91. doi: 10.1097/CCM.0000000000000305

123. Raghunathan K, Bonavia A, Nathanson BH, Beadles CA, Shaw AD, Brookhart MA, et al. Association between initial fluid choice and subsequent in-hospital mortality during the resuscitation of adults with septic shock. Anesthesiology. 2015;123(6):1385-93. doi: 10.1097/ALN.0000000000000861

124. Sen A, Keener CM, Sileanu FE, Foldes E, Clermont G, Murugan R, et al. Chloride content of fluids used for large-volume resuscitation is associated with reduced survival. Crit Care Med. 2017;45(2):e146-e153. doi: 10.1097/CCM.0000000000002063

125. Yunos NM, Bellomo R, Glassford N, Sutcliffe H, Lam Q, Bailey M. Chloride-liberal vs. chloride-restrictive intravenous fluid administration and acute kidney injury: an extended analysis. Intensive Care Med. 2015;41(2):257-64. doi: 10.1007/s00134-014-3593-0

126. Zhu Y, Guo N, Song M, Xia F, Wu Y, Wang X, et al. Balanced crystalloids versus saline in critically ill patients. Medicine. 2021;100(38):e27203. doi: 10.1097/MD.00000000000027203

127. Zampieri FG, Machado FR, Biondi RS, Freitas FGR, Veiga VC, Figueiredo RC, et al. Effect of Intravenous Fluid Treatment With a Balanced Solution vs 0.9% Saline Solution on Mortality in Critically Ill Patients: The BaSICS Randomized Clinical Trial. JAMA. 2021;326(9):818-829. doi: 10.1001/jama.2021.11684

128. Dong WH, Yan WQ, Song X, Zhou WQ, Chen Z. Fluid resuscitation with balanced crystalloids versus normal saline in critically ill patients: A systematic review and meta-analysis. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2022;30(1):28. doi: 10.1186/s13049-022-01015-3
129. Saraçoğlu KT, Saraçoğlu A, Yıldırım M, Demirtaş C, Akça M, Serdoğan F, et al. Effects of Different Crystalloid Fluids on Renal Tissue in an Experimental Model of Hemorrhagic Shock. *Turkish Journal of Anaesthesiology and Reanimation.* 2023;51(5):380-7. doi: 10.4274/TJAR.2023.231262
130. Önen A, Çigdem MK, Deveci E, Kaya S, Turhanoğlu S, Yaldiz M. Effects of whole blood, crystalloid, and colloid resuscitation of hemorrhagic shock on renal damage in rats: an ultrastructural study. *Journal of Pediatric Surgery.* 2003;38(11):1642-9. doi: 10.1016/S0022-3468(03)00572-4
131. Tran A, Yates J, Lau A, Lampron J, Matar M. Permissive hypotension versus conventional resuscitation strategies in adult trauma patients with hemorrhagic shock: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery.* 2018;84(5):802-8. doi: 10.1097/TA.0000000000001816
132. Cotton BA, Guy JS, Morris JA, Abumrad NN. The cellular, metabolic, and systemic consequences of aggressive fluid resuscitation strategies. *Shock.* 2006;26(2):115-121. doi: 10.1097/01.shk.0000209564.84822.f2
133. Zhao G, Wu W, Feng Q-M, Sun J. Evaluation of the clinical effect of small-volume resuscitation on uncontrolled hemorrhagic shock in emergency. *Ther Clin Risk Manag.* 2017 Mar 27;13:387-92. doi: 10.2147/TCRM.S132950.
134. Wang YL, Chen JH, Zhu QF, Yu GF, Luo CF, Luo GJ, et al. In vivo evaluation of the ameliorating effects of small-volume resuscitation with four different fluids on endotoxemia-induced kidney injury. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:726243. doi: 10.1155/2015/726243
135. Kyle J Kalkwarf, Bryan A Cotton Resuscitation for Hypovolemic Shock. *Surg Clin North Am.* 2017 Dec;97(6):1307-1321. doi: 10.1016/j.suc.2017.07.011.

136. Orgaes FS, Oliveira Neto FV de, Mendes FH, Yabiku RF. Animal model of rapid crystalloid infusion in rats. *Acta Cirurgica Brasileira*. 2013;28(4):251-5. doi: [10.1590/S0102-86502013000400004](https://doi.org/10.1590/S0102-86502013000400004)

137. Morrison CA, Carrick MM, Norman MA, Scott BG, Welsh FJ, Tsai P, et al. Hypotensive Resuscitation Strategy Reduces Transfusion Requirements and Severe Postoperative Coagulopathy in Trauma Patients With Hemorrhagic Shock: Preliminary Results of a Randomized Controlled Trial. *Journal of Trauma: Injury, Infection & Critical Care*. 2011;70(3):652-63. doi: [10.1097/TA.0b013e31820e77ea](https://doi.org/10.1097/TA.0b013e31820e77ea)

138. Shperling IA, Krupin AV, Arokina NK, Rogov OA. Experimental model of acute blood loss using rats for screening evaluation of non-specific activity of infusion solutions. *Medical Academic Journal*. 2023;22(4):35-44. doi: [10.17816/maj109574](https://doi.org/10.17816/maj109574)

139. Ghezzi P, Mooradian AD. Demystifying Oxidative Stress. *Handb Exp Pharmacol*. 2021;264:3-26. doi: [10.1007/164_2020_379](https://doi.org/10.1007/164_2020_379).

140. Nogales C, Grønning AGB, Sadegh S, Baumbach J, Schmidt HHHW. Network Medicine-Based Unbiased Disease Modules for Drug and Diagnostic Target Identification in ROSopathies. *Handb Exp Pharmacol*. 2021;264:49-68. doi: [10.1007/164_2020_386](https://doi.org/10.1007/164_2020_386).

141. Casas AI, Nogales C, Mucke HAM, Petraina A, Cuadrado A, Rojo AI, et al. On the Clinical Pharmacology of Reactive Oxygen Species. *Pharmacol Rev*. 2020 Oct;72(4):801-28. doi: [10.1124/pr.120.019422](https://doi.org/10.1124/pr.120.019422).

142. Bedreag O, Sandesc D, Chiriac S, Rogobete A, Cradigati A, Sarandan M, et al. The Use of Circulating miRNAs as Biomarkers for Oxidative Stress in Critically Ill Polytrauma Patients. *Clinical Laboratory*. 2016;62(3):263-74. doi: [10.7754/Clin.Lab.2015.150740](https://doi.org/10.7754/Clin.Lab.2015.150740)

143. Qi M-Z, Yao Y, Xie R-L, Sun S-L, Sun W-W, Wang J-L, et al. Intravenous Vitamin C attenuates hemorrhagic shock-related renal injury through the induction of SIRT1 in rats. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2018;501(2):358-64. doi: [10.1016/j.bbrc.2018.04.111](https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.04.111)

144. Oxburgh L, de Caestecker MP. Ischemia–Reperfusion Injury of the Mouse Kidney. *Methods Mol Biol*. 2012;886:363-79. doi: [10.1007/978-1-61779-851-1_32](https://doi.org/10.1007/978-1-61779-851-1_32)

145. Wang L, Yao Y, He R, Meng Y, Li N, Zhang D, et al. Methane ameliorates spinal cord ischemia-reperfusion injury in rats: antioxidant, anti-inflammatory and anti-apoptotic activity mediated by Nrf2 activation. *Free Radical Biology and Medicine*. 2017;103:69-86. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.12.014.

146. Sims CA, Guan Y, Mukherjee S, Singh K, Botolin P, Davila Jr A, et al. Nicotinamide mononucleotide preserves mitochondrial function and increases survival in hemorrhagic shock. *JCI Insight*. 2018;3(17):e120182. doi: 10.1172/jci.insight.120182

147. Tong Y, Dong Y, Feng Y, Li Z, Jia Y, Zhang X, et al. Methane-Rich Saline: A Potential Resuscitation Fluid for Hemorrhagic Shock. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2019;2019:1-10. doi: 10.1155/2019/4929107

148. Müller T, Kirsch M, Petrat F. Attenuation of Multiple Organ Damage by Continuous Low-Dose Solvent-Free Infusions of Resveratrol after Severe Hemorrhagic Shock in Rats. *Nutrients*. 2017;9(8):889. doi: 10.3390/nu9080889

149. Polozova AV, Boyarinov GA, Nikolsky VO, Zolotova MV, Deryugina AV. The functional indexes of RBCs and microcirculation in the traumatic brain injury with the action of 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridin succinate. *BMC Neuroscience*. 2021;22(1):57. doi: 10.1186/s12868-021-00657-w

150. Catala A. Lipid peroxidation modifies the assembly of biological membranes “The Lipid Whisker Model.” *Front Physiol*. 2015;5:520. doi: 10.3389/fphys.2014.00520

151. Nowak G, Clifton GL, Bakajsova D. Succinate ameliorates energy deficits and prevents dysfunction of complex I in injured renal proximal tubular cells. *J Pharmacol Exp Ther*. 2008;324:1155-62. doi: 10.1124/jpet.107.130872

152. Mills E, O’Neill LA. Succinate: a metabolic signal in inflammation. *Trends Cell Biol*. 2014;24:313-20. doi: 10.1016/j.tcb.2013.11.008

153. Ke Q, Costa M. Hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1). *Mol Pharmacol*. 2006;70(5):1469-80. doi: 10.1124/mol.106.027029

154. He W, Miao FJ, Lin DC, Schwandner RT, Wang Z, Gao J, et al. Citric acid cycle intermediates as ligands for orphan G-protein-coupled receptors. *Nature*. 2004;429(6988):188-93. doi: 10.1038/nature02488
155. Kuhn V, Diederich L, Keller TCS, Kramer CM, Lückstädt W, Panknin C, et al. Red blood cell function and dysfunction: redox regulation, nitric oxide metabolism, Anemia. *Antioxid Redox Signal*. 2017;26(13):718-42. doi: 10.1089/ars.2016.6954
156. Meiselman HJ, Neu B, Rampling MW, Baskurt OK. RBC aggregation: laboratory data and models. *Indian J Exp Biol*. 2007;45(1):9-17.
157. Simmonds MC, Brown JV, Heirs MK, Higgins JP, Mannion RJ, Rodgers MA, Stewart LA. Safety and effectiveness of recombinant human bone morphogenetic protein-2 for spinal fusion: a meta-analysis of individual-participant data. *Ann Intern Med*. 2013;158(12):877-89. doi: 10.7326/0003-4819-158-12-201306180-00005
158. Zygun DA, Nortje J, Hutchinson PJ, Timofeev I, Menon DK, Gupta AK. The effect of red blood cell transfusion on cerebral oxygenation and metabolism after severe traumatic brain injury. *Crit Care Med*. 2009;37(3):1074-8. doi: 10.1097/CCM.0b013e318194ad22
159. Tsutsumi Y, Losordo DW. Double face of VEGF. *Circulation*. 2005;112(9):1248-50. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.566166
160. Wan J, Ristenpart WD, Stone HA. Dynamics of shear-induced ATP release from red blood cells. *PNAS*. 2008;105(43):16432-7. doi: 10.1073/pnas.0805779105
161. Ariza AC, Deen PM, Robben JH. The succinate receptor as a novel therapeutic target for oxidative and metabolic stress-related conditions. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2012;3:22. doi: 10.3389/fendo.2012.00022
162. Correa PR, Kruglov EA, Thompson M, Leite MF, Dranoff JA, Nathanson MH. Succinate is a paracrine signal for liver damage. *J Hepatol*. 2007;47(2):262-9. doi: 10.1016/j.jhep.2007.03.016
163. Hamel D, Sanchez M, Duhamel F, Roy O, Honoré JC, Noueihed B, et al. G-protein-coupled receptor 91 and succinate are key contributors in neonatal

postcerebral hypoxia-ischemia recovery. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34(2):285-93. doi: 10.1161/ATVBAHA.113.302131

164. Ostrovskiy MM, Deltsova OI, Gevka OI, Herashchenko SB. The influence of armadine on the peripheral nerve in the correction of paclitaxel-induced neuropathy in the experiment. *World of Medicine and Biology.* 2019;15(70):218. doi: 10.26724/2079-8334-2019-4-70-218-223

165. Трач НІ, Прохоренко ОО. Динамка процесів ліпідної пероксидації та розвиток набряку легень під впливом гострої крововтрати різної тяжкості та їх корекція. *Актуальні проблеми сучасної медицини.* 2023;23(3):143-50.. doi: 10.31718/2077-1096.23.3.143.

166. Трач НІ, Прохоренко ОО. Динаміка показників ензимної ланки антиоксидантного захисту в легенях під впливом гострої експериментальної крововтрати залежно від виду кровозаміщення. *Медична та клінічна хімія.* 2023;25(3):151-7. doi: 10.11603/mcch.2410-681X.2023.i3.14162

167. Трач НІ, Гудима АА. Динаміка вмісту молекул середньої маси у бронхоальвеолярному змиві під впливом гострої крововтрати та ефективність інфузійної терапії з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом. *Вісник морської медицини.* 2023;3:229-36. doi: 10.5281/zenodo.10053162

168. Трач НІ. Динаміка показників ендогенної інтоксикації за умов гострої крововтрати різної тяжкості та їх корекція. В: *Бюлетень XXII читань ім. В. В. Підвисоцького*; 2023 трав. 18-19; Одеса. Одеса: УкрНДІ медицини транспорту; 2023. с. 153-155.

169. Гудима АА, Трач НІ. Динаміка вмісту церулоплазміну та циркулюючих імунних комплексів за умов гострої крововтрати різної тяжкості та їх корекція. В: *Матеріали підсумкової LXVI наук.-практ. конф. Здобутки клінічної та експериментальної медицини*; 2023 черв. 16-17; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2023. с. 119-120.

170. Трач Н. Вплив гострої крововтрати різної тяжкості на динаміку метаболічних порушень і структурних змін у легенях та їх корекція. В: *Матеріали*

XXVII Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених Майбутнє за наукою; 2023 квіт. 10-12; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2023. с. 208.

171. Шульгай АГ, Пискливець ТІ. Вплив крововтрати різного ступеня на прояви дисфункції печінки за умов поєднаної скелетної травми та їх корекція. В: Матеріали LXVI підсумкової науко-практ. конф. Здобутки клінічної та експериментальної медицини; 2023 черв. 16-17; Тернопіль. Тернопіль: ТНМУ; 2023. с. 145-146.

172. Роговий ЮЄ, Злотар ОВ, Філіпова ЛО. Патофізіологія гепаторенального синдрому на поліуричній стадії сулемової нефропатії. Чернівці: Місто; 2012. 200 с.

173. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рекомендації. Стефанов ОВ, ред. Київ: Авіценна; 2001. 528 с.

174. Чевари С, Чаба И, Сокей Й. Роль супероксиддисмутази в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологических материалах. Лабораторное дело. 1985;11:678-81.

175. Корольок МА, Иванова ЛИ, Майорова ИГ, Токарев ВЕ. Метод определения активности каталазы. Лабораторное дело. 1988;1:16-9.

176. Горбань П. Вплив гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки, на антиоксидантно-прооксидантний баланс печінки та його корекція карбацетамом. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2020;2:93-100. doi: 10.11603/1811-2471.2020.v.i2.11320.

177. Кругликова ГО, Штурман ИМ. Глутатионпероксидазная и глутатионредуктазная активность печени крыс после введения селенита натрия. Український біохімічний журнал. 1976;48(2):223-7.

178. Ellman GL. Tissue sulfhydryl groups. Archives of Biochemistry and Biophysics. 1959;82(1):70-7.

179. Роговий ЮЄ, Слободян КВ, Філіпова ЛО. Патофізіологія вікових особливостей функцій нирок за умов надлишку і дефіциту іонів натрію при сулемовій нефропатії. Чернівці: Медичний університет; 2013. 200 с.

180. Багрій ММ, Діброва ВА, Попадинець ОГ, Грищук ІМ. Методики морфологічних досліджень /за ред. ММ Багрія, ВА Діброви. Вінниця: Нова книга; 2016. 238 с.

181. Денисюк ЮА., Гудима АА. Динаміка антиоксидантно-прооксидантного балансу нирки при гострій крововтраті різного ступеня та його корекція. Буковинський медичний вісник. 2023;27(3):87-92. doi: 10.24061/2413-0737.27.3.107.2023.15

182. Кошак ДО, Черватюк АМ, Денисюк ЮА, Трач НІ. Особливості антиоксидантно-прооксидантного балансу внутрішніх органів за умов гострої крововтрати. В: Матеріали XII Всеукраїнської науково-практичної конференції, присвяченої ювілейним датам засновників кафедри патофізіології ТДМІ 110-річчю проф. Бергера Е.Н. і 90-річчю проф. Маркової О.О., Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм; 2020 жовт. 29-30; Тернопіль. Тернопіль; 2020. с. 60-61.

183. Кошак ДО, Денисюк ЮА, Черватюк АМ, Трач НІ. Активність процесів ліпідної пероксидації у внутрішніх органах в динаміці моделювання гострої крововтрати в об'ємі 1 % від маси тіла. В: Матеріали LXIV підсумкової науково-практичної конференції Здобутки клінічної та експериментальної медицини; 2021 черв. 11; Тернопіль. Тернопіль; 2021. с. 155-156.

184. Денисюк Ю, Кошак Д, Трач Н, Черватюк А. Динаміка антиоксидантно-прооксидантного балансу у внутрішніх органах за умов моделювання гострої крововтрати різної тяжкості. В: Матеріали XXV міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених, 2021 квіт. 12-14; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2021. с. 278-279.

185. Денисюк Ю, Кошак Д, Трач Н, Черватюк А. Динаміка показників глутатінової антипероксидазної системи у внутрішніх органах за умов моделювання гострої крововтрати різної тяжкості. В: Матеріали XXVI міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених; 2022 квіт. 13-15; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2022. с. 158-159.

186. Денисюк ЮА, Кошак ДО, Трач НІ, Черватюк АМ. Динаміка показників цитолізу та ендогенної інтоксикації за умов моделювання гострої крововтрати різної тяжкості. В: Матеріали підсумкової LXV науково-практичної конференції Здобутки клінічної та експериментальної медицини; 2022 черв. 9; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2022. с. 92-93.

187. Денисюк ЮА, Кошак ДО, Трач НІ, Черватюк АМ. Динаміка ензимної ланки антиоксидантного захисту внутрішніх органів після моделювання гострої крововтрати в об'ємі 1 % від маси тіла. В: Матеріали пленуму Українського наукового товариства патофізіологів Особливості науково-педагогічного процесу в період пандемії COVID-19; 2020 верес. 15-17; Тернопіль. Тернопіль; 2022. с. 31-32.

188. Денисюк ЮА, Гудима АА, Угляр ЮВ. Роль процесів ліпідної пероксидації та антиоксидантного захисту у проявах дисфункції нирок за умов гострої крововтрати різної тяжкості. В: Бюлетень матеріалів наукової конференції ХХІІ-і читання В. В. Підвисоцького; 2023 трав. 18-19; Одеса. Одеса: УкрНДІ медицини транспорту; 2023. с. 66-69.

189. Денисюк ЮА, Гудима АА. Вплив гострої експериментальної крововтрати на діурез та фільтраційну здатність нирок за умов гострої крововтрати та ефективність корекції розчином Рінгера лактату в комбінації 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2023;23(3):110-114. doi: 10.31718/2077-1096.23.3.110

190. Денисюк ЮА, Гудима АА. Особливості порушень проксимального і дистального транспорту натрію за умов гострої крововтрати та ефективність їх корекції розчином рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3- оксипіридину сукцинатом. Перспективи та інновації науки. 2024;1(35):894-908. doi: 10.52058/2786-4952-2024-1 (35)-894-908

191. Денисюк Ю. Вплив гострої крововтрати різної тяжкості на динаміку функціональних порушень і структурних змін у нирці та їх корекція. В: Матеріали ХХVІІ міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених

«Майбутнє за наукою»; 2023 квіт. 10-12; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2023. с. 204-205.

192. Navarro LH, Bloomstone JA, Auler JO Jr, Cannesson M, Rocca GD, Gan TJ, et al. Perioperative fluid therapy: a statement from the international fluid optimization group. *Perioper Med (Lond)*. 2015 Apr 10;4:3. doi: 10.1186/s13741-015-0014-z.

193. Шацький ВВ, Гудима АА, Федонюк ЛЯ. Динаміка антиоксидантно-прооксидантного балансу кіркового і мозкового шарів нирки після гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки, та його корекція карбацетамом. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2019;4:144-53. doi: 10.11603/1811-2471.2019.v.i4.10815

194. Shatskyi VV, Hudyma AA. Significance of lipid peroxidation processes in renal excretory dysfunction in cases of acute blood loss complicated by limb ischemia-reperfusion and its correction. *Journal of Education, Health and Sport*. 2019;9(11):293-306. doi: 10.12775/JEHS.2019.09.11.027

195. Yu HP, Hsu J-C, Hwang T-L, Yen C-H, Lau Y-T. Resveratrol attenuates hepatic injury after trauma-hemorrhage via estrogen receptor-related pathway. *Shock*. 2008;30(3):324-8. doi: 10.1097/SHK.0b013e318164f013

196. Aratani Y. Myeloperoxidase: Its role for host defense, inflammation, and neutrophil function. *Arch Biochem Biophys*. 2018;640:47-52. doi: 10.1016/j.abb.2018.01.004.

197. Шацький В. Вплив артеріального джгута і реперфузії кінцівки на динаміку активності супероксиддисмутази і каталази у нирці. В: *Матеріали ХХІІ міжнар. мед. конгр. студентів і молодих вчених*; 2018 квіт. 23-25; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2018. с. 277-278.

198. Шацький ВВ, Гудима АА, Близнюк РВ. Вплив експериментальної гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки, на діурез і швидкість клубочкової фільтрації. *Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука*. 2019;4:50-8. doi: 10.11603/2414-4533.2019.4.10710

199. Смаглий ЗВ. Вплив механічного пошкодження шкіри на показники глутатіонової антиоксидантної системи печінки за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою, та ефективність PRP-терапії. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2022;2:139-47. doi: 10.11603/1811-2471.2022.v.i2.13145

200. Пискливець ТІ. Вплив крововтрати різного ступеня на динаміку показників ендогенної інтоксикації за умов поєднаної скелетної травми. В: Матеріали XXVI міжнар. мед. конгр. студентів і молодих вчених; 2022 квіт. 13-15; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2022. с. 160-161.

201. Ковальов ВВ. Морфофункціональна перебудова нирок за умов скелетної травми та гострої крововтрати. В: Матеріали всеукр. нуак.-практ. конф. Екстрена медична допомога в надзвичайних умовах; 2019 лют. 20-24; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2019. с. 37-39.

202. Майко ОВ. Рання діагностика хронічної ниркової недостатності. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2015;19(1):263-8.

203. Мерлев ДІ, Гудима АА. Динаміка функціонального стану нирок в умовах скелетної, черепно-мозкової та поєднаної травми у період ранніх проявів травматичної хвороби. Вісник наукових досліджень. 2014;2:90-3.

204. Бойчук ТМ, Роговий ЮЄ, Попович ГБ. Патолофізіологія гепаторенального синдрому при гемічній гіпоксії. Чернівці: Медичний університет; 2012. 192 с.

205. Колесникова ТИ. Осмотический гомеостаз у больных в критических состояниях различного генеза. Питання експериментальної та клінічної медицини. 2008;12(2):22-5.

206. Черний ВІ, Колесникова ТИ, Городник ГА. Клиренс свободной воды как критерий ранней диагностики поражения выделительной функции почек у нейрореанимационных больных с угрозой развития острой почечной недостаточности. Український журнал екстремальної медицини імені Г. О. Можасєва. 2008;4:31-5.

207. Шацький ВВ, Гудима АА, Шепітько КВ. Концентраційна здатність нирок за умов експериментальної гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки, та її корекція. Вісник проблем біології і медицини. 2019;4(154):251-4. doi: 10.29254/2077-4214-2019-4-2-154-251-254

208. Rocha Filho JA, Nani RS, D'Albuquerque LAC, Holms CA, Rocha JPS, Malbouisson LMS, et al. Hyperkalemia accompanies hemorrhagic shock and correlates with mortality. Clinics (Sao Paulo). 2009;64:591-7. doi: 10.1590/S1807-59322009000600016.

209. An JN, Lee JP, Jeon HJ, Kim DH, Oh YK, Kim YS, Lim CS. Severe hyperkalemia requiring hospitalization: predictors of mortality. Crit Care. 2012;16:R225. doi: 10.1186/cc11872

210. Stewart IJ, Snow BD, Clemens MS, Sosnov JA, Ross JD, Howard JT, Chung KK. Hyperkalemia in combat casualties: implications for delayed evacuation. Mil Med. 2017;182:e2046-e2051. doi: 10.7205/MILMED-D-17-00119

211. Smith S, Behrens B, McCully B, Murphy J, Bommasamy A, Goodman A, et al. Aggressive treatment of acute kidney injury and hyperkalemia improves survival in a combat relevant trauma model in swine. Am J Surg. 2020;219:860-4. doi: 10.1016/j.amjsurg.2020.02.058.

212. Шацький ВВ. Особливості проксимального і дистального транспорту натрію за умов гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки, та їх корекція в експерименті. Медична та клінічна хімія. 2019;21(4):127-33. doi: 10.11603/mcch.2410-681X.2019.v.i4.10849

213. Шацький ВВ, Стахів ОВ, Максимів РВ, Стрельбицька ІВ. Динаміка функціонального стану нирок за умов ішемії-реперфузії кінцівки, гострої крововтрати та їх корекції. В: Матеріали всеукр. наук.-практ. конф. Екстрена медична допомога в надзвичайних умовах; 2019 лют. 20-24; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2019. с. 40-41.

214. Ogle CM, Rubin DC, Siegler IC. Cumulative exposure to traumatic events in older adults. Aging and Mental Health. 2014;18:316-25. doi: 10.1080/13607863.2013.832730

215. White NJ, Ward KR, Pati S, Strandenes G, Cap AP. Hemorrhagic blood failure: oxygen debt, coagulopathy, and endothelial damage. *J Trauma Acute Care Surg.* 2017;82(65 Suppl 1):S41-S49. doi: 10.1097/TA.0000000000001436

216. Kuo K, Palmer L. Pathophysiology of hemorrhagic shock. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care.* 2022;32(1):22-31. doi: 10.1111/vec.13126

217. Цимбалюк ГЮ. Динаміка змін в антиоксидантно-прооксидантній системі в тканинах нирок при поєднаній травмі органів черевної порожнини на фоні гіповолемічного шоку та синдромі ішемії-реперфузії. Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука. 2018;3(38):63-9. doi: 10.11603/2414-4533.2018.3.8898

218. Цимбалюк ГЮ. Особливості транспорту іонів натрію в умовах ішемії-реперфузії нижніх кінцівок, травмами органів черевної порожнини та гіповолемічного шоку. Актуальні проблеми транспортної медицини. 2018;4(54):158-67. doi: 10.5281/zenodo.2525794

ДОДАТОК А.1

ЗАТВЕРДЖУЮ
 Професор з науково-педагогічної
 роботи Тернопільського національного
 медичного університету
 імені І.Я. Горбачевського
 МОЗ України
 проф. А. Г. Шульгай
 керівник закладу, в якому проведено впровадження

« 02 » 02 _____ 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Вплив гострої крововтрати різної тяжкості на проксимальний і дистальний транспорт натрію та ефективність корекції виявлених порушень розчином Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-оксипіридину сукцинатом.

2. Заклад, що розробив, його поштова адреса, ПІБ авторів: Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1, 46001, Україна.

Розроблювачі: Денисюк Юрій Андрійович, Гудима Арсен Арсенович.

3. Джерела інформації: Денисюк Ю. А., Гудима А. А. Особливості порушень проксимального і дистального транспорту натрію за умов гострої крововтрати та ефективність їх корекції розчином Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-оксипіридину сукцинатом. *«Перспективи та інновації науки» (Серія «Педагогіка», Серія «Психологія», Серія «Медицина»)*. 2024. Вип. № 1 (35). С. 894—908. DOI 10.52058/2786-4952-2024-1 (35)-894-908

4. Впроваджено: кафедра патологічної фізіології ТНМУ
назва кафедри і навчального закладу

5. Термін впровадження: 2023-2024 н.р.

6. Загальна кількість спостережень _____

7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації: У матеріали лекції та практичного заняття з курсу патофізіології на тему «Патофізіологія нирок».

Показники ефективності: Гостра крововтрата в ранній постгеморагічний період (1-7 доби) супроводжується істотним зниженням проксимального і дистального транспорту натрію та зростанням його екскреції з сечею, який залежить від об'єму крововтрати і є суттєво більшим після втрати крові в кількості 2 % від маси тіла порівняно з 1 % крововтратою. Уведення з корегувальною метою розчину Рінгера лактату за умов гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси тіла супроводжується підвищенням проксимального і дистального транспорту іонів натрію та забезпечує зниження екскреції натрію з сечею. У всі терміни експерименту ефективність комбінованої терапії є в вищій, ніж монотерапії розчином Рінгера лактату.

8. Зауваження, пропозиції: не вноситься

Відповідальний за впровадження _____

д-р мед. наук, професор Денефіль О.В.
посид, прізвище, ім'я, по батькові

ДОДАТОК А.2

ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор з науково-педагогічної роботи
Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського
МОЗ України
проф. А. Г. Шульгай

керівник закладу, в якому проведено впровадження

« 02 » 02 2024 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Вплив розчину Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-оксипіридину сукцинатом на проксимальний і дистальний транспорт натрію за умов гострої крововтрати різної тяжкості.

2. Заклад, що розробив, його поштова адреса, ПІБ авторів: Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1, 46001, Україна.

Розроблювачі: Денисюк Юрій Андрійович, Гудима Арсен Арсенович.

3. Джерела інформації: Денисюк Ю. А., Гудима А. А. Особливості порушень проксимального і дистального транспорту натрію за умов гострої крововтрати та ефективність їх корекції розчином Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-оксипіридину сукцинатом. «Перспективи та інновації науки» (Серія «Педагогіка», Серія «Психологія», Серія «Медицина»). 2024. Вип. № 1 (35). С. 894—908. DOI 10.52058/2786-4952-2024-1 (35)-894-908

4. Впроваджено: кафедра фармакології з клінічною фармакологією ТНМУ.
назва кафедри і навчального закладу

5. Термін впровадження: 2023-2024 н.р.

6. Загальна кількість спостережень _____

7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації: У матеріали лекції та практичного заняття з дисципліни «Лікарські засоби, які впливають на ЦНС».

Показники ефективності: Довенне введення розчину Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом в дозі 100 мг/кг в сумарному об'ємі 1:1 через 1 год після гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси тіла супроводжується підвищенням проксимального і дистального транспорту іонів натрію та забезпечує зниження екскреції натрію з сечею. У всі терміни експерименту ефективність комбінованої терапії є в вищій, ніж монотерапії розчином Рінгера лактату.

8. Зауваження, пропозиції: _____
Відповідальний за впровадження _____

д-р мед. наук, професор Олещук О. М.
посада, прізвище, ім'я, по батькові

ДОДАТОК А.3



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Профілактики іонорегулювальної функції нирок за умов геморагічного шоку під впливом розчину Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-оксипіридину сукцинатом.

2. Заклад, що розробив, його поштова адреса, ПІБ авторів: Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1, 46001, Україна.

Розроблювачі: Денисюк Юрій Андрійович, Гудима Арсен Арсенович.

3. Джерела інформації: Денисюк Ю. А., Гудима А. А. Особливості порушень проксимального і дистального транспорту натрію за умов гострої крововтрати та ефективність їх корекції розчином Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-оксипіридину сукцинатом. «Перспективи та інновації науки» (Серія «Педагогіка», Серія «Психологія», Серія «Медицина»). 2024. Вип. № 1 (35). С. 894—908. DOI 10.52058/2786-4952-2024-1 (35)-894-908

4. Впроваджено: кафедра медицини катастроф та військової медицини ТНМУ.
назва кафедри і вивального закладу

5. Термін впровадження: 2023-2024 н.р.

6. Загальна кількість спостережень _____

7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації: У матеріали лекції та практичного заняття з дисципліни «Організація медичного забезпечення населення і військ».

Показники ефективності: Довенне введення розчину Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом в дозі 100 мг/кг в сумарному об'ємі 1:1 через 1 год після гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси тіла супроводжується підвищенням проксимального і дистального транспорту іонів натрію та забезпечує зниження екскреції натрію з сечею. У всі терміни експерименту ефективність комбінованої терапії є в вищій, ніж монотерапії розчином Рінгера лактату.

8. Зауваження, пропозиції: _____
Відповідальний за впровадження _____

канд. мед. наук, доцент Шацький В. В.
посада, прізвище, ім'я, по батькові

ДОДАТОК А.4

ЗАТВЕРДЖУЮ
 Проректор з наукової роботи
 Тернопільського національного
 медичного університету
 імені І.Я. Горбачевського
 МОЗ України
 проф. І. М. Кліщ

звернувши увагу, в якому проведено впровадження
 «...» «...» 2024 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Дослідження впливу різних засобів інфузійної терапії на особливості проксимального і дистального транспорту натрію за умов гострої крововтрати в кількості 1 і 2 % від маси тіла щура.

2. Заклад, що розробив, його поштова адреса, ПІБ авторів: Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1, 46001, Україна.

Розроблювачі: Денисюк Юрій Андрійович, Гудима Арсен Арсенович.

3. Джерела інформації: Денисюк Ю. А., Гудима А. А. Особливості порушень проксимального і дистального транспорту натрію за умов гострої крововтрати та ефективність їх корекції розчином Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-оксипіридину сукцинатом. «Перспективи та інновації науки» (Серія «Педагогіка», Серія «Психологія», Серія «Медицина»). 2024. Вип. № 1 (35). С. 894—908. DOI 10.52058/2786-4952-2024-1 (35)-894-908

4. Впроваджено: Центральна науково-дослідна лабораторія ТНМУ.

назва кафедри і навчального закладу

5. Термін впровадження: 2023-2024 рр.

6. Загальна кількість спостережень _____

7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації: У наукову роботу при дослідженні методик інфузійної терапії за умов гострої крововтрати та оцінки функціонального стану нирок методом стимульованого діурезу.

Показники ефективності: З умов гострої крововтрати в обсязі 2 % від маси тіла одноразове внутрішньовенне введення розчину Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом в дозі 100 мг·кг⁻¹ у співвідношенні 1:1 до об'єму крововтрати зменшує порушення проксимального і дистального транспорту натрію, починаючи з 3 доби експерименту, порівняно з аналогічною групою щурів, в якій проводили монотерапію розчином Рінгера лактату в еквівалентній дозі.

8. Зауваження, пропозиції: _____

Відповідальний за впровадження _____

канд. мед. наук, доцент Лісничук Н. Є.

посада, прізвище, ім'я, по батькові

ДОДАТОК А.5

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

В. о. першого проректора
Івано-Франківського національного
медичного університету
доктор біологічних наук,
професор Микола МОЙСЕЄНКО



2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Вплив гострої крововтрати різної тяжкості на проксимальний і дистальний транспорт натрію та ефективність корекції виявлених порушень розчином Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-оксипіридину сукцинатом.

2. Заклад, що розробив, його поштова адреса, ПІБ авторів: Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1, 46001, Україна.

Розроблювачі: Денисюк Юрій Андрійович, Гудима Арсен Арсенович.

3. Джерела інформації: Денисюк Ю. А., Гудима А. А. Особливості порушень проксимального і дистального транспорту натрію за умов гострої крововтрати та ефективність їх корекції розчином Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-оксипіридину сукцинатом. «Перспективи та інновації науки» (Серія «Педагогіка», Серія «Психологія», Серія «Медицина»). 2024. Вип. № 1 (35). С. 894—908. DOI 10.52058/2786-4952-2024-1 (35)-894-908

4. Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра патологічної фізіології Івано-Франківського національного медичного університету

5. Термін впровадження: 2023-2024 навч.рік

6. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації: У матеріали лекції та практичного заняття з курсу патологічної фізіології на тему «Патофізіологія нирок».

Показники ефективності: Гостра крововтрата в ранній постгеморагічний період (1-7 доби) супроводжується істотним зниженням проксимального і дистального транспорту натрію та зростанням його екскреції з сечею, який залежить від об'єму крововтрати і є суттєво більшим після втрати крові в кількості 2 % від маси тіла порівняно з 1 % крововтратою. Уведення з корегувальною метою розчину Рінгера лактату за умов гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси тіла супроводжується підвищенням проксимального і дистального транспорту іонів натрію та забезпечує зниження екскреції натрію з сечею. У всі терміни експерименту ефективність комбінованої терапії є в вищій, ніж монотерапії розчином Рінгера лактату.

7. Зауваження, пропозиції: немає.

Відповідальний за впровадження

Завідувач кафедри патофізіології
Івано-Франківського
національного медичного університету
заслужений діяч науки і техніки України,
д.мед.н., професор

Любомир ЗАЯЦЬ

ДОДАТОК А.6

ЗАТВЕРДЖУЮ
 директор ДЗ «Український науково-практичний
 центр екстреної медичної допомоги та
 медицини катастроф МОЗ України
 д-р мед наук. В. О. Крилюк
 керівник закладу, за якому проведено впровадження
 «ЕБ» 08.07.2024

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Вплив гострої крововтрати різної тяжкості на проксимальний і дистальний транспорт натрію та ефективність корекції виявлених порушень розчином Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-оксипіридину сукцинатом.

2. Заклад, що розробив, його поштова адреса, ПІБ авторів: Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1, 46001, Україна.

Розроблювачі: Денисюк Юрій Андрійович, Гудима Арсен Арсенович.

3. Джерела інформації: Денисюк Ю. А., Гудима А. А. Особливості порушень проксимального і дистального транспорту натрію за умов гострої крововтрати та ефективність їх корекції розчином Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-оксипіридину сукцинатом. «Перспективи та інновації науки» (Серія «Педагогіка», Серія «Психологія», Серія «Медицина»). 2024. Вип. № 1 (35). С. 894—908. DOI 10.52058/2786-4952-2024-1 (35)-894-908

4. Впроваджено: навчально тренувальне відділення УПНЦ ЕМД і МК
 назва кафедри і навчального закладу

5. Термін впровадження: 2023-2024 н.р.

6. Загальна кількість спостережень _____

7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації: У матеріали підготовки бригад медицини катастроф з розділу «Інтенсивна терапія геморагічного шоку на догоспітальному етапі».

Показники ефективності: Гостра крововтрата в ранній постгеморагічний період (1-7 доби) супроводжується істотним зниженням проксимального і дистального транспорту натрію та зростанням його екскреції з сечею, який залежить від об'єму крововтрати і є суттєво більшим після втрати крові в кількості 2 % від маси тіла порівняно з 1 % крововтратою. Уведення з корегувальною метою розчину Рінгера лактату за умов гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси тіла супроводжується підвищенням проксимального і дистального транспорту іонів натрію та забезпечує зниження екскреції натрію з сечею. У всі терміни експерименту ефективність комбінованої терапії є в вищій, ніж монотерапії розчином Рінгера лактату.

8. Зауваження, пропозиції: _____

Відповідальний за впровадження _____

медичний директор Максименко Максим Анатолійович

посада, прізвище, ім'я, по батькові

ДОДАТОК Б

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Денисюк ЮА, Гудима АА. Динаміка антиоксидантно-прооксидантного балансу нирки при гострій крововтраті різного ступеня та його корекція. Буковинський медичний вісник. 2023;27(3):87-92. DOI: 10.24061/2413-0737.27.3.107.2023.15

2. Денисюк ЮА, Гудима АА. Вплив гострої експериментальної крововтрати на діурез та фільтраційну здатність нирок за умов гострої крововтрати та ефективність корекції розчином Рінгера лактату в комбінації 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2023;23(3):110-114. DOI: 10.31718/2077-1096.23.3.110

3. Денисюк ЮА, Гудима АА. Особливості порушень проксимального і дистального транспорту натрію за умов гострої крововтрати та ефективність їх корекції розчином рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3- оксипіридину сукцинатом. Перспективи та інновації науки. 2024;1(35):894-908. DOI: 10.52058/2786-4952-2024-1(35)-894-908

4. Кошак ДО, Черватюк АМ, Денисюк ЮА, Трач НІ. Особливості антиоксидантно-прооксидантного балансу внутрішніх органів за умов гострої крововтрати. В: Матеріали XII Всеукраїнської науково-практичної конференції, присвяченої ювілейним датам засновників кафедри патофізіології ТДМІ 110-річчю проф. Бергера Е.Н. і 90-річчю проф. Маркової О.О., Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм; 2020 жовт. 29-30; Тернопіль. Тернопіль; 2020. с. 60-61.

5. Кошак ДО, Денисюк ЮА, Черватюк АМ, Трач НІ. Активність процесів ліпідної пероксидації у внутрішніх органах в динаміці моделювання гострої крововтрати в об'ємі 1 % від маси тіла. В: Матеріали LXIV підсумкової науково-практичної конференції Здобутки клінічної та експериментальної медицини; 2021 черв. 11; Тернопіль. Тернопіль; 2021. с. 155-156.

6. Денисюк Ю, Кошак Д, Трач Н, Черватюк А. Динаміка антиоксидантно-прооксидантного балансу у внутрішніх органах за умов моделювання гострої крововтрати різної тяжкості. В: Матеріали XXV міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених, 2021 квіт. 12-14; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2021. с. 278-279.

7. Денисюк Ю, Кошак Д, Трач Н, Черватюк А. Динаміка показників глутатінової антипероксидазної системи у внутрішніх органах за умов моделювання гострої крововтрати різної тяжкості. В: Матеріали XXVI міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених; 2022 квіт. 13-15; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2022. с. 158-159.

8. Денисюк ЮА, Кошак ДО, Трач НІ, Черватюк АМ. Динаміка показників цитолізу та ендогенної інтоксикації за умов моделювання гострої крововтрати різної тяжкості. В: Матеріали підсумкової LXV науково-практичної конференції Здобутки клінічної та експериментальної медицини; 2022 черв. 9; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2022. с. 92-93.

9. Денисюк ЮА, Кошак ДО, Трач НІ, Черватюк АМ. Динаміка ензимної ланки антиоксидантного захисту внутрішніх органів після моделювання гострої крововтрати в об'ємі 1 % від маси тіла. В: Матеріали пленуму Українського наукового товариства патофізіологів Особливості науково-педагогічного процесу в період пандемії COVID-19; 2020 верес. 15-17; Тернопіль. Тернопіль; 2022. с. 31-32.

10. Денисюк ЮА, Гудима АА, Угляр ЮВ. Роль процесів ліпідної пероксидації та антиоксидантного захисту у проявах дисфункції нирок за умов гострої крововтрати різної тяжкості. В: Бюлетень матеріалів наукової конференції ХХІІ-і читання В. В. Підвисоцького; 2023 трав. 18-19; Одеса. Одеса: УкрНДІ медицини транспорту; 2023. с. 66-69.

11. Денисюк Ю. Вплив гострої крововтрати різної тяжкості на динаміку функціональних порушень і структурних змін у нирці та їх корекція. В: Матеріали ХХVІІ міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених «Майбутнє за наукою»; 2023 квіт. 10-12; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2023. с. 204-205.

ДОДАТОК В

Відомості про апробацію матеріалів дисертації:

- XII Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм», присвячена ювілейним датам засновників кафедри патофізіології ТДМІ 110-річчю проф. Бергера Е.Н. і 90-річчю проф. Маркової О.О. (м. Тернопіль, 29-30 жовтня 2020 р.) – *усна доповідь і публікація;*

- LXIV підсумкова науково-практична конференція «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль, 11 червня 2021 р.) – *стендова доповідь і публікація;*

- XXV Міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених (м. Тернопіль, 12-14 квітня 2021 р.) – *усна доповідь і публікація;*

- XXVI Міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених (м. Тернопіль, 13-15 квітня 2022 р.) – *усна доповідь і публікація;*

- підсумкова LXV науково-практична конференція «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль, 9 червня 2022 р.) – *стендова доповідь і публікація;*

- пленум Українського наукового товариства патофізіологів «Ообливості науково-педагогічного процесу в період пандемії COVID-19» (м. Тернопіль, 15-17 вересня 2020 р.) – *усна доповідь і публікація;*

- XXII читання ім. В. В. Підвисоцького (м. Одеса, 18-19 травня 2023 р.) – *публікація;*

- XXVII Міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених «Майбутнє за наукою» (м. Тернопіль, 10-12 квітня 2023 р.) – *усна доповідь і публікація.*