

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ  
УНІВЕРСИТЕТ**

На правах рукопису

**ПОПОВИЧ ГАННА БОРИСІВНА**

УДК 616.61+616.36]:612.273.2

**ФУНКЦІОНАЛЬНО-МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ НИРОК ТА  
ПЕЧІНКИ ЗА УМОВ ГОСТРОЇ ГЕМІЧНОЇ ГІПОКСІЇ**

14.03.04 – патологічна фізіологія

**ДИСЕРТАЦІЯ**  
на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

Науковий керівник:  
доктор медичних наук, професор  
Роговий Юрій Євгенович

Чернівці – 2010

## ЗМІСТ

ВСТУП .....	3–9
РОЗДІЛ 1. РОЛЬ ГІПОКСІЇ В УШКОДЖЕННІ НИРОК І ПЕЧІНКИ ЗА УМОВ ПІДВИЩЕНОГО УТВОРЕННЯ МЕТГЕМОГЛОБІНУ (огляд літератури) .....	10–34
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ .....	35–44
РОЗДІЛ 3. ХАРАКТЕРИСТИКА ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ НИРОК, КЛУБОЧКОВО-КАНАЛЬЦЕВОГО ТА КАНАЛЬЦЕВО- КАНАЛЬЦЕВОГО БАЛАНСУ ПРИ ГЕМІЧНІЙ ГІПОКСІЇ .....	45–71
РОЗДІЛ 4. БІОХІМІЧНА І МОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА КІРКОВОЇ, МОЗКОВОЇ РЕЧОВИНИ, СОСОЧКА НИРОК ТА ПЕЧІНКИ ЗА УМОВ ПІДВИЩЕНОГО УТВОРЕННЯ МЕТГЕМОГЛОБІНУ .....	72–98
РОЗДІЛ 5. РОЛЬ ФАКТОРА НЕКРОЗУ ПУХЛИН-АЛЬФА В ПАТОГЕНЕЗІ УШКОДЖЕННЯ ТРЕТЬОЇ ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ ДІЛЯНКИ ПЕЧІНКОВОЇ ЧАСТОЧКИ ТА ПРОКСИМАЛЬНОГО КАНАЛЬЦЯ ЗА ГОСТРОЇ ГЕМІЧНОЇ ГІПОКСІЇ .....	99–113
РОЗДІЛ 6. ВПЛИВ ПРЕПАРАТУ GA-40 ТА ІОНОЛУ НА ФУНКЦІЮ НИРОК ТА ПЕЧІНКИ ЗА УМОВ ГОСТРОЇ ГЕМІЧНОЇ ГІПОКСІЇ .....	114–125
РОЗДІЛ 7. АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТА- ТІВ .....	126–150
ВИСНОВКИ .....	151–153
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ .....	154–185
ДОДАТКИ .....	186–205

## ВСТУП

**Актуальність теми.** На сьогоднішній день гіпоксія – один із найпоширеніших патологічних чинників, що спричиняє широкий спектр функціонально-метаболических порушень. Різні форми гіпоксії є основною причиною розвитку захворювань головного мозку, нирок, печінки та інших органів і тканин [30, 152, 204].

Інтерес до гіпоксії та необхідність чіткої характеристики її проявів з'явилися давно. Однак, незважаючи на наявні досягнення, розуміння механізмів розвитку гіпоксії продовжують залишатися недостатньо глибокими. Дотепер остаточно не вирішені проблеми адаптації організму до нестачі кисню, а також запобігання гіпоксичного стану тканин та органів [3, 218].

На сьогодні в Україні існує високий ризик розвитку гемічної гіпоксії внаслідок масових або спорадичних отруєнь метгемоглобіноутворювальними токсикантами, до яких належать нітросполуки, аміноз'єднання, окисники, окисно-відновні барвники, лікарські препарати [33, 202]. Серед них значну увагу привертає патогенез інтоксикації нітритами та нітратами. Це пов'язано із інтенсивною хімізацією народного господарства, недостатньою ефективністю методів очищення питної води, високим рівнем забруднення нітратами та нітритами ряду харчових продуктів, особливо ранніх овочів та фруктів [141]. Все це збільшує частоту контакту людини з цими метгемоглобіноутворювачами, а зумовлений ними тип гемічної гіпоксії продовжує залишатися найменш вивченим.

Гемічна гіпоксія спричиняє функціональні та морфологічні зміни в багатьох органах, у тому числі в нирках і печінці, що може призвести в подальшому до розвитку їх поєднаної патології [117, 262]. Ураження нирок виникає в 10-20 % осіб, які страждають на захворювання печінки, водночас

численні форми ураження нирок виникають при патологічних процесах у печінці, що постійно привертає увагу дослідників [153, 234]. Дані про стан, механізми порушення та компенсації ниркових і печінкових функцій за умов гострої гемічної гіпоксії, зумовленої інтоксикацією нітритами і нітратами, потребують подальшого дослідження з розробкою нових шляхів експериментальної патогенетичної корекції цих порушень [197].

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

Дисертаційна робота виконувалася в рамках науково-дослідної роботи кафедри патологічної фізіології Буковинського державного медичного університету і є фрагментом комплексної теми «Дослідження порушень водно-електролітного обміну, закономірностей центральних стресіндукованих та ішемічних дисфункцій, паренхіматозно-стромального дисбалансу при ушкодженні внутрішніх органів за умов впливу екологічно несприятливих чинників з розробкою шляхів корекції виявлених патологічних змін» (номер державної реєстрації 0104U009029). Дисертант є співвиконавцем зазначеної теми.

Тема дисертації затверджена проблемною комісією МОЗ України та АМН України «Патологічна фізіологія та імунологія» (протокол № 52 від 13 квітня 2006 року).

**Мета дослідження:** з'ясувати ранні механізми розвитку функціонально-морфологічних змін нирок та печінки при гострій гемічній гіпоксії середнього ступеня тяжкості та провести експериментальну патогенетичну корекцію цих порушень.

Для досягнення поставленої мети необхідно вирішити наступні **завдання:**

1. Вивчити показники функціонального стану нирок, клубочково-канальцевий та канальцево-канальцевий баланс при гострій гемічній гіпоксії.

2. Дослідити роль показників пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантної системи у патогенезі розвитку функціональних та морфологічних змін нирок і печінки за умов гострої гемічної гіпоксії.

3. Вивчити значення необмеженого протеолізу, тканинного фібринолізу та енергообміну в механізмах розвитку патології нирок і печінки за умов нітритної інтоксикації.

4. Вивчити морфологічні та гістоензимохімічні показники стану нирок і печінки при гострій гемічній гіпоксії.

5. Оцінити роль фактора некрозу пухлин-альфа у патогенезі ураження нирок і печінки за умов гострої гемічної гіпоксії.

6. Патогенетично обґрунтувати застосування препарату GA-40 та іонолу в корекції порушень функцій нирок і печінки за умов гострої гемічної гіпоксії.

*Об'єкт дослідження:* ранні механізми ушкодження нирок і печінки за умов гострої гемічної гіпоксії.

*Предмет дослідження:* функціонально-морфологічні зміни нирок і печінки за умов гострої інтоксикації нітритом натрію середнього ступеня тяжкості та застосування препарату GA-40 та іонолу.

*Методи дослідження:* експериментальні: моделювання гіпоксичного ураження нирок та печінки; фізіологічні: функціональні методи дослідження нирок (визначення діурезу, екскреції креатиніну, іонів натрію, калію, білка, іонів водню, кислот, що титруються, аміаку, рН сечі, клубочкової фільтрації, проксимальної, дистальної реабсорбції іонів натрію, відносної реабсорбції води, вмісту білка за О. Лоурі, гістоензимохімічне визначення активності сукцинатдегідрогенази, лужної фосфатази), функціональні методи дослідження печінки (гістоензимохімічне визначення активності сукцинатдегідрогенази та лужної фосфатази); біохімічні: визначення малонового діальдегіду, дієнових кон'югатів, активності каталази, глутатіонпероксидази, лізису азоальбуміну, азоказеїну, азоколагену, сумарної, ферментативної, неферментативної

фібринолітичної активності; гістологічні: забарвлення зрізів нирок і печінки гематоксиліном та еозином, за методом Слінченка Н. З., постановка PAS-реакції; імуноферментний: визначення вмісту фактора некрозу пухлин-альфа в плазмі крові; статистичні: визначення середньої арифметичної, стандартної похибки, показника достовірності, кореляційний, регресійний, багатофакторний регресійний аналіз, мета-аналіз.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Уперше встановлено, що функція нирок за умов гострої гемічної гіпоксії характеризується зниженням діурезу, зростанням екскреції білка з сечею, гальмуванням абсолютної, проксимальної та дистальної реабсорбції іонів натрію, зростанням концентрації іонів калію в сечі. Вперше за цих умов виявлено обернені кореляційні залежності концентрації іонів калію в сечі з діурезом, дистальною реабсорбцією іонів натрію, співвідношення екскреції іонів калію до екскреції креатиніну з проксимальною реабсорбцією іонів натрію та пряма кореляційна залежність екскреції іонів калію з екскрецією іонів натрію. Вперше показано, що дисфункція дистального відділу нефрона за умов розвитку гострої гемічної гіпоксії характеризується втратою позитивних кореляційних залежностей із клубочковою фільтрацією, абсолютною та проксимальною реабсорбцією іонів натрію, встановленням нового позитивного кореляційного зв'язку між дистальною реабсорбцією іонів натрію та діурезом. Уперше за гострої гемічної гіпоксії виявлено пряму кореляційну залежність між концентрацією іонів калію та концентрацією білка в сечі.

Уперше на сучасному рівні з'ясовано зміни стану прооксидантних і антиоксидантних систем в кірковій, мозковій речовині та сосочку нирок, печінці в динаміці формування експериментальної гострої гемічної гіпоксії середнього ступеня тяжкості та доведена їх участь в механізмах розвитку функціонально-морфологічних змін вказаних органів. Найбільші зміни прооксидантно-антиоксидантної рівноваги проявляються посиленням

процесів вільнорадикального окиснення в мозковій речовині нирок і печінці на фоні виснаження систем антиоксидантного захисту в кірковій речовині нирок та печінці.

Уперше встановлено, що фібринолітична активність нирок змін не зазнає, а протеолітична активність характеризується зростанням лізису азоколагену в кірковій ділянці, лізису азоказеїну в мозковій речовині та лізису азоальбуміну в сосочку, що вказує на роль зазначених ферментів в ушкодженні досліджуваної ділянки. Вперше за гострої гемічної гіпоксії виявлено зростання сумарної та неферментативної фібринолітичної активності і лізису азоколагену в печінці.

За умов гострої гемічної гіпоксії вперше встановлено гальмування активності сукцинатдегідрогенази на рівні третьої функціональної ділянки печінкової часточки, в проксимальних і дистальних відділах нефрона та лужної фосфатази в проксимальному каналці.

Уперше встановлено зростання вмісту фактора некрозу пухлин-альфа в плазмі крові, який при цьому негативно корелює з активністю сукцинатдегідрогенази в третій функціональній ділянці печінкової часточки та активністю цього ферменту в проксимальному відділі нефрона, що обґрунтовує роль даного цитокіну в патогенезі функціональних та морфологічних змін нирок і печінки за гострої гемічної гіпоксії. Уперше за допомогою форест-графіка мета-аналізу порівняльної оцінки функціонально-морфологічних змін у нирках та печінці за визначенням активності ферментів при гострій гемічній гіпоксії середнього ступеня тяжкості виявлено найбільшу чутливість в цих експериментальних умовах активності сукцинатдегідрогенази в третій функціональній ділянці печінкової часточки. Уперше показано, що препарат GA-40 проявляє захисний вплив на збалансованість регуляторних процесів у кірковій речовині нирок та печінці, що проявляється відновленням активності лужної фосфатази в кірковій речовині нирок та сукцинатдегідрогенази в третій функціональній ділянці печінкової

часточки, антиоксидантною дією, гальмуванням активності протеолізу та зниженням вмісту фактора некрозу пухлин-альфа в плазмі крові. Антиоксидант іонол зменшує ступінь гідропічної дистрофії нефроцитів і гепатоцитів за умов розвитку гемічної гіпоксії середнього ступеня тяжкості.

**Практичне значення отриманих результатів.** Результати проведених експериментальних досліджень дозволяють розширити уявлення про ранні механізми функціонально-морфологічних змін нирок і печінки при гемічній гіпоксії та встановити роль іонолу й препарату GA-40 у її корекції.

**Впровадження результатів дослідження.** Результати роботи впроваджені в науковий та навчальний процеси на кафедрах патологічної фізіології Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського, Івано-Франківського національного медичного університету, Луганського державного медичного університету, Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, на кафедрах патологічної фізіології, фармакології, медичної хімії Буковинського державного медичного університету, природничо-наукових дисциплін Полтавського базового медичного коледжу, Кам'янець-Подільського медичного училища, лабораторних дисциплін Запорізького медичного коледжу, на кафедрі біохімії Житомирського інституту медсестринства, у лікувально-профілактичних закладах м. Чернівці: Чернівецькій обласній клінічній лікарні, Чернівецькій обласній дитячій клінічній лікарні № 2, міській клінічній лікарні № 2, обласному шкірно-венерологічному диспансері.

За результатами досліджень отримано один деклараційний патент на корисну модель та п'ять раціоналізаторських пропозицій.

**Особистий внесок дисертанта.** Внесок автора в отримання наукових результатів є основним і полягає у визначенні напрямку, об'єму і методів дослідження; постановці мети і формулюванні завдань; у



самостійному виконанні всіх експериментальних досліджень; у проведенні функціональних, біохімічних, морфологічних, гістоензимохімічних досліджень; у статистичному аналізі та узагальненні результатів; у проведенні кореляційного, регресійного та багатофакторного регресійного аналізу; підготовці наукових робіт до друку, написанні та оформленні дисертації. Формулювання положень, що виносяться на захист, висновків, здійснено сумісно з науковим керівником.

**Апробація результатів дисертації.** Результати досліджень, що включені до дисертації, оприлюднені на регіональній науково-практичній конференції України «Актуальні питання імунології, алергології та ендокринології» (Чернівці, 2006); науково-практичній конференції «Нові діагностичні та лікувальні підходи при системних захворюваннях сполучної тканини» (Донецьк, 2006); VIII Міжнародній конференції «Теоретические и клинические аспекты применения биорезонансной и мультирезонансной терапии» (Москва, 2007); II Всеукраїнській науково-практичній конференції «Сучасні методичні підходи до аналізу стану здоров'я» (Луганськ, 2008); XI Ювілейному міжнародному медичному конгресі студентів і молодих вчених (Тернопіль, 2007); науково-практичній конференції «Вікові аспекти схильності організму до шкідливого впливу ксенобіотиків» (Чернівці, 2008).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 14 наукових праць, серед них 7 (одноосібних – 4) у фахових наукових виданнях, рекомендованих ВАК України, для опублікування матеріалів докторських та кандидатських дисертацій, 6 – у матеріалах конференцій і конгресів, 1 деклараційний патент на корисну модель.

**РОЗДІЛ 1**  
**РОЛЬ ГІПОКСІЇ В УШКОДЖЕННІ НИРОК І ПЕЧІНКИ ТА**  
**МОЖЛИВІ ФУНКЦІОНАЛЬНО-МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ В НИХ**  
**ЗА УМОВ ПІДВИЩЕНОГО УТВОРЕННЯ МЕТГЕМОГЛОБІНУ**  
**(огляд літератури)**

З'ясування впливу гіпоксії на організм людини і тварин є важливою проблемою в біології і медицині, яка набуває особливої актуальності з огляду на те, що гіпоксичний стан супроводжує багато захворювань, а також у зв'язку з необхідністю урахування цього феномену при науково обгрунтованому цілеспрямованому пошуку ефективних антигіпоксантів [7, 201, 211].

Інтерес до гіпоксії і необхідність чіткої характеристики її прояву з'явилися давно, але при усіх наявних досягненнях наука просунулася в розумінні механізмів розвитку гіпоксії недостатньо глибоко і досі не вирішені проблеми адаптації організму до нестачі кисню, а також попередження гіпоксичного стану тканин та органів.

Перша класифікація гіпоксичних станів була опублікована V. Barcroft в 1925 р. Згідно з цією класифікацією виділяли гіпоксію гіпоксичного, анемічного та циркуляторного походження. В наступні роки ця класифікація була лише незначно доповнена і уточнена. В основу сучасної класифікації гіпоксії покладено причини і механізми її розвитку. Розрізняють наступні її види: гіпоксичну, дихальну, гемічну, циркуляторну, тканинну, змішану [2, 215, 226].

Гемічна (кров'яна) гіпоксія виникає у зв'язку з порушеннями в системі крові, зокрема із зменшенням кисневої ємності крові. Гемічна гіпоксія поділяється на анемічну і гіпоксію внаслідок інактивації гемоглобіну.

Анемічна гіпоксія розвивається при значному зменшенні еритроцитів (наприклад, масивна крововтрата) або різкому зменшенні

вмісту гемоглобіну в еритроцитах (аплазія кісткового мозку, дефіцит вітаміну  $B_{12}$  тощо).

Гіпоксія внаслідок інактивації гемоглобіну виникає в патологічних умовах, коли утворюються сполуки гемоглобіну, які не можуть виконувати дихальну функцію. Це відбувається при отруєннях окисом вуглецю (утворюється карбоксигемоглобін  $COHb$ ) або при отруєннях такими метгемоглобіноутворювачами, як бертолетова сіль, нітрати, нітрити, миш'яковистий водень, сульфаніламід тощо [45, 206].

Спорідненість окису вуглецю до гемоглобіну приблизно в 300 разів вища, ніж у кисню, дисоціація карбоксигемоглобіну відбувається значно повільніше, ніж дисоціація оксигемоглобіну. Вже при концентрації  $CO$  в повітрі близько 0,1 % більше половини гемоглобіну крові виявляється зв'язаним з окисом вуглецю. При цьому інактивуються не лише гемоглобін, а й залізовмісні дихальні ферменти.

Карбоксигемоглобін, що утворюється, не може брати участі в переносі кисню – киснева ємність крові значно падає, виникає гостра гіпоксія. У разі отруєння нітратами, аніліном утворюється метгемоглобін, у якому тривалентне залізо не приєднує кисень. Якщо кількість  $MtHb$  перевищує 50 % загальної кількості гемоглобіну, то організм може загинути в результаті гіпоксії центральної нервової системи.  $MtHb$  може бути відновлений за допомогою деяких органічних відновників (глютатіонової, аскорбінової кислоти тощо) [104, 222].

Кров'яний тип гіпоксії виникає також при зміщеннях кривої дисоціації оксигемоглобіну вліво або вправо. Зміщення кривої дисоціації вліво виникає при зниженні температури тіла. При цьому гемоглобін насичується киснем при низькому напруженні його в плазмі крові, однак одночасно затруднюється дисоціація оксигемоглобіну, що погіршує використання тканинами кисню. Зміщення кривої дисоціації оксигемоглобіну вправо частіше всього виникає при зсуві  $pH$  крові в бік ацидозу. При цьому спорідненість гемоглобіну до кисню знижується,

гемоглобін в легенях погано окиснюється, тому виникає недонасичення артеріальної крові киснем навіть при достатньому парціальному тиску його в альвеолах [155, 228].

Наслідком гіпоксії є порушення здатності тканин поглинати кисень з крові або пригнічувати ефективність біологічного окислення в тканинах через різке зниження активності дихальних ферментів і спряженості процесів окиснення і фосфорування [10]. При роз'єднанні процесів окиснення і фосфорування знижується ефективність біологічного окиснення, енергія розсіюється у вигляді вільної теплоти, ресинтез макроергічних сполук знижується.

У виникненні гіпоксії може мати значення активація пероксидного окиснення ліпідів, при якому органічні речовини піддаються неферментативному окисненню молекулярним киснем [35, 214].

В реакції організму на гіпоксію виділяють дві стадії – компенсації і декомпенсації. У стадії компенсації завдяки компенсаторно-приспосувальним реакціям підтримується нормальне постачання тканин киснем. При виснаженні приспосувальних механізмів розвивається стадія декомпенсації.

Компенсаторно-приспосувальні реакції включаються шляхом рефлекторного посилення дихання, кровообігу, а також шляхом посилення транспорту кисню і змін тканинного обміну.

Дихальні компенсаторні механізми: 1) збільшення легеневої вентиляції за рахунок збудження хеморецепторів кровоносних судин через нестачу кисню і накопичення іонів водню; 2) збільшення дихальної поверхні легень за рахунок вентиляції додаткових альвеол за поглибленого і почащеного дихання [210, 251].

Гемодинамічні компенсаторні механізми: 1) підвищення хвилинного об'єму серця внаслідок збільшення ударного об'єму і тахікардії; 2) підвищення тонуусу кровоносних судин, пришвидшення кровотоку з подальшим розширенням судин; 3) перерозподіл крові в бік

переважного постачання її життєво важливим органам і підтримування оптимальної течії крові в легенях, серці, головному мозку за рахунок зменшення кровопостачання шкіри, селезінки, м'язів, кишок, які за цих обставин є депо крові [25, 151].

Гематогенні компенсаторні механізми: 1) еритроцитоз – збільшення вмісту еритроцитів в периферичній крові за рахунок мобілізації з депо (відносний еритроцитоз) або посилення гемопоезу (абсолютний еритроцитоз); 2) здатність гемоглобіну зв'язувати майже нормальну кількість кисню при значному зменшенні його напруження в крові; 3) посилення дисоціації оксигемоглобіну на кисень і гемоглобін [53, 79].

Тканинні компенсаторні механізми: 1) посилення здатності тканинних ферментів утилізувати кисень з крові, підтримувати досить високий рівень окисних процесів і здійснювати нормальний синтез АТФ всупереч гіпоксії; 2) більш ефективне використання енергії окисних процесів за рахунок посилення спряженості процесів окиснення і фосфорування; 3) посилення процесів безкисневого звільнення енергії за допомогою гліколізу [221, 256].

Якщо компенсаторно-приспосувальні механізми не перекривають гіпоксії, розвивається киснева недостатність. Нестача кисню призводить до енергетичного голодування тканин, що лежить в основі всіх порушень при гіпоксії [6, 203]. Для клітин характерним є зменшення вмісту аденілових нуклеотидів – АТФ і збільшення концентрації продуктів їх розпаду – АДФ, АМФ і неорганічного фосфату. Як результат, посилюється активність гліколізу, що в свою чергу призводить до зменшення вмісту глікогену і збільшення пірувату, лактату. Надлишок кислот сприяє розвитку метаболічного (негазового) ацидозу. В міру його наростання сповільнюється інтенсивність обміну фосфопротеїнів і фосфоліпідів, знижується вміст в сироватці основних амінокислот, збільшується вміст в тканинах аміаку, виникає негативний азотистий баланс. Порушується

ліпідний обмін, накопичуються його метаболічні продукти – кетонові тіла (ацетон, ацетооцтова і гідроксималяна кислоти), рівень яких в сечі і крові зростає. Накопичуються продукти пероксидного окиснення ліпідів, що призводить до пошкодження клітинних мембран та їх органоїдів [136, 213].

Порушується обмін електролітів і перш за все процес активного перенесення і розподілу іонів на біологічних мембранах. Збільшується кількість позаклітинного калію і внутрішньоклітинного кальцію [158]. Порушуються процеси синтезу медіаторів нервової системи. Паралельно з біохімічними виникають й значні структурні порушення клітин. Інтенсивність обміну речовин, потужність гліколітичної системи та запаси аденілових нуклеотидів у тканинах визначають їх неоднакову чутливість до нестачі кисню [212, 236].

Стійкість до гіпоксії є генетично детермінованою і залежить як від стану нервових регуляторних процесів, так і від особливостей метаболізму в тканинах.

Зокрема, встановлено, що більшість людей і тварин, яким притаманна висока стійкість до гіпоксії, характеризуються сильними нервовими процесами, в той час як всі живі істоти з низькою стійкістю до нестачі кисню виявляють ознаки слабого типу вищої нервової діяльності. Однією з особливостей катаболізму, яка визначає стійкість щурів до нестачі кисню, є висока “рухливість” азотного обміну. Основну роль при цьому відіграє глютамінова кислота, яка дезамінується НАД–залежною глютаматдегідрогеназою в  $\alpha$ -кетоглутонат, який, в свою чергу, поповнює другу, менш чутливу до нестачі кисню, дикарбонову частину циклу Кребса [207, 275].

Гіпоксія буває гострою і хронічною. Гостра розвивається протягом хвилин або навіть секунд. Вона може виникнути при отруєнні окисом вуглецю, бойовими отруйними речовинами, припиненні надходження повітря в кесони тощо. Хронічна гіпоксія є результатом тривалих хронічних захворювань системи крові, кровообігу, дихання [224, 258].

Гіпоксія характеризується відсутністю вираженої нозології і наявністю поліорганичних, мультифункціональних і неспецифічних порушень, що формуються на системному рівні, вираженість яких залежить від тривалості і тяжкості дії [63, 208].

В останні роки увагу привертає патогенез інтоксикації нітритами та нітратами. Ведучим патогенетичним ланцюгом гострої інтоксикації нітритами є гемічна гіпоксія, обумовлена зниженням кисневої ємкості внаслідок перетворення оксигемоглобіну в метгемоглобін [68]. Клінічна картина інтоксикації формується в першу чергу на основі порушення функції органів і тканин з високим рівнем аеробного енергообміну. До органів з найбільш інтенсивним окисним метаболізмом відносяться нирки, але функціональний стан цього органа при нітритній гострій інтоксикації практично не вивчено. Це вимагає розробки відповідних способів профілактики та лікування гострих отруєнь гемічними отрутами, які б відповідали вимогам медицини катастроф [250, 265].

Метгемоглобінемію можуть викликати фенацетин, сульфаніламід, нітрити, примахін та сульфоні. Метгемоглобінемія виникає в результаті окислення двовалентного заліза, яке входить до складу молекули гемоглобіну, до трьохвалентного, що позбавляє його здатності переносити кисень.

Хоча утворення метгемоглобіну є фізіологічним процесом, але в результаті дії багатьох токсичних речовин, в тому числі медикаментів, цей процес може суттєво прискорюватися. До цих ліків відносяться ацетанлід, метиленблау, анілін, бензокаїн, хінолеїн, хлорат калію, хлорат натрію, хлорбензол, хлорохін, диметилтолуїдин, динітробензоли, фенацетин, фенілгідрозин, залізоціаністий калій, флюросцеїн, гідрозин, миш'яковистий водень, лінгокаїн, нітрати (вісмуту, амонію та ін.), нітрити (калій, натрій та ін.), нітрогліцерин, нівахін, ортотолуїдин, примахін, резорцінол, сульфонаміди, толуїдин, ксилокаїн [16, 252]. Отже, гостре отруєння названими гемічними отрутами викликає підвищення проникності судин.

В основі патогенної дії нітритів на організм є утворення метгемоглобіну в крові – речовини, яка не здатна переносити кисень до клітин і тканин.

Вплив нітратів і нітритів не обмежується метгемоглобіноутворенням, але й характеризується пригніченням дихального ланцюга та роз'єднанням процесів окиснення і фосфорування, що зменшує утворення АТФ і зумовлює енергетичний дефіцит [91, 269].

Вважається, що нітрати блокують процес окиснення і відновлення НАД<sup>+</sup>. Нітрати і нітрити впливають на функцію відтворення, доведена їх тератогенна і ембріотоксична дія, вплив на центральну нервову систему [11, 273].

Високі концентрації оксиду азоту, що утворюються в організмі за його гіперпродукції або надходять із екзогенних джерел, впливають на організм різними шляхами: 1) як вільнорадикальна молекула NO зумовлює у тканинах стан оксидативного стресу й індукує посилення утворення активних форм кисню та пероксинітриту; 2) внаслідок утворення нітросполук, а також S- та N-нітрозосполук із багатьма метаболітами та білками, що порушує функцію останніх; 3) інактивуючи ключові і необхідні для підтримання функціональної активності і життєздатності клітин ферменти, які містять Fe-S групи (електротранспортний ланцюг мітохондрій, рибонуклеотидредуктазу і рибонуклеотидазу та ін.); 4) взаємодіючи з гемвмісними білками (гемоглобіном, цитохромом P-450, гуанілатциклазою та ін.), оксид азоту спричинює гіпоксію, порушує біотрансформацію ксенобіотиків, зумовлює судинні розлади і індукує апоптоз різних типів клітин [43, 108, 205].

За даними літератури, нітрати і нітрити ендogenousного походження є безпосередніми продуктами метаболізму оксиду азоту і можуть повторно включатися в цей цикл, виконуючи тим самим функцію депо і транспорту NO [243]. При цьому нирки відіграють важливу роль у виведенні із організму нітритів і нітратів ендogenousного та екзогенного походження [31,



84, 260]. Переважна більшість профільтрованих в нирковому клубочку ендогенних нітратів і нітритів зазнає зворотного всмоктування в проксимальному сегменті нефрона. Таким чином, роль нирок в регуляції виділення неорганічних окисів азоту, згідно даних літератури, є важливим фізіологічним механізмом регуляції їх концентрації в позаклітинній рідині організму [34, 185].

Ниркова екскреція нітратів об'єктивно відображає стан системного синтезу і швидкості метаболізму молекули оксиду азоту, оскільки, з однієї сторони, нирки є основним органом, який відповідає за екскрецію ендогенних і екзогенних нітратів, а з іншої сторони, між величинами каналцевого завантаження і реабсорбції аніона існує лінійна залежність [126, 175].

У зв'язку з погіршенням екології та екстремальними ситуаціями особливого значення набуває вміст кисню в довкіллі, що також може бути причиною гіпоксії.

При захворюваннях нирок та печінки про патогенетичне значення пероксидного окиснення ліпідів і антиоксидантної системи свідчать наступні дані: наростання в плазмі крові концентрації малонового діальдегіду, дієнових кон'югатів, пероксидного гемолізу еритроцитів з підвищенням активності каталази і супероксиддисмутази, при зниженні активності глутатіонпероксидази [41, 60, 192].

В нирках сприяти активації процесів пероксидного окиснення ліпідів можуть ішемія і накопичення в інтерстиції активованих нейтрофілів та макрофагів, які продукують супероксиданіон радикал, а це в свою чергу викликає розвиток набряку інтерстицію і поглиблює пошкодження в системі каналець-інтерстицій-капіляр. Цитокіни інтерлейкін-1, фактор некрозу пухлин- $\alpha$ , тромбоцитарні активні субстанції підсилюють пошкоджуючу дію нейтрофілів [77, 182].

Від пошкодження продуктами пероксидного окиснення ліпідів проксимальні каналці захищає глутатіон, який у проксимальних

каналцях є основним джерелом синтезу глутатіонпероксидази [113, 187], яка в свою чергу є основним нирковим селенопротеїном. Максимальна активність глутатіонпероксидази виявляється в кірковій речовині нирок.

Пероксидне окиснення ліпідів активується також при зниженні здатності гемоглобіну зв'язувати  $O_2$ .

Первинними медіаторами при ішемічних, токсичних, імунологічних пошкодженнях ниркової тканини є вільні радикали кисню, які прямо проявляють токсичну дію на клітини, а також активують різні медіатори запалення. Супероксиданіон радикал, пероксид водню, гідроксильний радикал утворюються в нирках і в нормі, та за умов ішемії їх продукція різко збільшується [89, 179].

Додатковим джерелом вільних радикалів в нирці є поліморфноядерні лейкоцити, які при ішемії накопичуються в висхідних *vasa recta* зовнішньої і внутрішньої ділянки мозкової речовини [145, 178]. Як при біосинтезі адреналіну (при переході тираміну в октопамін), так і при окисненні адреналіну в адренохром утворюються вільні радикали кисню. Активні форми кисню утворюються при метаболізмі арахідонової кислоти за циклооксигеназним шляхом в процесі перетворення простагландину  $G_2$  в простагландин  $H_2$  (пероксидазна функція простагландин Н-синтетази) та за ліпооксигеназним шляхом в процесі перетворення НРЕТЕ в НЕТЕ (пероксидазна функція глутатіонпероксидази). Значна роль в детоксикації пероксиду водню належить каталазі і глутатіонпероксидазі [136, 176].

Згідно із сучасними науковими розробками, важливу роль у механізмах патологічних процесів, незалежно від етіології, відіграють порушення функціонування ферментів антиоксидантного захисту організму, інтенсифікація процесів вільнорадикального окиснення ліпідів і, відповідно, деструктивні зміни клітинних мембран [85, 191]. Усі клітинні структури досить чутливі до руйнівної дії продуктів пероксидного окиснення ліпідів. При цьому відбуваються зміни в біологічних

мембранах, які пов'язані з різким збільшенням проникнення їх до молекул та іонів, зростанням в'язкості ліпідного бішару і появою на поверхні мембран радикалів, що спричинює розлади у функціонуванні багатьох мембранних ферментів [198].

Активація пероксидного окиснення ліпідів зумовлює пошкодження головних компонентів біологічної мембрани – ліпідного бішару та білків. Впливаючи на ліпідні компоненти мембрани, пероксидне окиснення ліпідів збільшує пасивну проникливість ліпідного бішару, змінює його фізико-хімічні властивості. До підвищення пасивної проникливості ліпідного бішару мембрани приводить утворення полярних каналів проникливості (перекисних кластерів) в результаті групування гідропероксидів фосфоліпідів в зовнішньому і внутрішньому шарах ліпідного бішару з наступним суміщенням цих груп шляхом латеральної дифузії з утворенням суцільного каналу [121, 217]. В результаті активації пероксидного окиснення ліпідів знижується електрична стабільність ліпідного бішару мембрани, що може зумовити пробій її ліпідної частини, збільшення проникливості чи розрив і деструкцію клітини. Сприяє розпушуванню мембрани і робить ліпіди більш доступними для фосфоліпаз, а білки – для протеаз і включення продуктів пероксидного окиснення ліпідів в ліпідний бішар. Процеси пероксидного окиснення ліпідів впливають на білкові компоненти мембрани, що проявляється у відношенні до інтегральних білків і має стадійний характер [80, 122]. Ферменти мітохондрій ушкоджуються в основному при окисненні SH-груп. Послаблення ліпід-білкових взаємодій зумовлює порушення Са-АТФ-ази, в результаті чого можлива не тільки інактивація, але і вихід ферменту з мембрани. Під час утворення поперечних білкових зшивок завжди незворотно інактивуються білки. Малоновий діальдегід призводить до утворення кінцевих продуктів пероксидного окиснення ліпідів – шиффових основ, а сам може метаболізуватися мітохондріями і мікросомами [26, 88, 186].

Одним з факторів зростання захворюваності людей на даний час є суттєве погіршення екологічної ситуації. Це, в першу чергу, стосується патології гепатобіліарної системи, оскільки печінка є центральними органом, який забезпечує процеси детоксикації організму, а також органів сечовидільної системи, які є найбільш вразливими по відношенню до ендогенних та екзогенних токсинів, тому що більшість токсичних речовин виводиться через нирки. Зменшення виділення токсичних метаболітів призводить до їх затримки в організмі й посилення їх пошкоджуючої дії, що сприяє розвитку гострої або хронічної печінково-ниркової недостатності. Клінічні прояви поєданого токсичного ураження печінки й нирок зустрічаються більше ніж у 30 % випадків гострих отруєнь [62, 255].

Ушкодження тканин нирок пов'язане перш за все із гіпоксією та дефіцитом в її тканинах інших необхідних речовин, а також енергетичного голодування. Внаслідок можливих за цих умов ендокринних порушень розвивається вазоконстрикція судин нирок та порушення їх перфузії [15]. Процес може поглиблюватись метаболічним ацидозом та різким зниженням ниркового кровообігу. Порушення процесів утворення та виділення сечі і підвищення тиску всередині ниркових каналців в подальшому викликає атрофію епітелію дистальних відділів каналців [59, 240].

Печінка має значні компенсаторні можливості, що в певній мірі ускладнює ранню діагностику її ушкодження. Клінічні ознаки порушень функції печінки з'являються через певний час від початку патологічного процесу. Тому використання біопсії органа нерідко є важливим методом ранньої клінічної діагностики специфічного порушення функцій гепатоцитів [140, 263].

Зажиттєве дослідження морфології печінки і нирок дають можливість значно глибше і точніше давати відповідь на сутність протікання патологічних процесів в цих органах .

Виходячи із сучасних уявлень про те, що більшість патологічних процесів у печінці та нирках обумовлено зміною антиокиснювальної активності й посиленням процесів пероксидного окиснення, перспективним є застосування антиоксидантів у комплексному лікуванні печінково-ниркової недостатності [160].

Іншим напрямком фармакотерапії токсичних уражень печінки, який базується на уявленні про наявність функціонального взаємозв'язку між детоксикаційною та імунною захисними системами організму, а також на фактах участі аутоімунних процесів у патогенезі екзотоксикозів, є використання імуномодуючих препаратів [54, 239].

В розвитку системної вазодилатації і зменшенні ефективного об'єму циркулюючої крові при хворобах печінки втягнуто багато вазоактивних медіаторів [183]. До них відносяться оксид азоту, простагландин, глюкагон, ендотоксини, прозапальні цитокіни, субстанція P, нітросполуки та інші.

На недостатнє наповнення центрального судинного русла і зменшення ефективного об'єму плазми крові вторинно реагує симпатична нервова система (підвищення рівня норадреналіну в плазмі) і активуються системні та ниркові нейрогуморальні механізми. Спостерігається значна активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, підвищення рівня антидіуретичного гормону, простагландину E<sub>2</sub>, ендотеліну-1, тромбоксану A<sub>2</sub>, лейкотрієну D<sub>4</sub> та інші [156, 223, 232].

Підвищення активності антидіуретичного гормону супроводжується звуженням судин, особливо периферичних, і абсорбцією води у збиральних трубочках нирок з розвитком гіпонатріємії розведення. В результаті утворюється концентрована сеча з високою осмолярністю, зменшується її виділення.

Ендотелін-1, тромбоксан A<sub>2</sub>, лейкотрієн D<sub>4</sub>, аргінін і вазопресин стимулюють скорочення мезангіальних клітин, результатом чого є зменшення швидкості клубочкової фільтрації. Активація системних і

ниркових нейрогуморальних механізмів дозволяє нормалізувати тиск артеріального руслу та індукує ниркову вазоконстрикцію [184, 189].

Як свідчать дані літератури імунореактивний ренін виявляється в епітеліальних клітинах приносячих артеріол на відстані від 30 до 200 мкм до клубочків і в меншій кількості в епітеліальних клітинах еферентних артеріол на відстані 200-400 мкм від клубочків. Ангіотензин II знаходиться в тих же ділянках, що і ренін. Перетворюючий фермент знайдено в ендотеліальних клітинах всіх артерій і артеріол нирок і капілярних петлях клубочків. В клубочках і проксимальних канальцях спостерігається висока активність ангіотензин-перетворюючого ферменту (кінінази II) [8, 162, 190].

Ангіотензин II двофазно впливає на концентрацію внутрішньоклітинного натрію в проксимальних канальцях, викликаючи зворотне дозозалежне наростання вмісту іонів натрію і зниження його вмісту при більш високих концентраціях ангіотензину. Викликає цікавість те, що ангіотензин II стимулює інгібітор активатора плазміногену тканинного типу, що в свою чергу призводить до депресії тканинного фібринолізу [46, 272]. У великій кількості в нирках щурів виявляються рецептори до ангіотензину II –  $AT_{1A}$  на внутрішній ділянці мозкової речовини і менше в нирковому сосочку, а проміжна кількість рецепторів знаходиться в кірковій речовині нирок і зовнішній ділянці мозкової речовини, в якій також є і  $AT_{1B}$ , але в дещо меншій кількості [48, 161, 271].

Ураження печінки супроводжується посиленням фіброгенезу – універсального процесу, основу якого складають надмірне нагромадження компонентів позаклітинного матриксу. Ключова роль печінкового фіброгенезу належить активованим зірчастим клітинам печінки, оскільки вони є головним джерелом протейнів компонентів позаклітинного матриксу і тканинних колагеназ [64, 229].

У процесі фіброгенезу нагромадження фібрилотворного колагену 1, 2 і 4-го типів у просторі Діссе призводить до його капіляризації [65]. Ці зміни зумовлюють порушення синтетичної та метаболічної функції печінки.

Часто печінку і нирки називають гепаторенальною функціональною системою [160]. Вони є важливими органами з взаємодоповнюючими і компенсуючими діяльністю один одного функціями. Дійсно, обидва органи ( печінка та парний орган – нирки ) складають щільно пов'язаний ланцюжок механізму детоксикації організму в цілому. Функція одного органа пов'язана з функцією іншого, тобто їх генетично закладений взаємозв'язок може піддаватися змінам при порушенні функції одного з них, що без сумніву відбивається також на функції іншого [167].

Печінка – центральний орган, який приймає участь у всіх видах обміну речовин (ліпідному, вуглеводному, білковому). Вона виконує дезінтоксикаційну, захисну, бар'єрну та інші функції. В ній знешкоджуються багато шкідливих продуктів обміну речовин . Також вона приймає участь в захисних реакціях організму проти мікроорганізмів та чужорідних речовин [143, 164].

Печінка – єдиний орган, який видає глюкозу для забезпечення пристосувальної діяльності органів і систем організму енергією. Печінка має великі резервні можливості і здатна зберігати функціональну активність, не дивлячись на пошкодження великої її частини [200]. Гепатоцити – паренхіматозні клітини печінки. В печінці велика кількість функцій виконується тільки одним типом – паренхіматозними клітинами, або гепатоцитами [52, 193].

Особливістю архітекtonіки печінки є утворення гепатоцитами ацинусів, які розділені на 3 функціональні ділянки. У 1 ділянці гепатоцити прилягають до ворітного тракту, примикають до синусоїдів і містять більш високі концентрації  $O_2$ . Водночас клітини 3-ї ділянки, розміщені навколо

центральної печінкової вени, містять меншу кількість  $O_2$ . Тому внаслідок ішемії некроз гепатоцитів буде відбуватися в першу чергу в ділянці 3 навколо центральної вени. Клітини 3-ї ділянки приймають активну участь в метаболізмі ліків, тому гепатотоксичні препарати викликають некроз гепатоцитів саме цієї ділянки [166, 233].

Утворення активних форм кисню в печінці в процесі роботи цитохром Р-450-залежної системи монооксигеназ мікросом є постійним фізіологічним процесом [44, 195]. Крім цього, печінка високочутлива до дефіциту кисню.

В більшості випадків порушень печінкової гемодинаміки ішемія розвивається в центролобулярних зонах, що супроводжується пошкодженням центролобулярних гепатоцитів і формуванням центрального (метаболічного) фіброзу, який включає фіброз стінок центральної вени, передцентральної і пересинусоїдальної фіброз [159, 219].

Сталість внутрішнього середовища в організмі підтримується різними органами та системами. Серед них значна роль належить ниркам [163]. Вони відіграють провідну роль у виділенні з крові нелетких кінцевих продуктів обміну, чужорідних речовин, які потрапили в організм, підтримують водно-сольову рівновагу.

Нирки відіграють важливу роль в екскреції продуктів азотистого обміну, тому за тяжкої ниркової недостатності у крові накопичуються продукти обміну (сечовина, креатинін, індоли, феноли, глюкуронова кислота тощо).

У нирках виробляються фізіологічно активні речовини, що мають системну і локальну дію. Тут проходять не тільки фільтрація і реабсорбція, а також розщеплення та синтез білків, ліпідів, вуглеводів. Порушення метаболізму в органі під впливом різних стресових факторів може призвести до порушення функціонування всього організму [225].

Нирка – це життєвонеобхідний орган, який забезпечує підтримку гомеостазу, об'єму циркулюючої крові, позаклітинної, інтерстиційної,



внутрішньоклітинної рідини, іонного складу, кислотно-основної рівноваги, осмолярності та ін. Для того щоб ефективно забезпечувати гомеостаз цілого ряду параметрів організму людини, нирка повинна мати високий рівень кровопостачання [81, 173]. У кірковій речовині нирок виявляється високий вміст мітохондрій (близько 30% у звивистих проксимальних каналцях у сегментах  $S_1$ ,  $S_2$ ) та висока активність ферменту циклу Кребса – сукцинатдегідрогенази. Основну масу кисню, що надходить у нирки, поглинають дистальні і проксимальні каналці кіркової речовини в процесах аеробного окиснення для забезпечення синтезу АТФ, який використовується ферментом  $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$ -азою [227] в основному для реабсорбції іонів натрію. В результаті розпаду 1 молекули АТФ за участю  $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$ -ази на базолатеральній мембрані транспортуються 3 іони натрію в обмін на 2 іони калію, що є первинно активним транспортом іонів натрію [18, 231]. За механізмом симпорту може відбуватися вторинно активний транспорт іонів натрію, під час якого активно реабсорбуються амінокислоти, фосфати, органічні аніони, глюкоза в проксимальному відділі нефрона, а за ними пасивно реабсорбується іон натрію та за механізмом антипорту, під час якого активно нефроцитами секретуються іони водню в просвіт каналця в обмін на пасивну реабсорбцію іонів натрію [118].

Відомо, що нирки характеризуються високим рівнем кровообігу і споживанням кисню. Так, при масі менше 1 % від маси тіла через нирки протікає біля 20 % хвилинного об'єму крові і вони споживають близько 10 % кисню [154]. Особливість кровотоку в кірковій речовині нирок зумовлена наявністю прегломерулярного шунтування крові та кисню в судинній системі міждолькових артерій, що складають найбільш обширну ділянку контактів між артеріями і венами кіркової речовини нирок [83]. Основна маса кисню використовується на забезпечення роботи систем енергогенерації мітохондріями проксимальних і дистальних каналців

нефрона. За розвитку гемічної гіпоксії на відміну від ішемії нирок нирковий кровотік первинно не порушується, але знижується доставка кисню до ниркових каналців. Це може викликати більш виражені порушення функції ниркових каналців, оскільки гіпоксія нефроцитів відбувається на фоні високого фільтраційного завантаження нефрона натрієм, що створює більш виражене навантаження на каналцеві транспортні системи цього катіона [47, 216, 242].

Порушення функції проксимальних відділів нефрона та їх структури на фоні гемічної гіпоксії свідчать про те, що пошкодження цього відділу пов'язано імовірно з функціональними і морфологічними особливостями проксимального відділу [20, 56, 235], який дуже чутливий до ішемії, активації пероксидного окиснення ліпідів та пошкоджувальної дії лізосомальних ферментів і патогенної дії активних форм кисню. Для клітин проксимального відділу нефрона є характерним наявність великої кількості мітохондрій та добра здатність до регенерації за рахунок гіперплазії епітелію, який в свою чергу синтезує цитокіни [249].

В процесах регенерації клітин проксимальних каналців важливу роль відіграє фактор росту гепатоцитів. Дані про можливість максимального зростання мітотичного коефіцієнту даного відділу нефрона в 6 разів свідчать про здатність проксимального відділу до регенерації. В проксимальних звивистих каналцях в порівнянні з проксимальними прямими каналцями здатність до регенерації набагато краще виражена. Одночасно наростання проліферативної активності клітин супроводжується паралельним ростом антиоксидантної активності кіркової речовини нирок. В колоніях ріст клітин проксимальних каналців зберігає таку ж мітотичну активність, що і *in vivo*, а менша щільність клітин стимулює їх ріст [66].

Цікавими є встановлені факти про те, що розвиток того чи іншого виду дистрофії нефроцитів проксимального відділу нефрона пов'язаний з

недостатністю певних механізмів ниркової реабсорбції і секреції [17]. Гіаліново-крапельна дистрофія нефроцитів проксимального каналця є проявом недостатності вакуолярно-лізосомальної системи реабсорбції білка, гідропічна дистрофія – прояв недостатності системи базолатерального лабіринту, що відповідає за реабсорбцію натрію і води, жирова дистрофія вказує на недостатність системи базолатерального лабіринту по забезпеченню транспорту і метаболізму ліпідів. Розвитку дистрофії передують морфологічні зміни нефроцитів, що відображають їх функціональне напруження. Це є зерниста дистрофія. При прогресуванні дистрофічних змін виникає фокальний некроз нефроцитів (коагуляційний при гіаліново-крапельній і колікваційний при гідропічній дистрофії [57, 133].

Головним енергозалежним процесом у нирках є реабсорбція іонів натрію. До 80 % профільтрованих іонів натрію реабсорбуються в проксимальному відділі нефрона, причому ця реабсорбція є ізотонічною та ізоосмолярною плазмі крові. У проксимальному каналці повністю реабсорбуються глюкоза, амінокислоти, 75-80 % бікарбонату,  $\beta$ -2-мікроглобулін. У проксимальній реабсорбції іонів натрію певна роль належить іонам хлору. Так, у сегментах  $S_1$ ,  $S_2$  іони хлору не реабсорбуються, тому на рівні сегменту  $S_3$  проксимального каналця, який є проникливий до цього аніону, концентрація іонів хлору зростає до 140 %, порівняно з плазмою крові. За ним пасивно реабсорбуються іони натрію трансцелюлярно і парацелюлярно [22, 51, 177].

Активність лужної фосфатази та сукцинатдегідрогенази є більш високою у початкових відділах проксимального каналця і поступово знижується в напрямку до  $S_3$  сегмента.

Провідним порушенням недостатності функції нирок є зниження клубочкової фільтрації з розвитком ретенційної азотемії, що характеризується підвищенням концентрації в плазмі крові креатиніну,

сечовини, середніх молекул, метилгуанідину, що лежить в основі розвитку синдрому інтоксикації [14].

В основі розвитку захворювань нирок лежить ушкодження проксимального відділу нефрона, що супроводжується порушенням реабсорбції іонів натрію із загрозою втрати цього електроліту з сечею та активацією механізму тубуло-гломерулярного зворотного зв'язку за участю внутрішньониркової ренін-ангіотензинової системи [24, 42, 261]. Через призму цього порушення аналізується розвиток патологічних процесів у нирках, які характеризуються такими синдромами: гострої та хронічної ниркової недостатності, сечовим, нефротичним, гіпертензивним, нефритичним, анемії, ретенції, втрати, тубуло-інтерстиційним.

В патології нирок суттєву роль може відігравати система фібринолізу, яка складається з наступних факторів: плазміногену, проактиватора плазміногену, активаторів плазміногену (кров'яний, судинний, тканинний, стрептокіназа, урокіназа), факторів контактної активації плазміногену, XII фактора згортання крові, кініногену з високою молекулярною масою, прекалікреїну, протеїну С, плазміну [38, 69]. До інгібіторів фібринолізу та протеолізу відносяться:  $\alpha_2$ -антиплазмін,  $\alpha_2$ -макроглобулін, антитромбін III,  $\alpha_1$ -інгібітор протеїназ, C<sub>1</sub>-інактиватор, інтер- $\alpha$ -інгібітор трипсину. Центральною реакцією активації фібринолітичної системи є перетворення плазміногену в плазмін, який, будучи протеолітичним ферментом, діє на лізил-лізинові і лізил-аргінінові зв'язки в молекулі фібрину, викликає їх розщеплення з утворенням продуктів деградації фібрину. Також плазмін викликає лізис факторів V, VIII, XIII, желатини і казеїну в нейтральному середовищі. Протеолітичні ферменти, такі як трипсин, еластаза, хімотрипсин, проназа, також можуть викликати лізис фібрину [157, 170].

Комплекси гепарину, антитромбіну III із адреналіном, тироксином належать до системи неферментативного фібринолізу. Існує думка, що

фібринолітична дія цих субстанцій обмежена тільки нестабілізованим фібрином.

При запальних захворюваннях виникає посилений розпад тканин білків організму з утворенням токсичних поліпептидів, які в свою чергу ведуть до появи тяжких метаболічних розладів в усіх органах. Викид стресових гормонів, медіаторів запалення, порушення агрегатного стану клітин крові у відповідь на появу в системі гемоциркуляції тканинних токсинів викликають розлад мікроциркуляції і виникнення стійкої тканинної гіпоксії [253, 274]. Остання служить пусковим фактором вільнорадикального пероксидного окиснення ліпідів і деструкції цитоплазматичних мембран, органел клітин (мітохондрій, лізосом) [220].

Активація системи ендогенного протеолізу є причиною катаболічної спрямованості білкового метаболізму, в результаті чого відбувається дестабілізація мембран клітин, що в свою чергу веде до дегрануляції і деструкції клітин з викидом значної кількості активних лізосомальних ферментів [129, 244]. Вихід лізосомальних ферментів у свою чергу стимулює протеоліз, який приводить з одного боку до активації системи згортання, калікреїн-кінінової системи, системи комплементу, з іншого – до деградації або інактивації плазмових білків, білків клітинних мембран і сполучної тканини.

Як відомо, міжклітинні взаємодії в системі вищих організмів здійснюються за допомогою гуморальних факторів білкової природи, об'єднаних в групу цитокінів, які виробляються різними типами клітин вищих організмів.

До протизапальних агентів належать наступні цитокіни: фактор некрозу пухлин-альфа (TNF), інтерлейкіни ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-15, еластаза нейтрофілів, протеїнкіназа, хемоатрактантні білки моноцитів 1 і 2, фактор інгібіції лейкемії, або D-фактор, тромбоксан, чинник активації тромбоцитів, адгезивні речовинні молекули, вазоактивні нейропептиди,

фосфоліпаза A2, тирозинкіназа, вільні кисневі радикали, простацикліни, простагландини та багато інших [55, 165].

У механізмі розвитку синдрому ендогенної інтоксикації надається значення універсальному пошкодженню органів і систем агресивними медіаторами, які настають при критичному стані організму. Мова йде про цитокіни – низькомолекулярні білкові медіатори, що утворюються в різних клітинах організму. Цитокіни беруть активну участь у роботі імунореактивної системи організму. Первинний викид цитокінів – головних медіаторів поліорганної недостатності – відбувається при будь-яких критичних станах. Серед цитокінів важливу роль як початковий медіатор токсичних ефектів відіграє TNF (tumor necrosis factor), що вивільнюється системою моноцит/макрофаг у відповідь на агресію і втручання у внутрішнє середовище організму [9, 270]. Цей фактор запускає цитокінові каскади, стимулює ендотелій і макрофаги, патологічний оксид азоту по шляху NOS-II, активізує утворення різних ейкосаноїдів, у тому числі простагландинів, лейкотрієнів, фактора, активуючого тромбоцити, інтерлейкінів-1, 2, 6, 8 та інших цитокінів. При ішемії тканин з наступною реперфузією утворюється надлишок кисневих радикалів і знижується антиоксидантна активність крові [135, 238]. Ауторегулююча імунна реакція організму, що забезпечує захист організму від агресії, втрачається. Вплив на клітини-мішені (судинний ендотелій, клітини крові і тканинні макрофаги) набуває агресивного, деструктивного характеру і формує фон для розвитку поліорганної недостатності [50, 95, 276].

Вільні радикали індукують реакції білків з іншими компонентами клітини, викликаючи фрагментацію білкових молекул і порушення їх функцій. В той же час в умовах вільно радикальної атаки мембранні білки страждають не тільки від прямої хімічної модифікації, але й від порушення «ліпідного оточення» внаслідок процесів пероксидного окиснення ліпідів.

Ендогенні токсини впливають на структуру і метаболізм клітин, які вилучені з первинного джерела токсичних речовин. Механізми генералізації ендогенної інтоксикації тісно пов'язані з проникністю мембран, із процесами обміну між рідинними секторами організму, лімфо- і гемодинаміки, станом мікроциркуляції [268].

Існують дані про вплив іонолу на процеси пероксидного окиснення ліпідів в печінці. Іонол (2,6-дитретбутил-4-метилфенол) – безбарвна кристалічна речовина з температурою плавлення 70 °С. Іонол широко застосовують в ролі антиоксиданта. Антиоксидантні властивості іонолу пояснюються тим, що він реагує з активними вільними радикалами, перетворюючись в стабілізований фенокиський радикал. Це перериває ланцюг вільнорадикального окиснення [107, 142].

Біоантиоксиданти і антиоксидантні ферменти складають єдину захисну систему організму. До антиоксидантних ферментів належать супероксиддисмутаза, глутатіонпероксидаза, каталаза, глутатіонредуктаза та інші.

Дані літератури свідчать, що введення високих доз екзогенного синтетичного антиоксиданта іонола щурам істотно знижує рівень природних антиоксидантів в ліпідах печінки, має вплив на ферментні системи утворення і детоксикації активних форм кисню в різних субклітинних органелах печінки здорових тварин [86, 199].

2,6-дитретбутил-4-метилфенол (іонол, дибунол, тонарол) широко використовується провідними країнами Європи і Америки в якості харчової та косметичної добавки. Працями академіка Н. М. Емануеля і його школи були показані перспективи застосування іонолу в медицині, і в 70-х роках дибунол був дозволений для клінічного застосування при пухлинах сечового міхура, для лікування променевого циститів, променевого і трофічних пошкодженнях шкіри, опіках і відмороженнях.

Отримано дані про те, що під дією іонолу в мікросомах печінки величина супероксидних радикалів падає в 2 рази, в субмітохондріальних

частинках незначно збільшується і різко зростає в ядерних мембранах. В мікосомах, де близько 75 % поглинутого кисню, відновлюється за одноелектронним механізмом, тобто з утворенням супероксидних радикалів, зниження їх рівня може свідчити про пригнічення мікосомального ланцюга, перенесення електронів. В мітохондріях і в ядрах іонол в дозі 100 мг/кг знижує рівень ферментного антиоксидантного захисту мембран від пошкоджуючої дії супероксидних радикалів [49, 94].

У процесі аеробного окиснення енергетичних субстратів утворюються активні форми кисню, які окиснюють поліненасичені жирні кислоти, що входять у склад фосфоліпідів клітинних мембран, перекисним шляхом [171].

Утворені гідроперекиси проявляють деструктивну дію на мембрани і внутрішньоклітинні біополімери (білки, нуклеїнові кислоти, ліпіди) [246].

Відомо, що захист поліненасичених жирних кислот від перекисного окиснення забезпечує антиоксидантна система, яка включає ферментну і неферментну ланки. У ферментну ланку входять антиоксидантні ферменти — супероксиддисмутаза, глутатіонпероксидаза і каталаза, у неферментну — природні антиоксиданти, найбільш відомими з яких є вітаміни А, Е, С і каротиноїди [194].

Антиоксидантні ферменти утворюють єдиний метаболічний ланцюг, в якому продукт першої реакції є субстратом для наступної. У зв'язку з цим для нормального функціонування всієї ферментної антиоксидантної системи важливим є збереження певних співвідношень в активності окремих ферментів ланцюга. В першу чергу це стосується супероксиддисмутази і глутатіонпероксидази, оскільки при незбалансованому зростанні активності супероксиддисмутази може підвищитися стаціонарна концентрація пероксидів, токсичних для клітини [61, 245]. Під дією іонолу не порушується регуляторний зв'язок в ланцюгу



антиоксидантних ферментів, які каталізують реакції утворення і детоксикації пероксидів.

За даними літератури, високі дози іонолу викликають зниження рівня природних антиоксидантів на 60-80 %, супроводжуючись різким зниженням антиокиснювальної активності ліпідів печінки та зростанням їх окиснення.

Під час модифікації іонолу утворюються продукти, що володіють прооксидантними властивостями. Очевидно, зміни в системі супероксидний радикал – супероксиддисмутаза при введенні іонолу викликані продуктами його метаболізму, які володіють прооксидантними властивостями [5, 75].

Отримані дані показали, що ферментна антиоксидантна система швидше, ніж система природних антиоксидантів, повертається на нормальний рівень і може здійснювати захист мембран від окиснювальних пошкоджень на фоні зниженого рівня природних антиоксидантів [119, 128].

Відомо про застосування препарату GA-40 при лікуванні алергічних захворювань – бронхіальної астми, інфекційно-запальних захворювань – гострих та хронічних гепатитів, цирозів різного походження [120], захворювань нирок [248], пневмоній, бронхітів [172], туберкульозу, виразкової хвороби шлунка та ДПК та інших хвороб [267].

Препарат GA-40 – комплекс рослинних поліпептидів, який володіє цитостатичною активністю, викликаючи апоптоз (самознищення) атипичних клітин [39]. Це імуномодулятор останнього покоління, що відновлює функцію пошкоджених клітин імунітету, а не збільшує їх кількість. GA-40 відновлює показники Т і В клітинних систем імунітету, а саме в крові нормалізуються кількісні показники Т-загальних, Т-активних, Т-хелперних, Т-цитотоксичних, Т-супресорних клітин, натуральних кілерів, лейкоцитів, макрофагів [147, 257], тромбоцитів, еозинофілів, базофілів, паличкоядерних і сегментоядерних нейтрофілів, моноцитів. Цей

препарат відновлює в крові вміст імуноглобулінів, зменшує швидкість осідання еритроцитів, стимулює продукцію цитокінів, в тому числі інтерферонів та фактора некрозу пухлин (TNF- $\alpha$ ) [134, 188].

Таким чином, розвиток функціонально-морфологічних змін нирок та печінки за умов гемічної гіпоксії пояснюється розповсюдженням патологічного процесу на кіркову, мозкову речовину, сосочок нирок з істотним енергодефіцитом ниркових каналців і з порушенням головного енергозалежного процесу – реабсорбції іонів натрію та істотним ушкодженням 3-ї функціональної ділянки печінкової часточки.

Функціонально-біохімічний стан нирок та печінки, протеолізу та фібринолізу, елементів сполучної тканини, процеси пероксидного окиснення ліпідів, енергообміну, системи антиоксидантного захисту, фактор некрозу пухлин- $\alpha$  відіграють істотну роль у патогенезі поєднаної патології печінки та нирок за умов гемічної гіпоксії, що потребує детального аналізу.

Незважаючи на значну кількість робіт, присвячених вивченню механізмів ушкодження нирок і печінки, значимість подібних досліджень не є вичерпаною до кінця, тому що має надзвичайно багато аспектів. Наші дослідження зосереджені на морфологічних, гістоензимохімічних, функціонально-біохімічних, імуноферментних змінах нирок та печінки на тлі гемічної гіпоксії.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

У дослідах на 292 статевозрілих щурах-самцях масою 0,16-0,18 кг досліджували функціональний стан нирок та процеси клубочково-канальцевого та канальцево-канальцевого балансу, процеси пероксидного окиснення ліпідів, стан антиоксидантної системи та роль прозапальних цитокінів в розвитку гепаторенального синдрому при гемічній гіпоксії.

#### 2.1. Експериментальне моделювання гемічної гіпоксії

Моделювання експериментальної гемічної гіпоксії виконували за методикою М. М. Середенко і співав. [73] шляхом одноразового підшкірного введення метгемоглобіноутворювача 1 % розчину нітриту натрію в дозі 50 мг/кг маси тіла, викликаючи відповідно середню ступінь важкості гемічної гіпоксії.

Евтаназію тварин проводили шляхом декапітації під легким ефірним наркозом через 2 год після введення розчину нітриту натрію.

Корекцію пошкодження нирок та печінки проводили антиоксидантом іонол, який вводили одноразово внутрішньоочеревинно в дозі 120 мг/кг та препаратом GA-40 "ALEXIS" (комплекс поліпептидів, виділених з екологічно чистого рослинного матеріалу) шляхом одноразового внутрішньом'язового введення в дозі 2 мкг/кг.

#### 2.2. Дослідження функціонального стану нирок та процесів клубочково-канальцевого і канальцево-канальцевого балансу

Функціональний стан нирок досліджували за умов водного навантаження. За допомогою металевого зонда щурам внутрішньошлунково вводили водопровідну воду, яку підігрівали до температури 37 °С в кількості 5 % від маси тіла. Величину діурезу (V) оцінювали в мл/2 год/100 г чи кг маси тіла. Після водного навантаження

проводили евтаназію тварин шляхом декапітації під легким ефірним наркозом. З метою отримання плазми кров збирали в пробірки з гепарином. Швидкість клубочкової фільтрації ( $C_{cr}$ ) оцінювали за кліренсом ендогенного креатиніну, яку розраховували за формулою:

$$C_{cr} = U_{cr} \times V / P_{cr}$$

де  $U_{cr}$  і  $P_{cr}$  - концентрації креатиніну в сечі і плазмі крові відповідно.

Відносну реабсорбцію води ( $RH_2O$  %) розраховували за формулою:

$$RH_2O \% = \frac{C_{cr} - V}{C_{cr}} \times 100\%$$

Екскреторні фракції іонів натрію ( $EFNa^+$ ), калію ( $EFK^+$ ) оцінювали за формулами:

$$EFNa^+ = V \times UNa^+$$

$$EFK^+ = V \times UK^+$$

де  $UNa^+$ ,  $UK^+$ , - концентрації іонів натрію, калію в сечі.

Фільтраційні фракції іонів натрію ( $FFNa^+$ ) оцінювали за формулою:

$$FFNa^+ = C_{cr} \times PNa^+$$

де  $PNa^+$  - концентрації іонів натрію в плазмі крові.

Абсолютну реабсорбцію іонів натрію ( $RFNa^+$ ) розраховували за формулою:

$$RFNa^+ = C_{cr} \times PNa^+ - V \times UNa^+$$

Відносну реабсорбцію іонів натрію ( $RFNa^+$  %) розраховували за формулою:

$$RFNa^+ \% = (1 - V \times UNa^+ / C_{cr} \times PNa^+) \times 100\%$$

Досліджували проксимальну та дистальну реабсорбцію іонів натрію ( $T^pNa^+$ ,  $T^dNa^+$ ). Розрахунки проводили за формулами:

$$T^pNa^+ = (C_{cr} - V) \times PNa^+$$

$$T^dNa^+ = (PNa^+ - UNa^+) \times V$$

Розраховували кліренси іонів натрію ( $CNa^+$ ) та безнатрієвої ( $C^{H_2O} Na^+$ ) води ( $C^{H_2O} \text{ osm}$ ) за формулами:

$$C_{Na^+} = V \times U_{Na^+} / P_{Na^+}$$

$$C^{H_2O} Na^+ = V - V \times U_{Na^+} / P_{Na^+}$$

Кислотовидільну функцію нирок оцінювали за визначенням концентрацій іонів водню, кислот, що титруються, іонів амонію, рН сечі з розрахунками їх екскрецій [13].

Стан клубочково-канальцевого та канальцево-канальцевого балансу вивчали шляхом проведення кореляційного аналізу між процесами клубочкової фільтрації, абсолютної, проксимальної, дистальної реабсорбції іонів натрію та відносної реабсорбції води [127].

У сечі концентрацію креатиніну визначали за методом Фоліна, а у плазмі крові за методом Поппера у пропису А. К. Мерзона [72]. Для цього до 2,5 мл 1,2 % пікринової кислоти швидко доливали 0,5 мл плазми крові за допомогою дозатора. Білки випадали в осад у вигляді дрібної дисперсії яскраво жовтого кольору, що виключає необхідність ставити проби у водяну баню при 100 °С для осадження білків. Виконавши центрифугування при 3000 об/хв впродовж 15 хв, відбирали по 2 мл супернатанта, до якого додавали 0,12 мл 10 % NaOH. Рівно через 15 хв вимірювали концентрацію креатиніну в мкмоль/л на спектрофотометрі СФ-46 при довжині хвилі 520 нм проти контролю, в якому замість 0,5 мл плазми крові вносили 0,5 мл дистильованої води. Концентрацію білка в сечі визначали сульфосаліциловим методом за А. І. Міхеєвою та І. А. Богодаровою [76], концентрації іонів натрію і калію в плазмі крові, сечі визначали методом полум'яної фотометрії з використанням фотометра ФПЛ-1. Стандартні розчини готували з KCl та NaCl із концентраціями електролітів по 0,5 ммоль/л [58]. Осмолярність плазми крові та сечі визначили кріоскопічним методом на осмометрі ОМКА 1Ц-01.

### 2.3. Визначення білка за методом О. Лоурі

Вміст білка в гомогенатах визначали за методом О. Лоурі [247]. Метод ґрунтується на утворенні біуретового комплексу, що у присутності

реактива Фоліна дає синє забарвлення, інтенсивність якого прямопропорційна вмісту білка. Для цього готують ряд реактивів: реактив А – 2 % розчин  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  у 0,1 N NaOH; реактив В – 0,5 г  $\text{CuSO}_4 \times 5\text{H}_2\text{O}$  у 100 мл 1 % розчину К-На виннокислого; реактив С – 50 мл розчину А + 1 мл розчину В; стандартний розчин білка – 0,1 %; реактив Е – 1N розчин Фоліна-Чокалтеу. 100 г  $\text{Na}_2\text{WO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$  і 25 г  $\text{Na}_2\text{MoO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$  розчиняли у 350 мл дистильованої води кожний. Додавали 50 мл 85 %  $\text{H}_3\text{PO}_4$  і 100 мл концентрованої HCl. Суміші кип'ятили, а потім охолоджували протягом 10 год. Потім додавали 150 г  $\text{LiSO}_4$  та 50 мл дистильованої води і декілька краплин розчину бромю. Для видалення надлишку бромю розчин кип'ятили 15 хв без холодильника. Потім охолоджували і доводили до 1 л дистильованою водою, фільтрували, титрували 0,1 N NaOH для визначення нормальності. До 0,1 мл сироватки чи гомогенату (розведення у 100 разів) додавали 3 мл розчину С, через 10 хв - 0,16 мл 1,88 N розчину Е і одразу перемішували. Через 30-40 хв вимірювали екстинкцію ( $E_{750}$ ) на "КФК-2" в кюветі 5мм.

Розрахунок проводили за формулою:

$$\text{Protein} = E_{750} \times 4,45 \times 1200 + a/a$$

де  $E_{750}$  – показник екстинкції для білка, а – наважка тканини в мг, 4,45 коефіцієнт перерахунку для білка (за калібрувальною кривою). Вміст білка виражали в мг/г тканини.

## 2.4. Дослідження стану антиоксидантних систем

### 2.4.1. Визначення активності глутатіонпероксидази [КФ.1.11.1.9].

Суть методу полягає у кількісному визначенні відновленого глутатіону (G-SH), що не використовується в процесі ферментативної реакції. Вміст відновленого глутатіону визначали титруванням. Паралельно проводили холосту і дослідну проби. У холосту пробу спочатку додавали 0,8 мл 10 % сульфосаліцилової кислоти, а потім всі ті компоненти, що і в дослідній пробі. У дослідній пробі до 1,0 мл 0,05 М Тріс-HCl буферу (pH-7,4)

додавали 0,04 мл 0,5 М натрієвої солі етилендіамінтетраацетату (9,3 г на 50 мл дистильованої води), 0,02 мл гомогенату і 0,04 мл азиду натрію (78 мг на 3,0 мл 0,05 М Тріс-НСІ буферу). Проводили преінкубацію впродовж 5 хв при 37 °С в термостаті для гемокоагуляції з прозорими стінками. Після чого додавали 0,04 мл G-SH (69 мг на 3,0 мл 0,05 М Тріс-НСІ буферу) та 0,04 мл пероксиду водню (0,2 мл 33 % пергідролію на 10 мл дистильованої води). Інкубацію проб проводили впродовж 15 хв при температурі 37 °С. До і після інкубації проби поклали у воду з додаванням льоду. У дослідних пробах реакцію зупиняли шляхом додавання 0,8 мл 10 % сульфосаліцилової кислоти. Центрифугування проводили при 3000 об/хв 10 хв. Готовий прозорий супернатант виливали в чисті пеніцилінові флакончики. Потім додавали 0,16 мл 25 % сульфосаліцилової кислоти, 1,0 мл 5 % КІ і 0,2 мл 1 % крохмалю та титрували 0,0004 N КІО<sub>3</sub> до появи синього забарвлення паралельно холосту і дослідну проби. За відновленням глутатіоном будували калібровочний графік [132]. Активність глутатіонпероксидази розраховували за формулою:

$$\text{ГПО} = (V_{\text{хол.}} - V_{\text{досл.}})$$

Активність ферменту виражали в мкм G-SH/хв/мг білка.

2.4.2. Визначення активності каталази [КФ.1.11.1.6]. До 2 мл 0,03 % пероксиду водню додавали 0,05 мл гомогенату. Реакцію проводили при 37 °С в термостаті для гемокоагуляції з прозорими стінками. Через 10 хв додавали 1 мл 4 % молібдату амонію. Паралельно виконували холосту пробу, в якій замість гомогенату – 0,05 мл дистильованої води. Вимірювали оптичну густину при довжині хвилі 410 нм холостої (E<sub>410-хол.</sub>) і дослідної проб (E<sub>410-досл.</sub>) проти контролю – дистильованої води на спектрофотометрі СФ-46 в 1 см кюветі [71]. Активність каталази (КТ) розраховували за формулою:

$$\text{КТ} = E_{410\text{-хол.}} - E_{410\text{-досл.}}/\varepsilon$$

де  $\varepsilon = 2,22 \times 10^4 \text{ - мм}^{-1} \times \text{см}^{-1}$  – мілімолярний коефіцієнт оптичної густини для пероксиду водню. Активність каталази оцінювали в мкмоль/хв/мг білка.

## 2.5. Дослідження процесів пероксидного окиснення ліпідів

Для дослідження стану пероксидного окиснення ліпідів визначали вміст малонового діальдегіду та дієнових кон'югат [28, 110]. Нирки та печінку експериментальних тварин швидко вилучали і заморожували в рідкому азоті. Проводили гомогенізацію тканин у скляному гомогенізаторі під візуальним контролем: 120 мг кіркової речовини в 2,0 мл 0,05 М тріс-НСІ буферу (рН 7,4), 80 мг мозкової речовини і 15-20 мг ниркових сосочків та 200 мг печінки у таких же об'ємах вказаного буферного розчину.

2.5.1. Визначення малонового альдегіду. До 0,4 мл гомогенату додавали 0,8 мл дистильованої води; 0,06 мл 5 N НСІ і 0,3 мл 17 % трихлороцтової кислоти. Центрифугували 20 хв при 4000 g. Весь супернатант виливали в чисті скляні пробірки та додавали 0,5 мл 0,8 % тіобарбітурової кислоти. Пробірки накривали фольгою і поміщали на 10 хв у водяну баню при 100 °С. Потім проби занурювали у воду із додаванням льоду. Вимірювали оптичну густину при довжині хвилі 532 нм в 1 см кюветі на спектрофотометрі СФ-46 проти контролю, в який вносили 0,4 мл дистильованої води замість гомогенату. Розрахунки проводили за формулою:

$$MA = E_{532}/E_{750} \times 0,759$$

де  $E_{532}$  – екстинкція МА,  $E_{750}$  – екстинкція білка за О. Лоурі, 0,759 – коефіцієнт перерахунку для МА. Вміст малонового діальдегіду оцінювали в нмоль/мг білка [130].

2.5.2. Визначення дієнових кон'югатів. До 0,2 мл гомогенату додавали 2 мл суміші гексан-ізопропанол (1:1). Після цього герметично закриті скляні пробірки струшували впродовж 15 хв і центрифугували



15 хв при 4000 г. Весь супернатант виливали в чисті скляні пробірки і додавали 0,5 мл 0,1 N HCl і 1 мл гексану. Інтенсивно струшували і залишали на 30 хв для розшарування фаз. Відбирали верхній гексановий шар і вимірювали оптичну густину при довжині хвилі 233 нм в 1 см кюветі на спектрофотометрі СФ- 46. Розрахунки проводили за формулою:

$$ДК = E_{233} / E_{750} \times 1,0449$$

де  $E_{233}$  – екстинкція для ДК,  $E_{750}$  – екстинкція білка за О. Лоурі, 0,0449 – коефіцієнт перерахунку для ДК. Концентрацію дієнових кон'югатів виражали в нмоль/мг білка [130].

## 2.6. Дослідження тканинного фібринолізу та необмеженого протеолізу

Стан фібринолітичної активності (ФА) визначали на основі реакції з азофібрином (Simko Ltd., Львів), тобто фібрину, асоційованого з азобарвником оранжевого кольору, який дає в лужному середовищі яскраво-червоне забарвлення. Визначали також сумарну фібринолітичну активність (СФА), ферментативну (ФФА) та неферментативну фібринолітичну активність (НФА) [19]. Для цього наважки тканин відмивали від домішок крові в охолодженому боратному буфері (рН-7,4). Гомогенізацію проводили у скляному гомогенізаторі під візуальним контролем. Для визначення СФА до гомогенату чи плазми крові додавали 5 мг азофібрину, 10 од плазміногену (Simko Ltd., Львів) та 1 мл боратного буферу (рН-7,4). У пробірки “НФА”, крім того додавали 20 мг епсилон-амінокапронової кислоти, яка пригнічує ферментативний фібриноліз. Всі пробірки інкубували при температурі 37 °С 15 хв у водяному термостаті „ТПС-1”. За цей час проходив розпад азофібрину і звільнявся азобарвник в інкубаційний розчин відповідно фібринолітичній активності тканин. Після інкубації всі пробірки охолоджували до 5 °С для зупинки лізису азофібрину. У кожен пробірку додавали для залужування середовища по 20 мкл 5 М розчину NaOH. Потім вміст пробірок фільтрували через шар

вати (1 см) у шприці. На спектрофотометрі СФ-46 в кюветах 1 см при довжині хвилі 440 нм проти розчину порівняння вимірювали оптичну густину проб.

Розрахунки проводили за формулами:

$$\text{СФА (НФА)} = (E_{440} \times 4 \times 1000) / n \text{ (мг)} = E_{440}/\text{год/г тканини}$$

де,  $E_{440}$  – показник екстинкції для фібринолітичної активності,  $n$  – маса наважки органа (мг).

Ферментативний фібриноліз (ФФА) визначали як різницю між сумарною та неферментативною активністю тканини за формулою:

$$\text{ФФА} = \text{СФА} - \text{НФА}$$

Для оцінки необмеженого протеолізу до 1 мг азоальбуміну (азоказеїну чи азоколу) додавали 0,25 мл гомогенату чи сечі і 1,5 мл боратного буферу (рН 9,0). У контрольній пробі до 1 мг азоальбуміну (азоказеїну чи азоколу Simko Ltd., Львів) додавали 0,25 мл дистильованої води, 5 мг епсилон-амінокапронової кислоти і 1,5 мл боратного буферу (рН 9,0). Проби ретельно перемішували та поміщали на 30 хв у термостат при температурі 37 °С. Після цього додавали по 0,02 мл 5 N NaOH. Знову ретельно перемішували і на апараті додавали по 2 мл дистильованої води, ретельно перемішували, фільтрували і визначали оптичну густину проб при довжині хвилі 440 нм на фотоколориметрії КФК-2. Протеолітичну активність оцінювали аналогічно як фібриноліз в  $E_{440}/\text{год/г}$  для тканин або  $E_{440}/\text{год/мл}$  для сечі [23].

## 2.7. Дослідження енергетичного обміну

Визначення активності ферменту сукцинатдегідрогенази [КФ.1.3.99.1] в гомогенатах тканин та сироватці крові [82]. У пробірку вносили 0,25 мл 0,2 М сукцинату натрію 0,5 мл 0,2 % трифенілтетразолію хлористого та 0,25 мл 0,05 М Трис-НСІ буферу (рН 7,4) і занурювали у воду з льодом для припинення реакції. Додавали 0,1 мл гомогенату та інкубували у термостаті 30 хв при температурі 37 °С. Потім знову

занурювали пробірки у лід. Екстракцію проводили в 5 мл бутанолу. Бутанольний екстракт після центрифугування (10-15 хв) колориметрували при 490 нм на КФК проти дистильованої води.

Розрахунок проводили за формулою:

$$SDG = E_{490} / E_{750} \times 78$$

де,  $E_{490}$  – екстинція СДГ,  $E_{750}$  – екстинція білка за О. Лоурі, 78 – коефіцієнт перерахунку (за калібрувальною кривою). Активність ферменту виражали у мкг/хв х мг білка.

## 2.8. Імуноферментні дослідження

Імуноферментні дослідження проводили за допомогою стандартних наборів “Amersham” (Англія) та “Immuno Nuclear Corporation” (США) для визначення концентрації фактора некрозу пухлин-альфа в плазмі крові [137].

## 2.9. Гістологічні дослідження

Гістологічні дослідження проводили для морфологічного підтвердження розвитку функціонально-морфологічних змін у нирках та печінці. Використовували забарвлення депарафінованих зрізів гематоксилін-еозином для виявлення дистрофічних змін канальців, за методом Н. З. Слінченка виявляли тромбоз, колагенові волокна та фіброзну трансформацію нефроцитів, для виявлення розщеплення базальних мембран канальців проводили PAS-реакцію [78, 87, 123].

## 2.10. Гістоензимохімічне визначення активності сукцинат-дегідрогенази та лужної фосфатази

У кріостаті готували зрізи тканини товщиною 10 мкм та наносили їх на предметне скло. Потім зрізи інкубували при температурі 20-25 °С. У першому випадку змішували рівні об'єми 0,2 М фосфатного буферу (рН

7,6) і 0,2 М розчину сукцинату натрію. До 10 мл даного розчину додавали 10 мг нітросинього тетразолію та інкубували до інтенсивного фіолетового забарвлення на сукцинатдегідрогеназу. У другому випадку – зрізи промивали в дистильованій воді, інкубували у розчині: 5 мг нафтол-AS-BI-фосфату в 0,25 мл N,N-диметилформаміду, додають 25 мл дистильованої води і 25 мл 0,2 М Тріс-НСІ буфера (рН 8,7) і 30 мг міцного червого TR. У місцях високої активності лужної фосфатази випадали червоні гранули барвника [12].

Кількісний аналіз активності досліджуваних ферментів проводили методом точкового тесту за Г. Г. Автанділовим [1] шляхом накладання на проекцію препарату шаблонів з наступним підрахунком тест-точок.

Статистичний аналіз даних проводили методами параметричної статистики, включаючи кореляційний, регресійний та багатофакторний регресійний методи аналізу із покроковим відбором змінних за допомогою програм “Statgrafics” та “Excel 7.0”.

### РОЗДІЛ 3

#### **ХАРАКТЕРИСТИКА ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ НИРОК, КЛУБОЧКОВО-КАНАЛЬЦЕВОГО ТА КАНАЛЬЦЕВО- КАНАЛЬЦЕВОГО БАЛАНСУ ПРИ ГЕМІЧНІЙ ГІПОКСІЇ**

При гемічній гіпоксії має місце інактивація гемоглобіну нітритами за рахунок утворення метгемоглобіну, в якому  $Fe^{2+}$  стає  $Fe^{3+}$ . При цьому гіпоксія ниркових каналців не супроводжується істотним зниженням кровообігу нирок. За даних умов зберігається високий рівень клубочкової фільтрації, фільтраційної фракції іонів натрію та навантаження на енергозалежні механізми проксимальних і дистальних каналців. Водночас, оскільки енергії немає, то будуть мати місце істотні реакції ушкодження проксимальних відділів нефрона.

У даному розділі дисертації наведено результати дослідження функціонального стану нирок, клубочково-каналцевого та каналцево-каналцевого балансу за умов гемічної гіпоксії середнього ступеня тяжкості.

Як свідчать отримані дані, розвиток функціонально-морфологічних змін нирок та печінки за гострої гемічної гіпоксії середнього ступеня тяжкості через 2 год після введення нітриту натрію характеризувався зниженням діурезу, швидкості клубочкової фільтрації, зростанням концентрації іонів калію в сечі та його екскреції, мало місце зниження концентрації іонів калію в плазмі крові (табл. 3.1). Концентрація креатиніну в сечі та його екскреція зростали. Спостерігалось зниження концентрації креатиніну в плазмі крові. Концентраційний індекс ендогенного креатиніну зростав, мав місце розвиток протеїнурії. Відносна реабсорбція води в каналцях вірогідно не змінюється, кліренс вільної від іонів натрію води та натрій-калієвий коефіцієнт змін не зазнавали.

Таблиця 3.1

**Показники функції нирок через 2 год розвитку гострої гемічної гіпоксії середнього ступеня тяжкості ( $x \pm Sx$ )**

Показник, $E_{440}/\text{год} \cdot \text{г}$	Контроль (n=8)	Гемічна гіпоксія (n=10)
Діурез, мл/2 год $\cdot$ 100г	3,97 $\pm$ 0,14	1,40 $\pm$ 0,38 p< 0,001
Концентрація іонів калію в сечі, ммоль/л	9,06 $\pm$ 1,039	37,15 $\pm$ 11,14 p< 0,05
Екскреція іонів калію, мкмоль/2 год $\cdot$ 100г	40,22 $\pm$ 5,637	148,97 $\pm$ 41,313 p< 0,05
Концентрація іонів калію в плазмі крові, ммоль/л	5,28 $\pm$ 0,238	4,1 $\pm$ 0,335 p< 0,05
Концентрація креатиніну в сечі, ммоль/л	0,93 $\pm$ 0,019	1,42 $\pm$ 0,031 p< 0,001
Екскреція креатиніну, мкмоль/2 год $\cdot$ 100г	4,08 $\pm$ 0,201	6,06 $\pm$ 0,427 p< 0,01
Концентрація креатиніну в плазмі крові, ммоль/л	65,62 $\pm$ 1,891	57,9 $\pm$ 2,45 p< 0,05
Кліренс вільної від іонів натрію води, мл/2 год $\cdot$ 100г	4,37 $\pm$ 0,171	4,11 $\pm$ 0,332
Відносна реабсорбція води у канальцях, %	92,93 $\pm$ 0,212	95,92 $\pm$ 0,195 p< 0,001
Натрій-калієвий коефіцієнт сечі, од.	0,04 $\pm$ 0,002	0,08 $\pm$ 0,031
Концентраційний індекс ендogenousного креатиніну, од.	14,21 $\pm$ 0,431	24,88 $\pm$ 1,221 p< 0,001
Клубочкова фільтрація, мкл/хв $\cdot$ 100г	389,9 $\pm$ 20,9	158,1 $\pm$ 37,4 p< 0,001
Концентрація білка в сечі, г/л	0,001 $\pm$ 0,0003	0,006 $\pm$ 0,0005 p< 0,001
Екскреція білка, мг/2 год $\cdot$ 100г	0,008 $\pm$ 0,001	0,03 $\pm$ 0,002 p< 0,001
Екскреція білка, мг/100 мкл $C_{cr}$	0,001 $\pm$ 0,0002	0,003 $\pm$ 0,0002 p< 0,01

Оцінка показників транспорту іонів натрію за ушкодження нирок та печінки при гострій гемічній гіпоксії середнього ступеня тяжкості через 2 год після введення нітриту натрію показала (табл. 3.2) зростання

фільтраційної фракції іонів натрію та його екскреції. Концентрація іонів натрію в плазмі крові мала тенденцію до зниження. Зростали концентраційний індекс та кліренс іонів натрію. Абсолютна, відносна, проксимальна та дистальна реабсорбція іонів натрію знижувалася.

Таблиця 3.2

**Показники транспорту іонів натрію за умов гострої гемічної гіпоксії  
( $\bar{x} \pm Sx$ )**

Показник, $E_{440}/\text{год} \cdot \text{г}$	Контроль (n=8)	Гемічна гіпоксія (n=10)
Концентрація іонів натрію в сечі, ммоль/л	0,31±0,028	2,25±0,797
Концентрація іонів натрію в плазмі крові, ммоль/л	129,68±6,093	121,5±9,85
Фільтраційна фракція іонів натрію, мкмоль/хв • 100г	67,68±5,587	109,07±16,227 p< 0,05
Екскреція іонів натрію, мкмоль/2 год • 100г	1,41±0,168	14,47±7,864
Екскреція іонів натрію, мкмоль/100 мкл $C_{cr}$	0,26±0,016	1,59±0,818
Екскреторна фракція іонів натрію, мкмоль/хв	0,01±0,001	0,12±0,065
Абсолютна реабсорбція іонів натрію, мкмоль/хв • 100г	108,9±16,2	67,7±5,6 p< 0,05
Відносна реабсорбція іонів натрію, %	99,98±0,001	99,85±0,086 p< 0,05
Концентраційний індекс іонів натрію, ум.од.	0,002±0,0002	0,03±0,021
Кліренс іонів натрію, мл/2 год • 100г	0,01±0,001	0,15±0,094
Дистальна реабсорбція іонів натрію, мкмоль/2 год • 100г	563,9±21,5	187,2±52,1 p< 0,001
Проксимальна реабсорбція іонів натрію, мкмоль/2 год • 100г	6,09±0,37	2,42±0,61 p< 0,001
Дистальна реабсорбція іонів натрію, мкмоль/100 мкл $C_{cr}$	0,91±0,038	0,48±0,51 p< 0,001
Проксимальна реабсорбція іонів натрію, мкмоль/100 мкл $C_{cr}$	12,05±0,571	11,65±0,941

Дослідження кислоторегулювальної функції нирок за умов гострої гемічної гіпоксії показало наступне (табл. 3.3). Екскреція кислот, що титруються, та екскреція аміаку знижувалася. Амонійний коефіцієнт зростав та концентрація іонів водню в сечі зростали, а їх екскреція змін не зазнавала. Стандартизована екскреція іонів водню за швидкістю клубочкової фільтрації знижувалася вірогідно. Крім того, екскреція кислот, що титруються, та аміаку, розраховані на 100 мкл клубочкової фільтрації, також знижувалися, рН сечі зростав.

Таблиця 3.3

**Показники кислоторегулювальної функції нирок за розвитку гострої гемічної гіпоксії середнього ступеня тяжкості ( $\bar{x} \pm S_x$ )**

Показник	Контроль (n=8)	Гемічна гіпоксія (n=10)
Екскреція кислот, що титруються, мкмоль/2 год • 100г	40,15±6,086	18,89±2,005 p< 0,01
Екскреція аміаку, мкмоль/2 год • 100г	75,71±5,604	65,67±6,213
Амонійний коефіцієнт, од.	2,01±0,204	3,57±0,288 p< 0,01
Екскреція іонів водню, нмоль/2 год • 100г	3,61±1,141	3,66±0,241
Екскреція іонів водню, нмоль/100 мкл C <sub>cr</sub>	0,69±0,024	0,42±0,019 p< 0,001
Екскреція кислот, що титруються, нмоль/100 мкл C <sub>cr</sub>	7,69±1,068	2,23±0,319 p< 0,001
Екскреція аміаку, нмоль/100 мкл C <sub>cr</sub>	14,54±0,663	7,62±0,640 p< 0,001
рН сечі	6,64±0,128	7,22±0,115 p< 0,01

Проведення кореляційного аналізу дало можливість встановити ряд вірогідних кореляційних залежностей між показниками функції нирок при гострій гемічній гіпоксії середнього ступеня тяжкості через 2 год після введення нітриту натрію (табл. 3.4). Так, діурез виявляв позитивні кореляційні залежності між клубочковою фільтрацією, дистальною



реабсорбцією іонів натрію, екскрецією креатиніну та іонів водню. Концентрація іонів натрію в сечі прямо-пропорційно корелювала з екскреціями іонів натрію, іонів калію, екскреторною фракцією іонів натрію. Концентрація іонів калію в сечі позитивно корелювала з екскрецією іонів калію. Концентрація іонів натрію в плазмі крові прямо-пропорційно корелювала з фільтраційною фракцією іонів натрію та абсолютною реабсорбцією цього катіону. Концентрація креатиніну в сечі виявляла негативну кореляційну залежність щодо відносної реабсорбції іонів натрію. Концентрація креатиніну в плазмі крові негативно корелювала з концентраційним індексом ендogenous креатиніну та відотною реабсорбцією води в каналцях. Екскреція креатиніну позитивно корелювала з екскрецією іонів водню та негативно корелювала з концентрацією білка сечі. Екскреція іонів натрію позитивно корелювала з екскреторною фракцією іонів натрію. Клубочкова фільтрація прямо-пропорційно корелювала з абсолютною, дистальною, проксимальною реабсорбціями іонів натрію, його фільтраційною фракцією та екскрецією креатиніну і іонів водню. Абсолютна реабсорбція іонів натрію позитивно корелювала з фільтраційною фракцією іонів натрію. Відносна реабсорбція води прямо корелювала з концентраційним індексом ендogenous креатиніну. Дистальна реабсорбція іонів натрію прямо корелювала з проксимальною реабсорбцією цього катіону та проксимальною і дистальною реабсорбціями іонів натрію, стандартизованими за швидкістю клубочкової фільтрації та екскрецією іонів водню і креатиніну. Проксимальна реабсорбція іонів натрію, стандартизована за швидкістю клубочкової фільтрації, позитивно корелювала з концентрацією іонів калію в плазмі крові. Проксимальна реабсорбція іонів натрію позитивно корелювала з проксимальною реабсорбцією іонів натрію, стандартизованою за швидкістю клубочкової фільтрації та екскрецією креатиніну. Дистальна реабсорбція іонів натрію, стандартизована за швидкістю клубочкової фільтрації, прямо корелювала з проксимальною

реабсорбцією іонів натрію, стандартизованою за швидкістю клубочкової фільтрації та концентрацією іонів калію в плазмі крові, рН сечі негативно корелював з екскрецією аміаку.

Таблиця 3.4

**Пари кореляційних зв'язків між показниками функції нирок через 2 год розвитку гострої гемічної гіпоксії ( $x \pm Sx$ )**

Пари кореляційних зв'язків		Коефіцієнт кореляції, $r_{xy}$	Вірогідність кореляційного зв'язку, $p$
Діурез	Клубочкова фільтрація	0,802	<0,01
Діурез	Екскреція креатиніну	0,940	<0,001
Діурез	Екскреція іонів водню	0,994	<0,001
Концентрація іонів натрію в сечі	Екскреція іонів натрію	0,819	<0,01
Концентрація іонів натрію в сечі	Екскреція іонів калію	0,660	<0,05
Концентрація іонів натрію в сечі	Екскреторна фракція іонів натрію	0,817	<0,01
Концентрація іонів калію в сечі	Екскреція іонів калію	0,912	<0,001
Концентрація іонів натрію в плазмі	Фільтраційна фракція іонів натрію	0,841	<0,01
Концентрація іонів натрію в плазмі	Абсолютна реабсорбція іонів натрію	0,842	<0,01
Концентрація креатиніну в сечі	Відносна реабсорбція іонів натрію	-0,760	<0,02
Концентрація креатиніну в плазмі крові	Концентраційний індекс ендogenous креатиніну	-0,857	<0,01
Концентрація креатиніну в плазмі крові	Відносна реабсорбція води у каналцях	-0,884	<0,001
Екскреція креатиніну	Екскреція іонів водню	0,933	<0,001
Екскреція креатиніну	Концентрація білка в сечі	-0,638	<0,05
Екскреція іонів натрію	Екскреторна фракція іонів натрію	0,999	<0,001
Клубочкова фільтрація	Абсолютна реабсорбція іонів натрію	0,812	<0,01

## Продовження

Клубочкова фільтрація	Дистальна реабсорбція іонів натрію	0,651	<0,05
Клубочкова фільтрація	Екскреція креатиніну	0,856	<0,01
Клубочкова фільтрація	Екскреція іонів водню	0,805	<0,01
Клубочкова фільтрація	Фільтраційна фракція іонів натрію	0,813	<0,01
Клубочкова фільтрація	Проксимальна реабсорбція іонів натрію	0,816	<0,01
Абсолютна реабсорбція іонів натрію	Фільтраційна фракція іонів натрію	1,000	<0,001
Відносна реабсорбція води у каналцях	Концентраційний індекс ендogenous креатиніну	0,988	<0,001
Дистальна реабсорбція іонів натрію	Проксимальна реабсорбція іонів натрію	0,809	<0,001
Дистальна реабсорбція іонів натрію	Проксимальна реабсорбція іонів натрію (100 мкл КФ)	0,894	<0,001
Дистальна реабсорбція іонів натрію	Дистальна реабсорбція іонів натрію (100 мкл КФ)	0,791	<0,01
Дистальна реабсорбція іонів натрію	Екскреція іонів водню	0,645	<0,05
Дистальна реабсорбція іонів натрію	Екскреція креатиніну	0,731	<0,02
Проксимальна реабсорбція іонів натрію (100 мкл КФ)	Концентрація іонів калію в плазмі крові	0,720	<0,02
Проксимальна реабсорбція іонів натрію	Проксимальна реабсорбція іонів натрію (100 мкл КФ)	0,845	<0,01
Проксимальна реабсорбція іонів натрію	Екскреція креатиніну	0,737	<0,02
Дистальна реабсорбція іонів натрію (100 мкл КФ)	Проксимальна реабсорбція іонів натрію (100 мкл КФ)	0,831	<0,01
Дистальна реабсорбція іонів натрію (100 мкл КФ)	Концентрація іонів калію в плазмі крові	0,646	<0,05
pH сечі	Екскреція аміаку	-0,800	<0,01

На рис. 3.1 наведено регресійний аналіз взаємозв'язків між діурезом та клубочковою фільтрацією, екскрецією креатиніну, екскрецією іонів водню за розвитку ушкодження нирок та печінки при гострій гемічній гіпоксії.

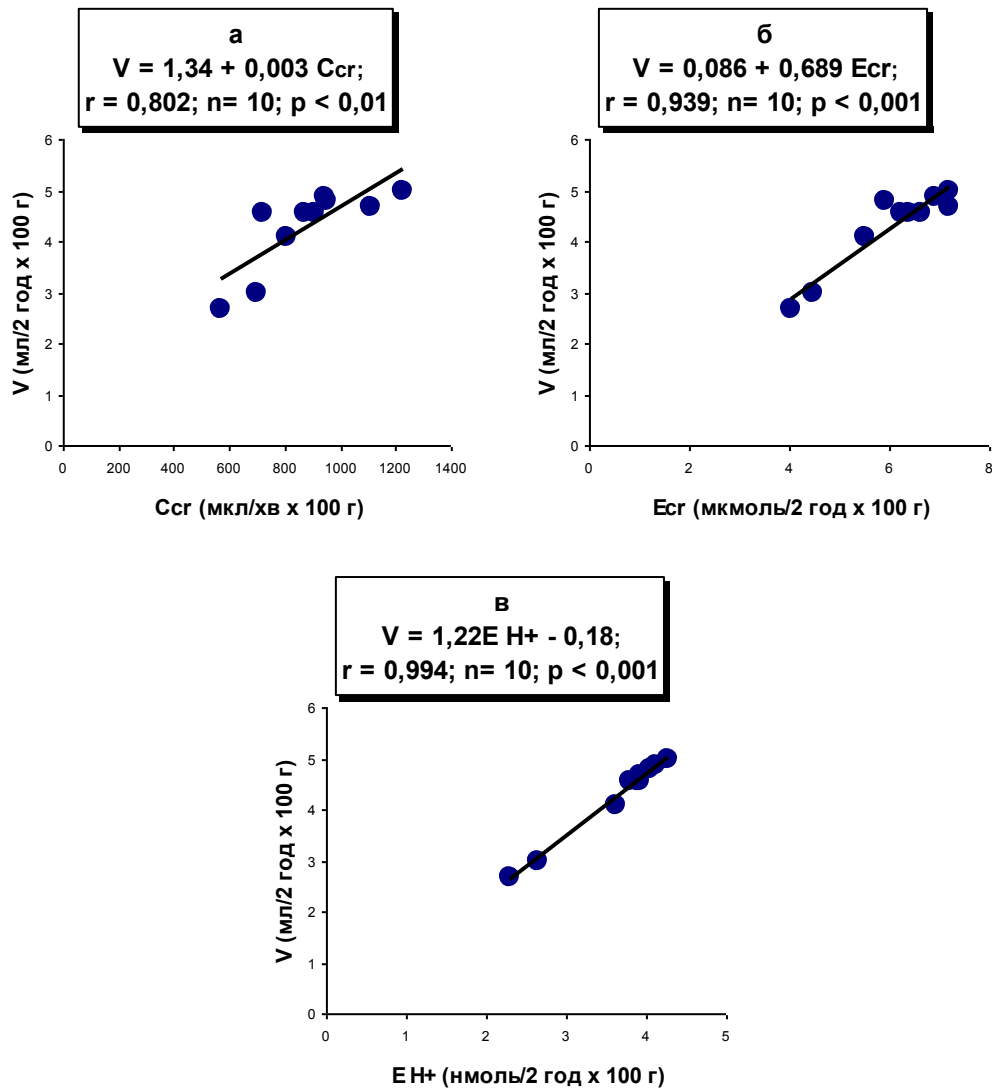


Рис. 3.1. Регресійний аналіз взаємозв'язків між діурезом та клубочковою фільтрацією, екскрецією креатиніну, екскрецією іонів водню при гострій гемічній гіпоксії а) вісь абсцис – клубочкова фільтрація (мкл/хв×100 г), вісь ординат – діурез (мл/2 год×100 г); б) вісь абсцис – екскреція креатиніну (мкмоль/2 год×100 г), вісь ординат – діурез (мл/2 год×100 г); в) вісь абсцис – екскреція іонів водню (нмоль/2 год×100 г), вісь ординат – діурез (мл/2 год×100 г).  $r$  – коефіцієнт кореляції,  $n$  – число спостережень,  $p$  – достовірність кореляційного зв'язку.

За гострої гемічної гіпоксії середнього ступеня тяжкості виявлено пряму регресійну залежність між концентрацією іонів натрію в сечі та екскрецією іонів калію, натрію, екскреторною фракцією іонів натрію (рис. 3.2).

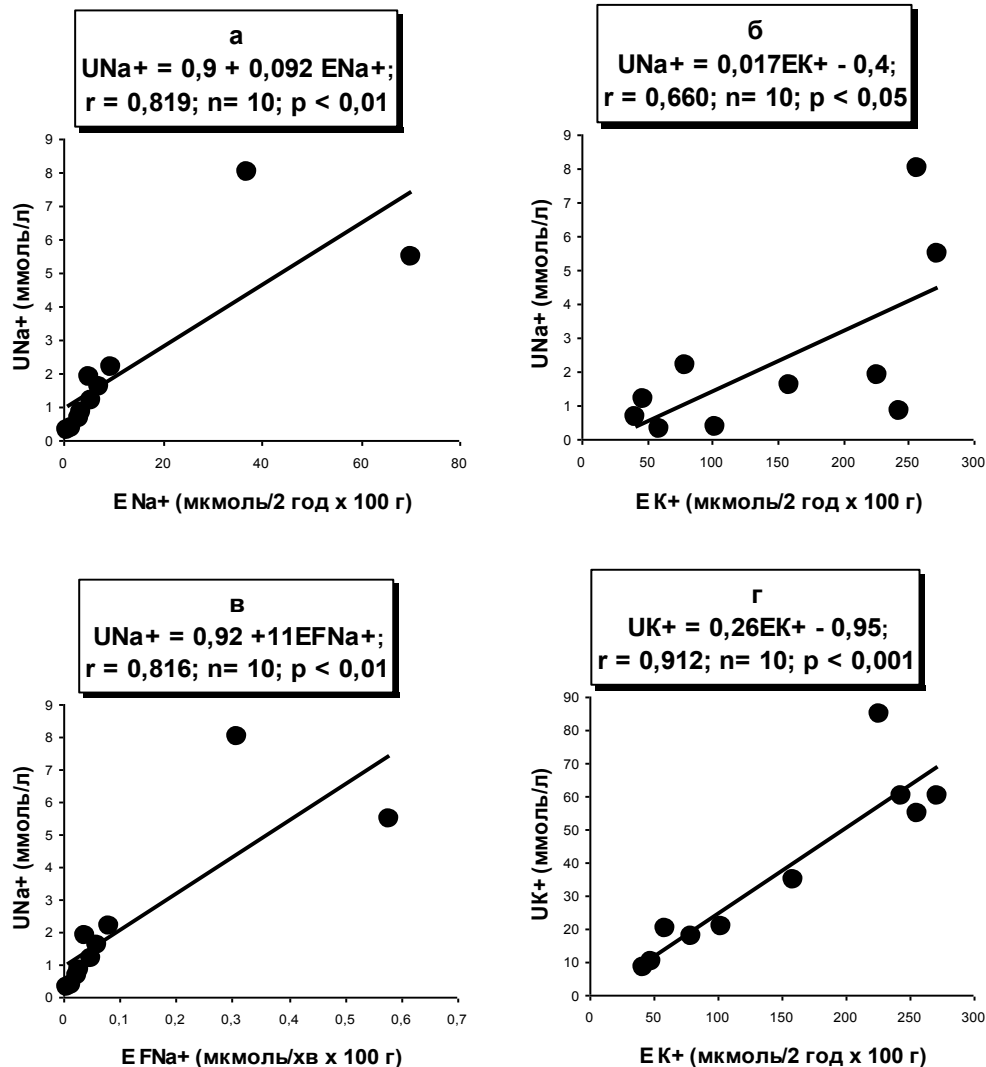


Рис. 3.2. Регресійний аналіз взаємозв'язків між концентрацією іонів натрію в сечі, екскрецією іонів калію, натрію екскреторною фракцією іонів натрію при гострій гемічній гіпоксії а) вісь абсцис – екскреція іонів натрію (мкмоль/2год·100г), вісь ординат – концентрація іонів натрію в сечі (ммоль/л); б) вісь абсцис – екскреція іонів калію (мкмоль/2год·100г), вісь ординат – концентрація іонів натрію в сечі (ммоль/л); в) вісь абсцис – екскреторна фракція іонів натрію (мкмоль/хв·100г), вісь ординат – концентрація іонів натрію в сечі (ммоль/л); г) вісь абсцис – екскреція іонів калію (мкмоль/2год·100г), вісь ординат – концентрація іонів калію в сечі (ммоль/л).

$r$  – коефіцієнт кореляції,  $n$  – число спостережень,  
 $p$  – достовірність кореляційного зв'язку.

На рис. 3.3 наведено регресійні взаємозв'язки між концентрацією іонів натрію в плазмі крові, фільтраційною фракцією іонів натрію, абсолютною, відносною реабсорбціями іонів натрію, концентрацією креатиніну в сечі та плазмі крові, концентраційним індексом ендogenous креатиніну за даного патологічного процесу.

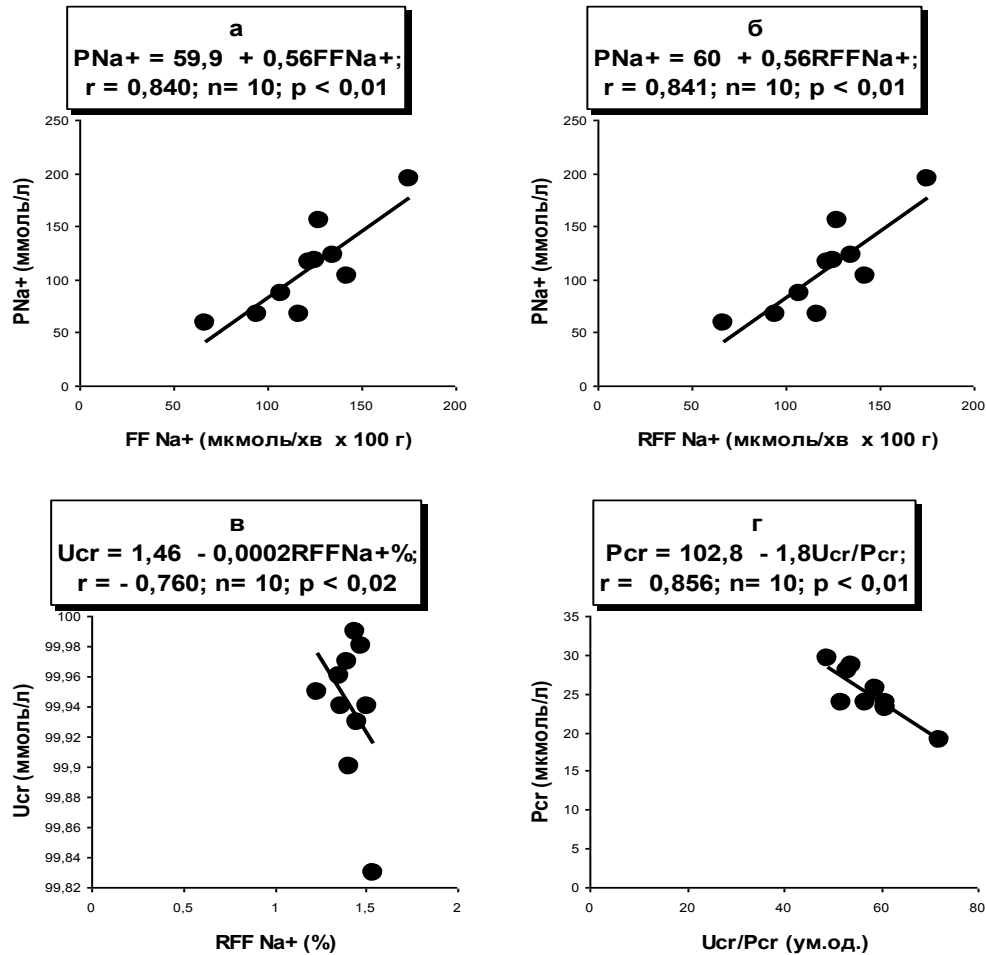


Рис. 3.3. Регресійний аналіз взаємозв'язків між концентрацією іонів натрію в плазмі крові, фільтраційною фракцією іонів натрію, абсолютною, відносною реабсорбціями іонів натрію, концентрацією креатиніну в сечі та плазмі крові, концентраційним індексом ендogenous креатиніну при гострій гемічній гіпоксії а) вісь абсцис – фільтраційна фракція іонів натрію (мкмоль/хв·100 г), вісь ординат – концентрація іонів натрію в плазмі крові (мкмоль/л); б) вісь абсцис – абсолютна реабсорбція іонів натрію (мкмоль/хв·100 г), вісь ординат – концентрація іонів натрію в плазмі крові (мкмоль/л); в) вісь абсцис – відносна реабсорбція іонів натрію (%), вісь ординат – концентрація креатиніну в сечі (ммоль/л); г) вісь абсцис – концентраційний індекс ендogenous креатиніну (ум.од.), вісь ординат – концентрація креатиніну в плазмі крові (мкмоль/л).  $r$  – коефіцієнт кореляції,  $n$  – число спостережень,  $p$  – достовірність кореляційного зв'язку.

При гострій гемічній гіпоксії виявлені регресійні залежності між концентрацією креатиніну в плазмі крові, відносною реабсорбцією води, екскрецією креатиніну, іонів водню, концентрацією білка в сечі, екскреторною фракцією іонів натрію (рис. 3.4).

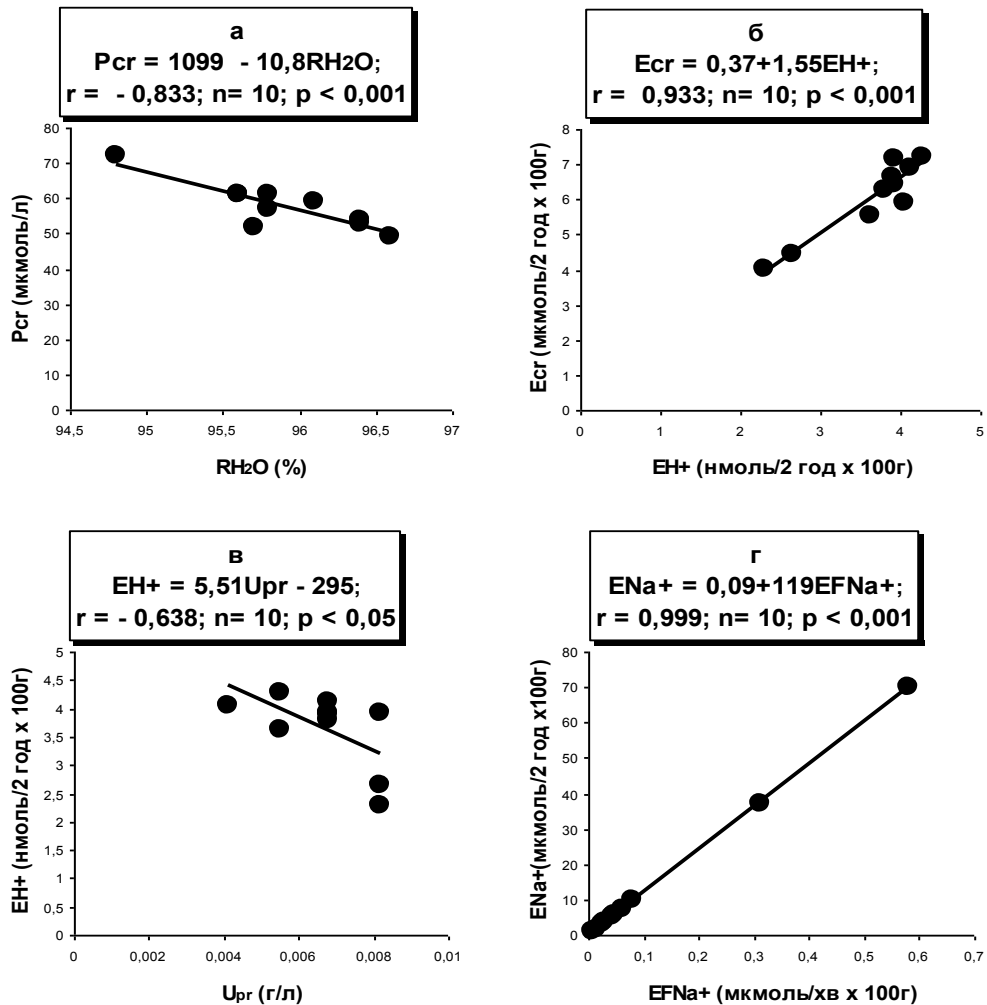


Рис. 3.4. Регресійний аналіз взаємозв'язків між концентрацією креатиніну в плазмі крові, відносною реабсорбцією води, екскрецією креатиніну, іонів водню, концентрацією білка в сечі, екскреторною фракцією іонів натрію при гострій гемічній гіпоксії а) вісь абсцис – відносна реабсорбція води (%), вісь ординат – концентрація креатиніну в плазмі крові (мкмоль/л); б) вісь абсцис – екскреція іонів водню (нмоль/2 год·100 г), вісь ординат – екскреція креатиніну (мкмоль/2 год·100 г); в) вісь абсцис – концентрація білка в сечі (г/л), вісь ординат – екскреція іонів водню (нмоль/2 год·100 г); г) вісь абсцис – екскреторна фракція іонів натрію (мкмоль/хв·100 г), вісь ординат – екскреція іонів натрію (мкмоль/2 год·100 г).

$r$  – коефіцієнт кореляції,  $n$  – число спостережень,  $p$  – достовірність кореляційного зв'язку.

На рис. 3.5 наведено регресійний аналіз взаємозв'язків між клубочковою фільтрацією, абсолютною, дистальною реабсорбціями іонів натрію, екскрецією креатиніну, іонів водню за розвитку гострої гемічної гіпоксії.

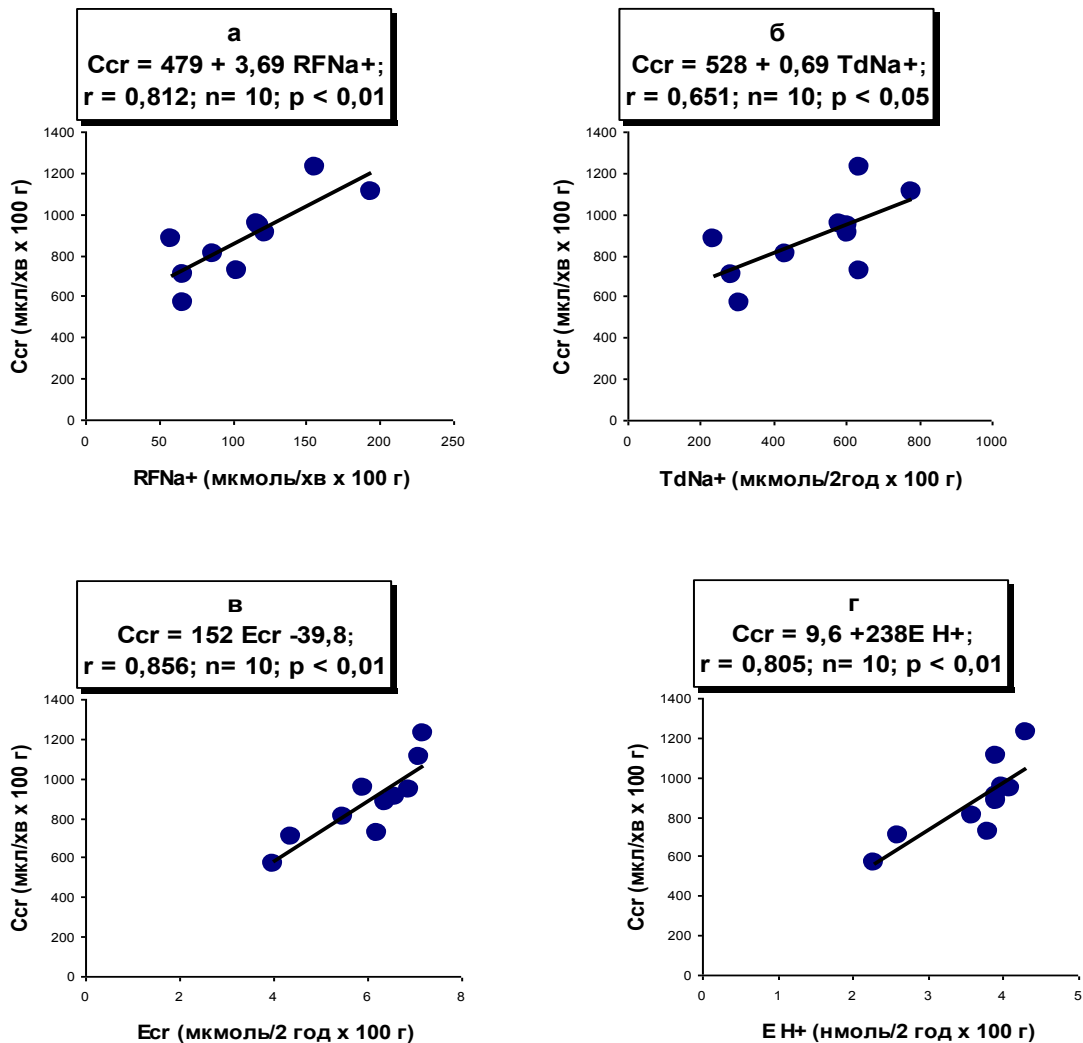


Рис. 3.5. Регресійний аналіз взаємозв'язків між клубочковою фільтрацією, абсолютною, дистальною реабсорбціями іонів натрію, екскрецією креатиніну, іонів водню при гострій гемічній гіпоксії а) вісь абсцис – абсолютна реабсорбція іонів натрію (мкмоль/хв·100г), вісь ординат – клубочкова фільтрація (мкл/хв·100 г); б) вісь абсцис – дистальна реабсорбція іонів натрію (мкмоль/2 год·100 г), вісь ординат – клубочкова фільтрація (мкл/хв·100 г); в) вісь абсцис – екскреція креатиніну (мкмоль/2 год·100 г), вісь ординат – клубочкова фільтрація (мкл/хв·100 г); г) вісь абсцис – екскреція іонів водню (нмоль/2 год·10 г), вісь ординат – клубочкова фільтрація (мкл/хв·100 г).

$r$  – коефіцієнт кореляції,  $n$  – число спостережень,  $p$  – достовірність кореляційного зв'язку.



За досліджуваного патологічного процесу виявлено регресійний аналіз взаємозалежностей між клубочковою фільтрацією, абсолютною, проксимальною реабсорбціями іонів натрію, фільтраційною фракцією іонів натрію, відносною реабсорбцією води, концентраційним індексом ендogenous креатиніну (рис. 3.6).

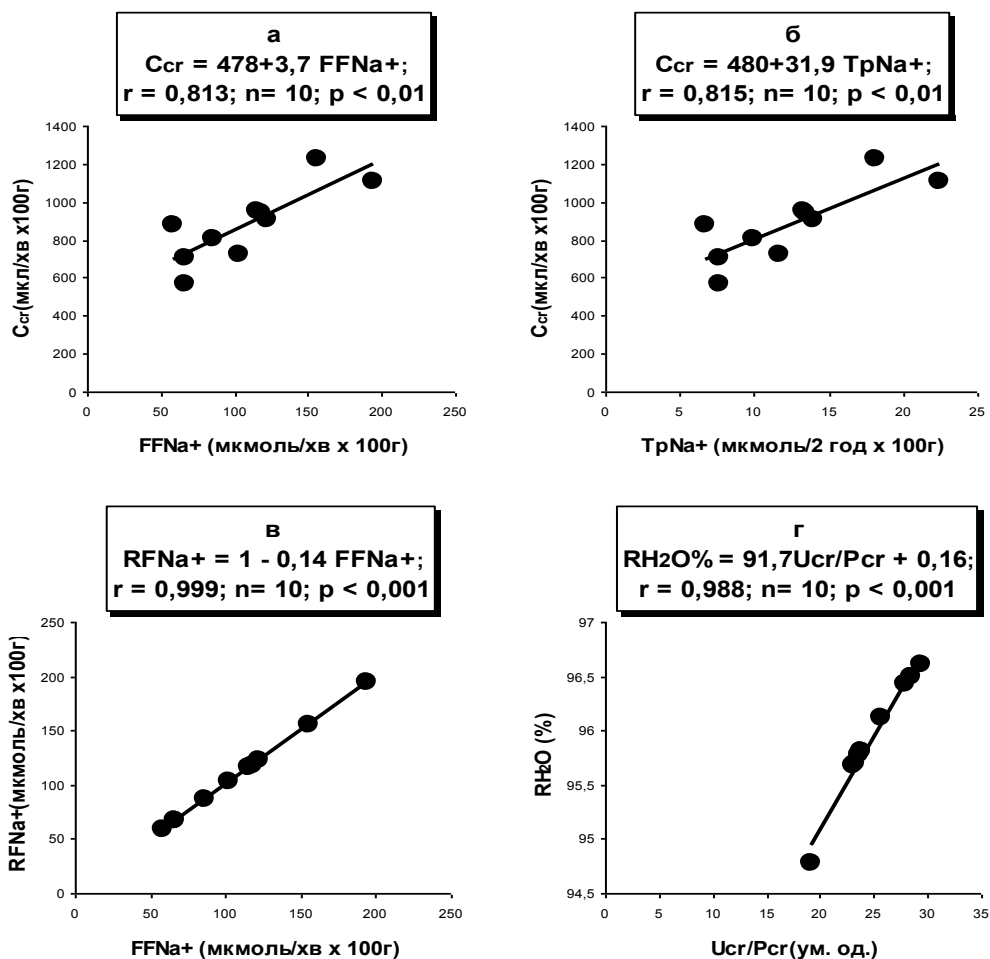


Рис. 3.6. Регресійний аналіз взаємозв'язків між клубочковою фільтрацією, абсолютною, проксимальною реабсорбціями іонів натрію, фільтраційною фракцією іонів натрію, відносною реабсорбцією води, концентраційним індексом ендogenous креатиніну при гострій гемічній гіпоксії а) вісь абсцис – фільтраційна фракція іонів натрію (мкмоль/хв  $\cdot 100$  г), вісь ординат – клубочкова фільтрація (мкл/хв  $\cdot 100$  г); б) вісь абсцис – проксимальна реабсорбція іонів натрію (мкмоль/2 год  $\cdot 100$  г), вісь ординат – клубочкова фільтрація (мкл/хв  $\cdot 100$  г); в) вісь абсцис – фільтраційна фракція іонів натрію (мкмоль/хв  $\cdot 100$  г), вісь ординат – абсолютна реабсорбція іонів натрію (мкмоль/хв  $\cdot 100$  г); г) вісь абсцис – концентраційний індекс ендogenous креатиніну (ум.од.), вісь ординат – відносна реабсорбція води (%).  $r$  – коефіцієнт кореляції,  $n$  – число спостережень,  $p$  – достовірність кореляційного зв'язку.

На рис. 3.7 наведено регресійний аналіз взаємозв'язків між дистальною, проксимальною реабсорбціями іонів натрію, екскрецією іонів водню за розвитку морфологічних змін у нирках та печінці при гострій гемічній гіпоксії.

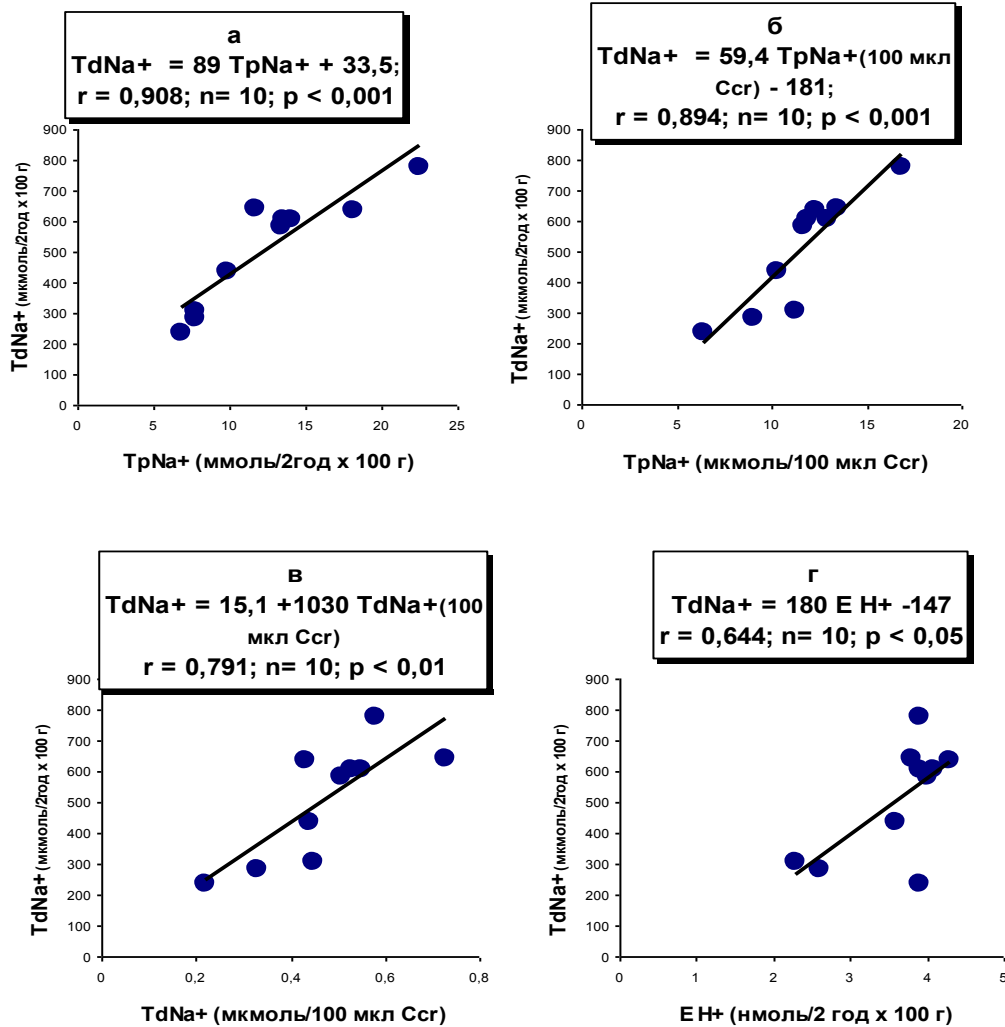


Рис. 3.7. Регресійний аналіз взаємозв'язків між дистальною, проксимальною реабсорбціями іонів натрію, екскрецією іонів водню при гострій гемічній гіпоксії а) вісь абсцис – проксимальна реабсорбція іонів натрію (ммоль/2год·100 г), вісь ординат – дистальна реабсорбція іонів натрію (ммоль/2год·100 г); б) вісь абсцис – проксимальна реабсорбція іонів натрію (ммоль/100 мкл клубочкового фільтрату), вісь ординат – дистальна реабсорбція іонів натрію (ммоль/2год·100 г); в) вісь абсцис – дистальна реабсорбція іонів натрію (ммоль/100 мкл клубочкового фільтрату), вісь ординат – дистальна реабсорбція іонів натрію (ммоль/2год·100 г); г) вісь абсцис – екскреція іонів водню (ммоль/2год·100 г), вісь ординат – дистальна реабсорбція іонів натрію (ммоль/2год·100 г).

$r$  – коефіцієнт кореляції,  $n$  – число спостережень,  $p$  – достовірність кореляційного зв'язку.

За даного процесу виявлені регресійні взаємозв'язки між дистальною, проксимальною реабсорбціями іонів натрію, екскрецією креатиніну, концентрацією іонів калію в плазмі крові, які наведені на рис. 3.8.

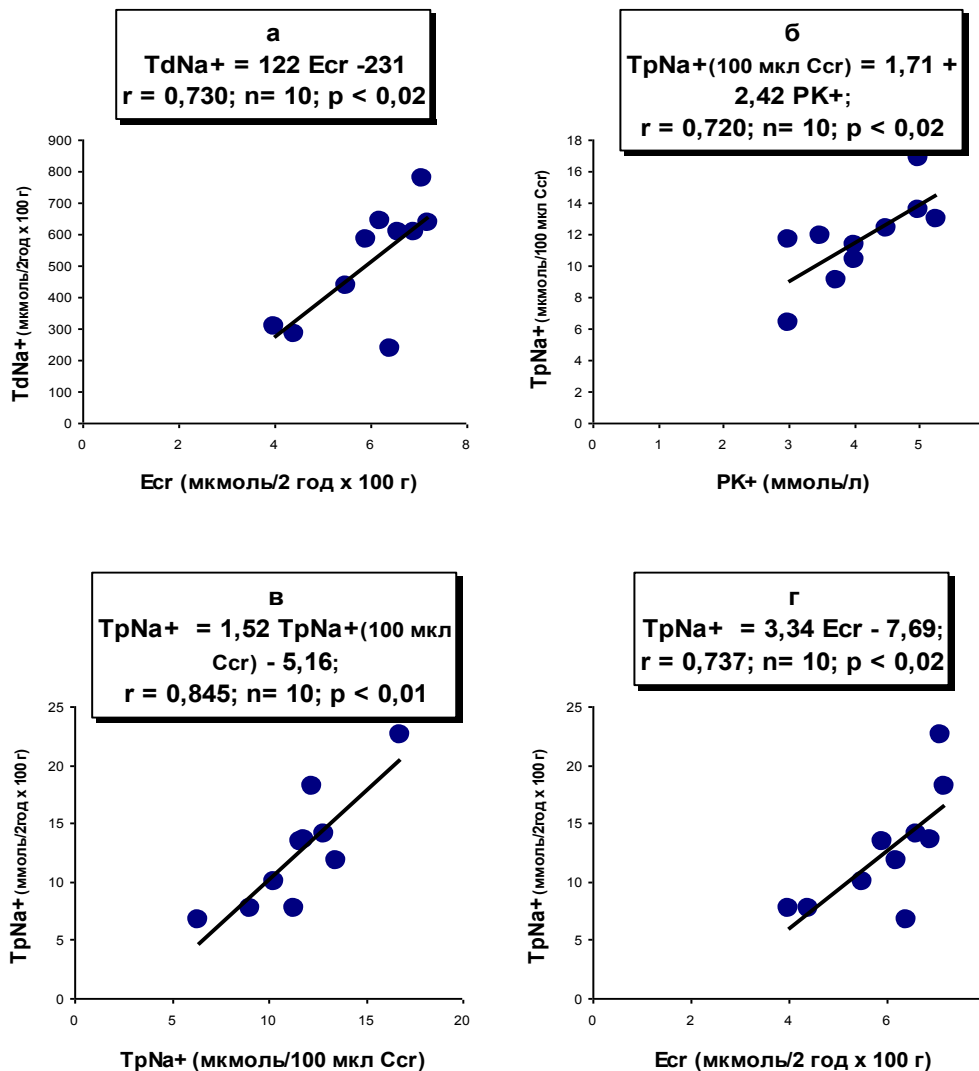


Рис. 3.8. Регресійний аналіз взаємозв'язків між дистальною, проксимальною реабсорбціями іонів натрію, екскрецією креатиніну, концентрацією іонів калію в плазмі крові при гострій гемічній гіпоксії а) вісь абсцис – екскреція креатиніну (мкмоль/2год·100 г), вісь ординат – дистальна реабсорбція іонів натрію (мкмоль/2год·100 г); б) вісь абсцис – концентрація іонів калію в плазмі крові (ммоль/л), вісь ординат – проксимальна реабсорбція іонів натрію (мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату); в) вісь абсцис – проксимальна реабсорбція іонів натрію (мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату), вісь ординат – проксимальна реабсорбція іонів натрію (ммоль/2год·100 г); г) вісь абсцис – екскреція креатиніну (мкмоль/2год·100 г), вісь ординат – проксимальна реабсорбція іонів натрію (ммоль/2год·100 г).

$r$  – коефіцієнт кореляції,  $n$  – число спостережень,  $p$  – достовірність кореляційного зв'язку.

На рис. 3.9 наведено регресійний аналіз взаємозв'язків між дистальною, проксимальною реабсорбціями іонів натрію, рН сечі, концентрацією іонів калію в плазмі крові, екскрецією аміаку, кліренсом іонів водню сечі за розвитку досліджуваного патологічного процесу.

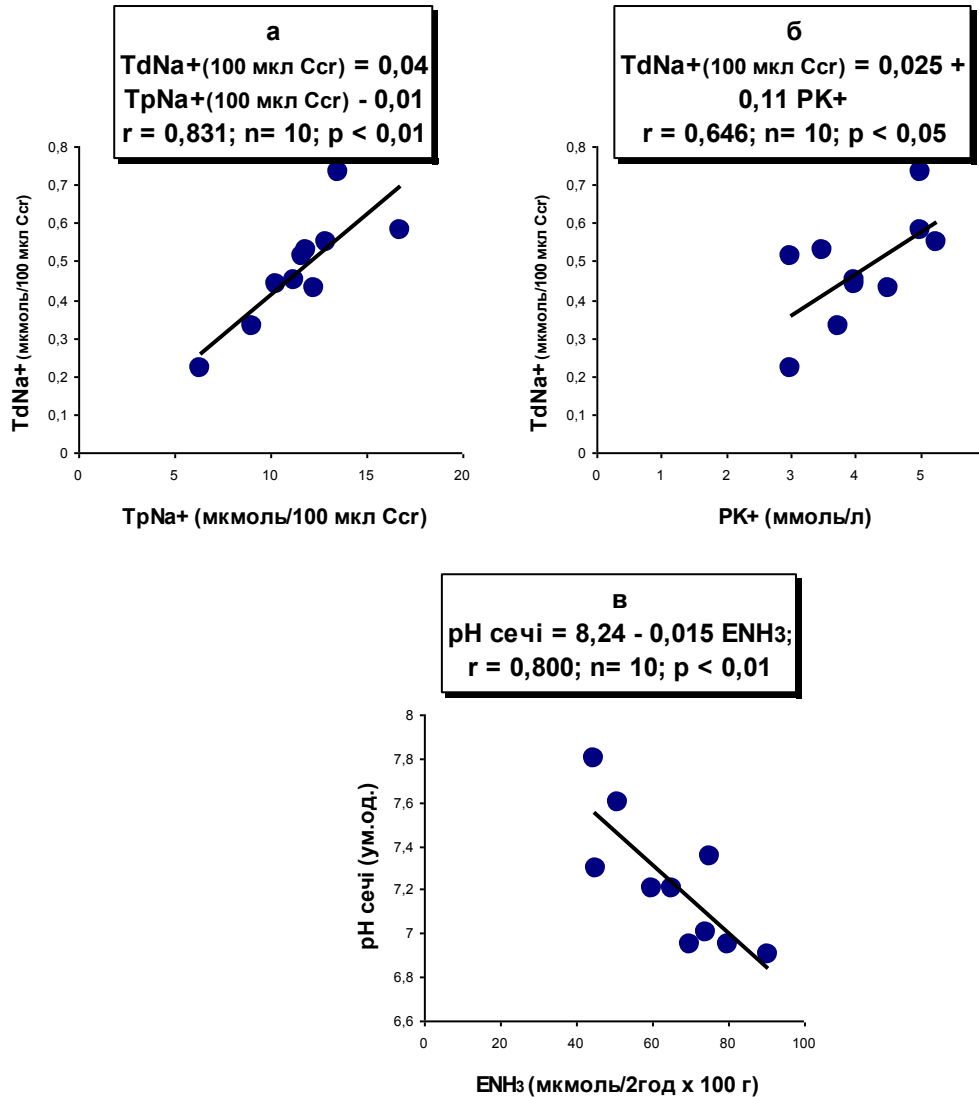


Рис. 3.9. Регресійний аналіз взаємозв'язків між дистальною, проксимальною реабсорбціями іонів натрію, рН сечі, концентрацією іонів калію в плазмі крові, екскрецією аміаку, концентрацією іонів водню у сечі при гострій гемічній гіпоксії а) вісь абсцис – проксимальна реабсорбція іонів натрію (мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату), вісь ординат – дистальна реабсорбція іонів натрію (мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату); б) вісь абсцис – концентрація іонів калію в плазмі крові (ммоль/л), вісь ординат – дистальна реабсорбція іонів натрію (мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату); в) вісь абсцис – екскреція аміаку (мкмоль/2год×100 г), вісь ординат – рН сечі (ум.од.).  $r$  – коефіцієнт кореляції,  $n$  – число спостережень,  $p$  – достовірність кореляційного зв'язку.

Характер достовірних корелятивних зв'язків між клубочковою фільтрацією, дистальною реабсорбцією іонів натрію та діурезом за умов ушкодження печінки та нирок при гострій гемічній гіпоксії представлено на діаграмі багатофакторного регресійного аналізу (рис. 3.10). Інтенсивність забарвлення відповідає ступеню вираженості кореляцій.

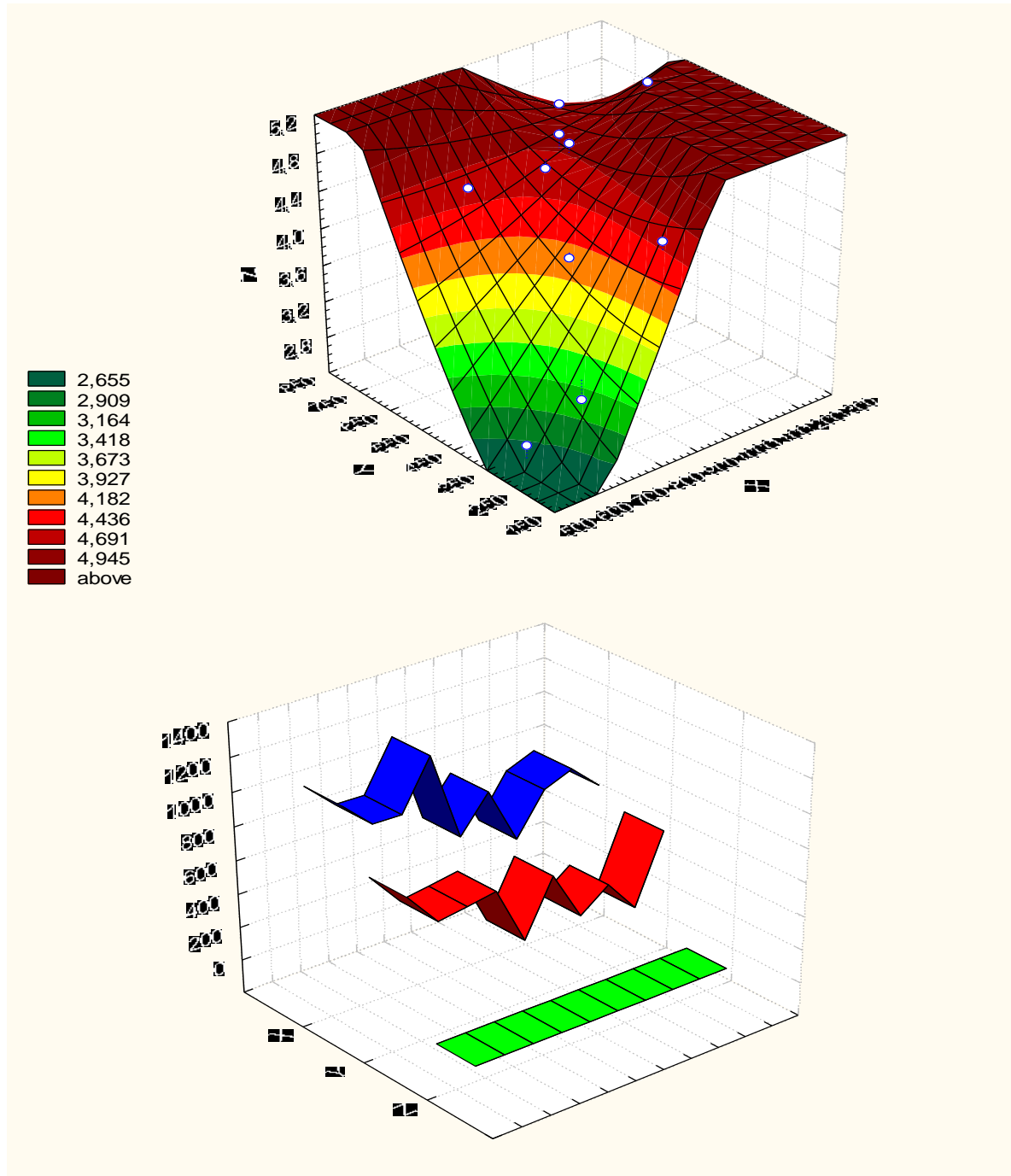


Рис. 3.10. Вираженість достовірних корелятивних зв'язків між клубочковою фільтрацією –  $X$  (мкл/хв $\times 100$  г), дистальною реабсорбцією іонів натрію –  $Y$  (мкмоль/2 год $\times 100$  г) та діурезом –  $Z$  (мл/2 год $\times 100$  г) при гострій гемічній гіпоксії. Інтенсивність забарвлення відповідає ступеню вираженості кореляцій.

Ступінь прояву вірогідних корелятивних взаємозалежностей між концентрацією іонів натрію в сечі, екскрецією іонів натрію та концентрацією іонів калію в сечі за умов ушкодження нирок та печінки при гострій гемічній гіпоксії наведено на рис. 3.11. Інтенсивність забарвлення відповідає ступеню вираженості кореляцій.

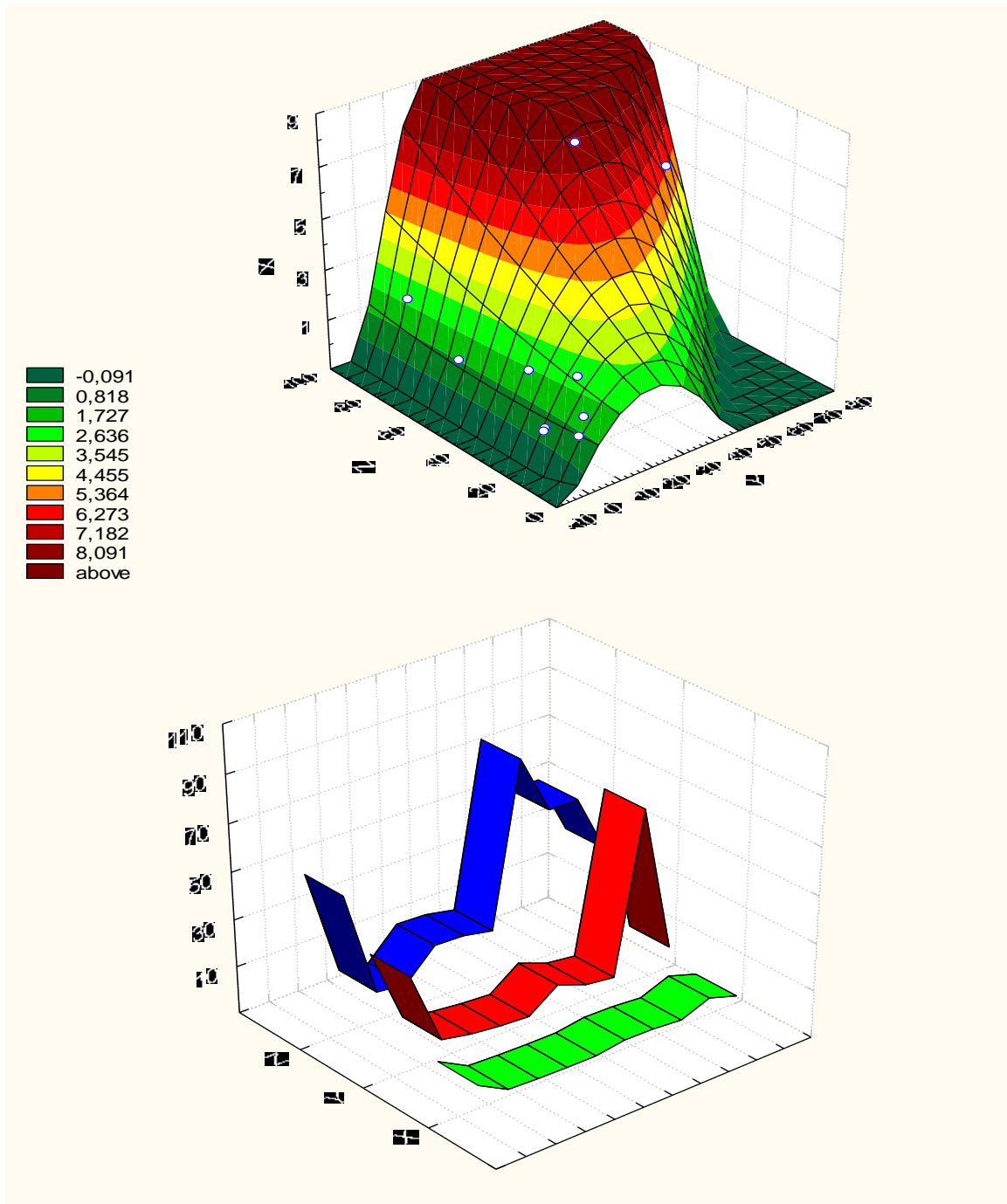


Рис. 3.11. Вираженість достовірних корелятивних зв'язків між концентрацією іонів натрію в сечі –  $X$  ( ммоль/л), екскрецією іонів натрію –  $Y$  ( мкмоль/2 год $\times$ 100 г) та концентрацією іонів калію в сечі –  $Z$  (ммоль/л) при гострій гемічній гіпоксії. Інтенсивність забарвлення відповідає ступеню вираженості кореляцій.

Багатофакторний регресійний аналіз показав вираженість достовірних корелятивних зв'язків між концентрацією іонів натрію в плазмі крові, фільтраційною фракцією іонів натрію та абсолютною реабсорбцією іонів натрію за умов розвитку функціонально-морфологічних змін у нирках та печінці при гострій гемічній гіпоксії (рис. 3.12).

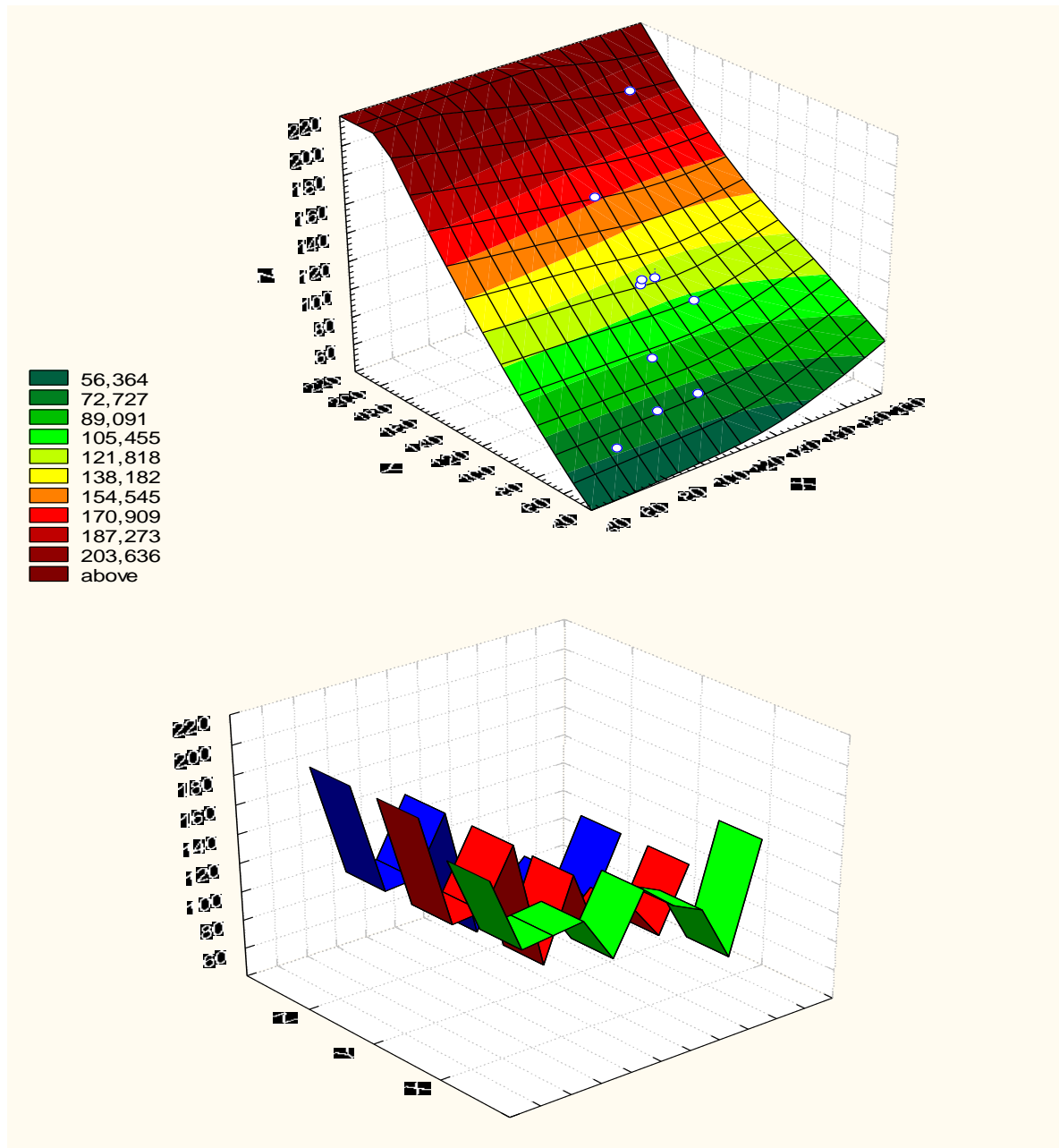


Рис. 3.12. Вираженість достовірних корелятивних зв'язків між концентрацією іонів натрію в плазмі крові –  $X$  (ммоль/л), фільтраційною фракцією іонів натрію –  $Y$  (мкмоль/хв·100 г) та абсолютною реабсорбцією іонів натрію –  $Z$  (мкмоль/хв·100 г) при гострій гемічній гіпоксії. Інтенсивність забарвлення відповідає ступеню вираженості кореляцій.

Вираженість достовірних корелятивних зв'язків між клубочковою фільтрацією, дистальною реабсорбцією іонів натрію та абсолютною реабсорбцією іонів натрію при гострій гемічній гіпоксії представлена багатофакторним регресійним аналізом (рис. 3.13). Інтенсивність забарвлення відповідає ступеню вираженості кореляцій.

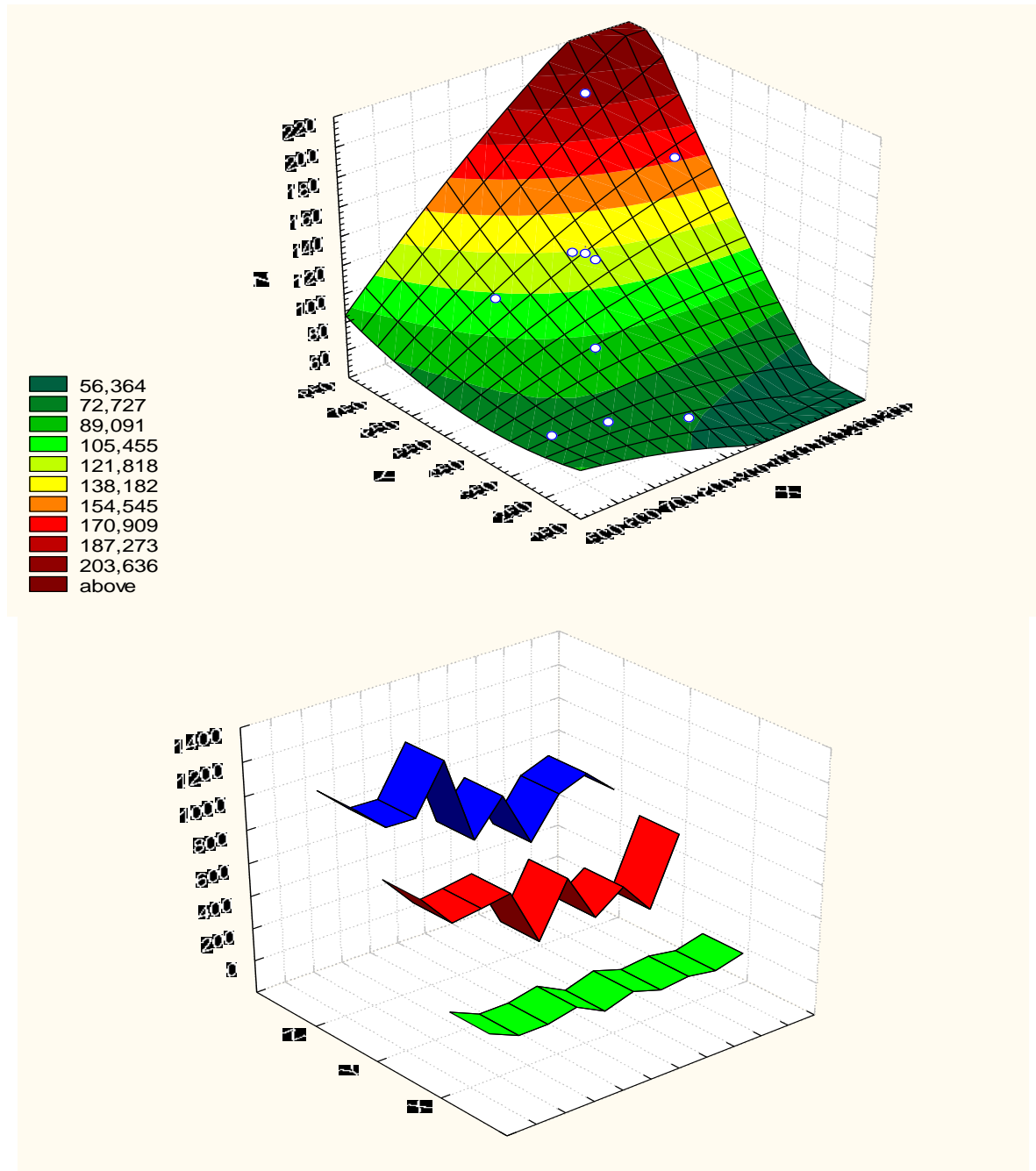


Рис. 3.13. Вираженість достовірних корелятивних зв'язків між клубочковою фільтрацією –  $X$  (мкл/хв · 100 г), дистальною реабсорбцією іонів натрію –  $Y$  (мкмоль/2 год · 100 г) та абсолютною реабсорбцією іонів натрію –  $Z$  (мкмоль/хв · 100 г) при гострій гемічній гіпоксії. Інтенсивність забарвлення відповідає ступеню вираженості кореляцій.



Найбільш цікаві дані за гострої гемічної гіпоксії наведено в табл. 3.5 та рис. 3.14. За цього патологічного процесу виявлена обернена кореляційна залежність між концентрацією білка в сечі та діурезом, дистальною і проксимальною реабсорбціями іонів натрію. Екскреція білка, стандартизована за швидкістю клубочкової фільтрації, була зв'язана прямим кореляційним зв'язком з екскрецією білка, стандартизованою за екскрецією креатиніну. Концентрація білка в сечі позитивно корелювала з концентрацією іонів калію в сечі, а стандартизована екскреція білка за екскрецією креатиніну була зв'язана негативною кореляційною залежністю з відносною реабсорбцією іонів натрію.

Таблиця 3.5

**Матриця вірогідних кореляційних зв'язків між протеїнурією та показниками функції нирок за умов гострої гемічної гіпоксії**

Пари кореляційних зв'язків		Коефіцієнт кореляції, $r_{xy}$	Вірогідність кореляційного зв'язку, $p$
Концентрація білка в сечі (мг/мл)	Діурез (мл/2 год x 100 г)	- 0,783	< 0,05
Концентрація білка в сечі (мг/мл)	Дистальна реабсорбція іонів натрію (мкмоль/ 2 год x 100 г)	- 0,777	< 0,05
Концентрація білка в сечі (мг/мл)	Проксимальна реабсорбція іонів натрію (ммоль/ 2 год x 100 г)	- 0,844	< 0,01
Концентрація білка в сечі (мг/мл)	Концентрація іонів калію в сечі (ммоль/л)	0,808	< 0,02
Екскреція білка/ 100 мкл клубочкового фільтрату	Екскреція білка/ екскреції креатиніну	0,993	< 0,001
Екскреція білка/ екскреції креатиніну	Відносна реабсорбція іонів натрію, %	- 0,708	< 0,05

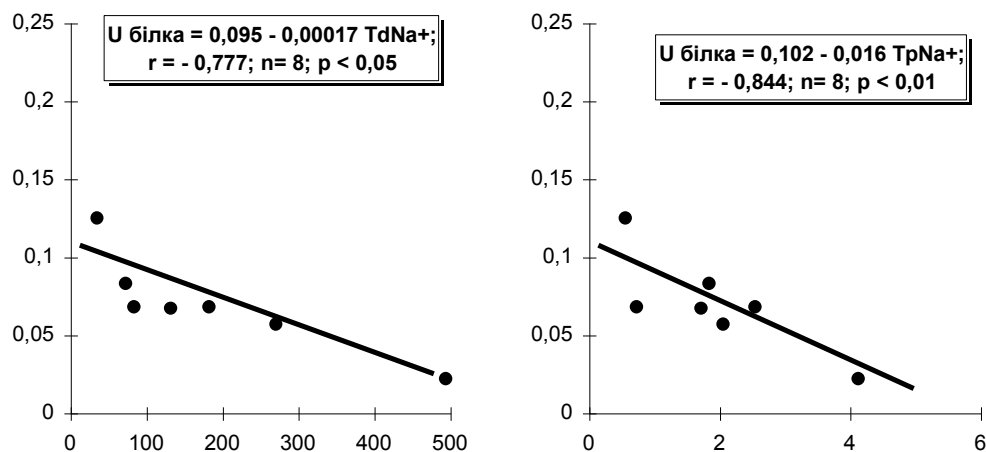


Рис.3.14. Регресійний аналіз взаємозв'язків концентрації білка в сечі з проксимальною та дистальною реабсорбціями іонів натрію при гострій гемічній гіпоксії.  $U_{\text{білка}}$  – концентрація білка в сечі (мг/мл);  $T^dNa^+$  – дистальна реабсорбція іонів натрію (мкмоль/2 год/100 г);  $T^pNa^+$  – проксимальна реабсорбція іонів натрію (ммоль/2 год/100 г);  $r$  – коефіцієнт кореляції,  $p$  – вірогідність кореляційного зв'язку,  $n$  – число спостережень.

Цікавими, на нашу думку, також є дані про те, що у інтактних тварин дистальна реабсорбція іонів натрію виявляла позитивні кореляційні зв'язки з клубочковою фільтрацією, абсолютною та проксимальною реабсорбціями іонів натрію (рис. 3.15). За умов розвитку гострої гемічної гіпоксії втрачалися позитивні кореляційні зв'язки дистальної реабсорбції іонів натрію з клубочковою фільтрацією, абсолютною та проксимальною реабсорбціями цього катіону. Водночас виявлено не характерний для інтактних тварин кореляційний зв'язок між дистальною реабсорбцією іонів натрію та діурезом.

Також представляють інтерес дані про те, що за умов гострої гемічної гіпоксії концентрація іонів калію в сечі виявляла обернену кореляційну залежність з діурезом і дистальною реабсорбцією іонів натрію, екскреція іонів калію була зв'язана прямим кореляційним зв'язком

з екскрецією іонів натрію, індекс співвідношення екскреції іонів калію до екскреції креатиніну був зв'язаний оберненою кореляційною залежністю з проксимальною реабсорбцією іонів натрію (рис. 3.16).

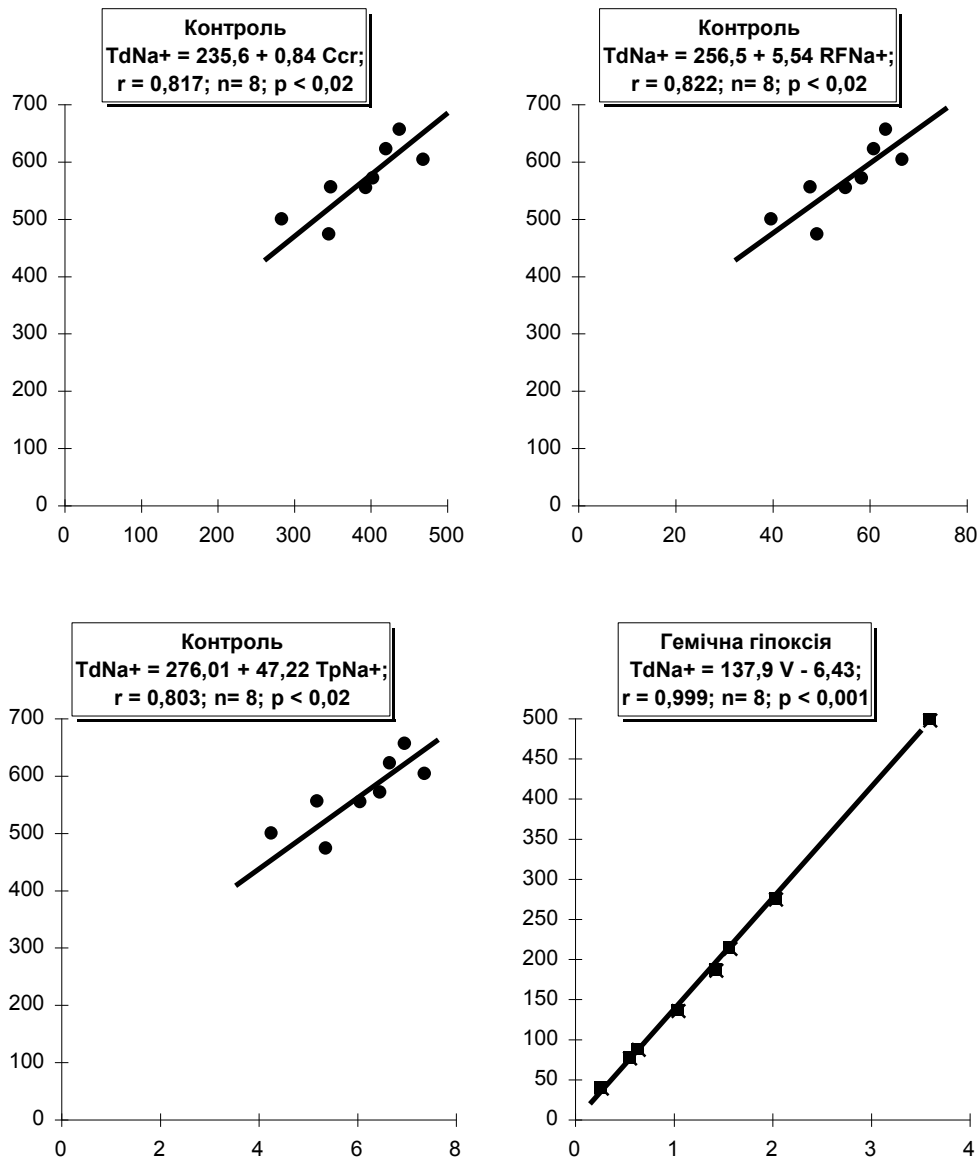


Рис. 3.15. Регресійний аналіз взаємозв'язків між дистальною реабсорбцією іонів натрію швидкістю клубочкової фільтрації, абсолютною, проксимальною реабсорбціями іонів натрію та діурезом в інтактних тварин (контроль) та за умов розвитку гострої гемічної гіпоксії.  $T^dNa^+$  – дистальна реабсорбція іонів натрію (мкмоль/2 год/100 г);  $C_{cr}$  – клубочкова фільтрація (мкл/хв/100г);  $RFNa^+$  – абсолютна реабсорбція іонів натрію (мкмоль/хв/100 г);  $TrNa^+$  – проксимальна реабсорбція іонів натрію (ммоль/2 год/100 г);  $V$  – діурез (мл/2 год/100 г);  $r$  – коефіцієнт кореляції;  $p$  – достовірність кореляційного зв'язку;  $n$  – число спостережень.

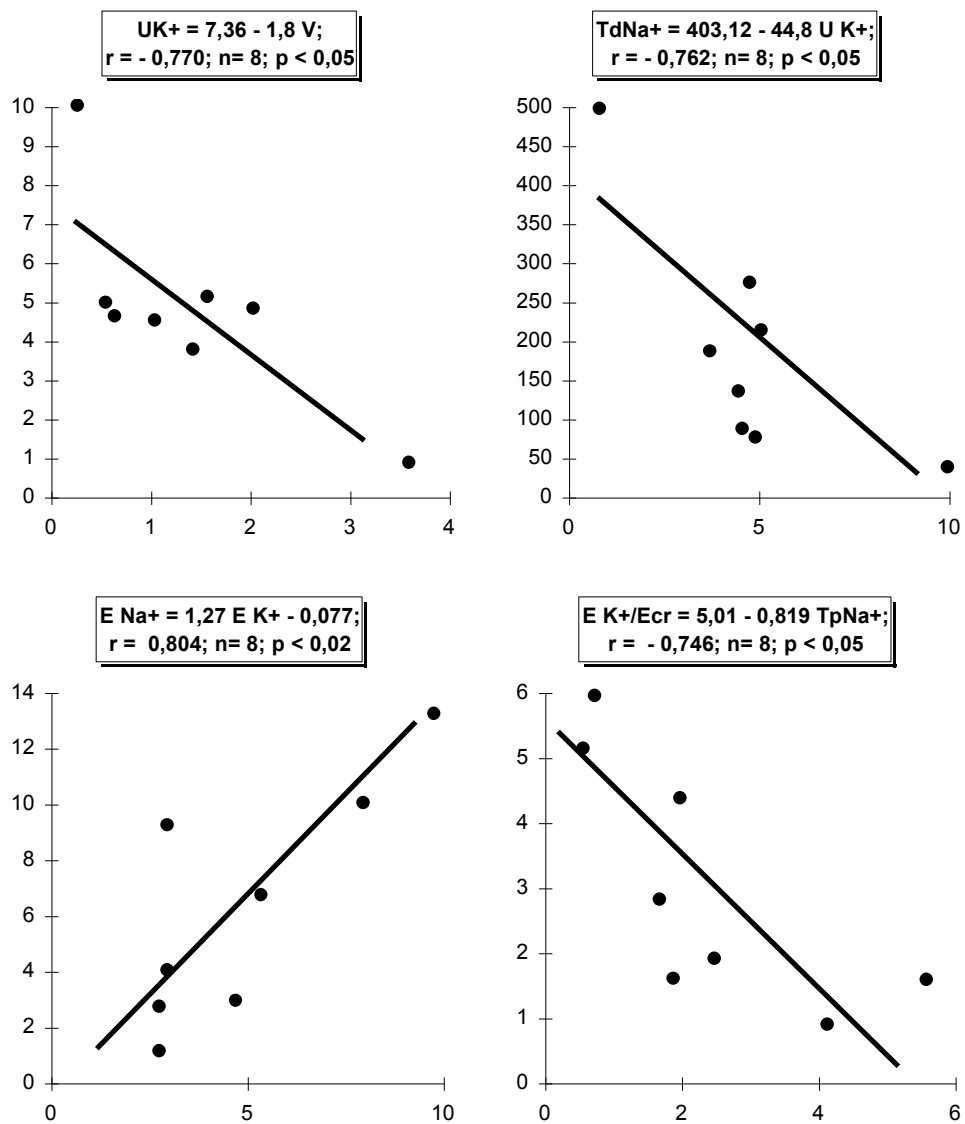


Рис. 3.16. Регресійний аналіз взаємозв'язків транспорту іонів калію з показниками функції нирок при гострій гемічній гіпоксії.  $V$  – діурез (мл/2 год/ 100 г);  $UK^+$  – концентрація іонів калію в сечі (ммоль/л);  $EK^+$  – екскреція іонів калію (ммоль/2 год/100 г);  $EK^+/Ecr$  – співвідношення екскреції іонів калію/екскреції креатиніну (од.);  $ENa^+$  – екскреція іонів натрію (ммоль/2 год /100 г);  $T^dNa^+$  – дистальна реабсорбція іонів натрію (ммоль/2 год/100 г);  $T^pNa^+$  – проксимальна реабсорбція іонів натрію (ммоль/2 год/100 г);  $r$  – коефіцієнт кореляції,  $p$  – вірогідність кореляційного зв'язку,  $n$  – число спостережень.

Таким чином, протеїнурія за умов гострої гемічної гіпоксії супроводжується взаємозв'язком з дисфункцією проксимального і дистального відділів нефрона з порушенням головного енергозалежного процесу реабсорбції іонів натрію.

Виявлена за гострої гемічної гіпоксії обернена кореляційна залежність між концентрацією іонів калію і концентрацією білка в сечі пояснюється гіпоксичною дисфункцією проксимальних каналців з гальмуванням реабсорбції білка.

Дисфункція дистального відділу нефрона за умов розвитку гострої гемічної гіпоксії характеризується втратою позитивних кореляційних залежностей між клубочковою фільтрацією і абсолютною та проксимальною реабсорбцією іонів натрію. Встановлення нового позитивного кореляційного зв'язку між дистальною реабсорбцією іонів натрію та діурезом пояснюється істотним енергодефіцитом цього відділу нефрона за розвитку гострої гемічної гіпоксії.

Гостра гемічна гіпоксія характеризується дисфункцією проксимального і дистального відділів нефрона з розвитком калійурезу та натрійурезу. Виявлені за гострої гемічної гіпоксії обернені кореляційні залежності між концентрацією іонів калію в сечі та діурезом, дистальною реабсорбцією іонів натрію і співвідношення екскреції іонів калію до екскреції креатиніну з проксимальною реабсорбцією іонів натрію та пряма кореляційна залежність екскреції іонів калію з екскрецією іонів натрію пояснюються гіпоксичною дисфункцією проксимальних і дистальних каналців.

Отримані результати дають змогу зробити проміжні висновки:

1. Функція нирок за умов гострої гемічної гіпоксії, викликаній введенням 1 % розчину нітриту натрію в дозі 2 мг/кг маси тіла, характеризувалася зниженням діурезу (у 3,0 рази,  $p < 0,001$ ), зростанням екскреції білка з сечею (у 4,0 рази,  $p < 0,001$ ), гальмуванням абсолютної (у 1,6 рази,  $p < 0,05$ ), проксимальної (у 2,5 рази,  $p < 0,001$ ) та дистальної реабсорбції

іонів натрію (у 3,0 рази,  $p < 0,001$ ), зростанням концентрації іонів калію в сечі (у 4 рази,  $p < 0,05$ ).

2. Дисфункція дистального відділу нефрона за дослідженого патологічного процесу характеризується втратою позитивних кореляційних взаємозв'язків між клубочковою фільтрацією та абсолютною, проксимальною реабсорбцією іонів натрію і встановленням нового позитивного кореляційного взаємозв'язку між дистальною реабсорбцією іонів натрію та діурезом ( $r = 0,999$ ;  $p < 0,001$ ). За цих експериментальних умов виявлено обернені кореляційні взаємозв'язки між концентрацією іонів калію в сечі та дистальною реабсорбцією іонів натрію ( $r = - 0,762$ ;  $p < 0,05$ ), пряма кореляційна залежність між екскрецією іонів калію та екскрецією іонів натрію з сечею ( $r = 0,804$ ;  $p < 0,02$ ).
3. За умов гострої гемічної гіпоксії виникає протеїнурія, яка супроводжується порушенням головного енергозалежного процесу – реабсорбції іонів натрію. Виявлено прямий кореляційний взаємозв'язок між концентрацією іонів калію та концентрацією білка в сечі ( $r = 0,808$ ;  $p < 0,02$ ).

Результати даного розділу оприлюднені в наступних публікаціях:

1. Деклараційний патент на корисну модель 13625 Україна. МПК G 01 № 27/00. Спосіб діагностики концентрації речовин у біологічних рідинах / Роговий Ю. Є., Архіпова Л. Г., Муравйова І. Л., Попович Г. Б., Бойко О. В., Савка В. Г. ; заявник і патентовласник Буковинський державний медичний університет. – № 6754/11 ; заявл. 23.09.2005 ; опубл. 17.04.2006, Бюл. № 4.
2. Попович Г. Б. Кореляційний аналіз взаємозв'язків протеїнурії з показниками функції нирок за умов гострої гемічної гіпоксії / Г. Б. Попович // Галицький лікарський вісник. – 2006. – Т. 13, № 1. – С. 61–64.

3. Роговий Ю. Є. Регресійний аналіз взаємозв'язків транспорту іонів калію з показниками функції нирок за умов гострої гемічної гіпоксії / Ю. Є. Роговий, Г. Б. Попович // Вісник наукових досліджень. – 2006. – № 1. – С. 119–122.
4. Роговий Ю. Є. Роль дисфункції дистального відділу нефрону в патогенезі гострої гемічної гіпоксії / Ю. Є. Роговий, Г. Б. Попович // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Медицина». – 2006. – Вип. 28. – С. 84–88.

## РОЗДІЛ 4

### БІОХІМІЧНА І МОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА КІРКОВОЇ, МОЗКОВОЇ РЕЧОВИНИ, СОСОЧКА НИРОК ТА ПЕЧІНКИ ЗА УМОВ ПІДВИЩЕНОГО УТВОРЕННЯ МЕТГЕМОГЛОБІНУ

Головне правило енергозабезпечення нирки – основна маса кисню, яка поглинається цим органом використовується для забезпечення реабсорбції іонів натрію. У відповідності до цього правила нирки по різному реагують на такі порушення кровообігу як ішемія та гемічна гіпоксія. За ішемії знижується нирковий кровообіг, що спричиняє гальмування клубочкової фільтрації. При цьому повністю реабсорбуються іони натрію в ниркових каналцях і просвіти нефронів зникаються. За цих умов нирка потребує тільки мінімальної кількості кисню, необхідної для забезпечення життєдіяльності нефроцитів. Тому при ішемії буде мати менш виражене ушкодження нирок порівняно з гемічною гіпоксією. За цього патологічного процесу гіпоксія ниркових каналців не супроводжується істотним зниженням кровообігу нирок. При цьому зберігається високий рівень клубочкової фільтрації, фільтраційної фракції іонів натрію та навантаження на енергозалежні механізми проксимальних і дистальних каналців, але оскільки енергії немає, то будуть мати місце істотні реакції ушкодження проксимальних відділів нефрона.

У даному розділі дисертації наведено результати дослідження гістологічних, гістоензимохімічних та біохімічних змін у кірковій, мозковій речовині і сосочку нирок за умов гемічної гіпоксії середнього ступеня тяжкості.

За умов гострої гемічної гіпоксії виявлена гідропічна дистрофія нефроцитів проксимального відділу нефрона та збільшення просвіту капсули Шумлянського-Боумена через 2 год розвитку цього патологічного процесу середнього ступеня тяжкості (рис. 4.1). Спостерігалася гіперплазія юкстагломерулярного апарату (рис. 4.2).



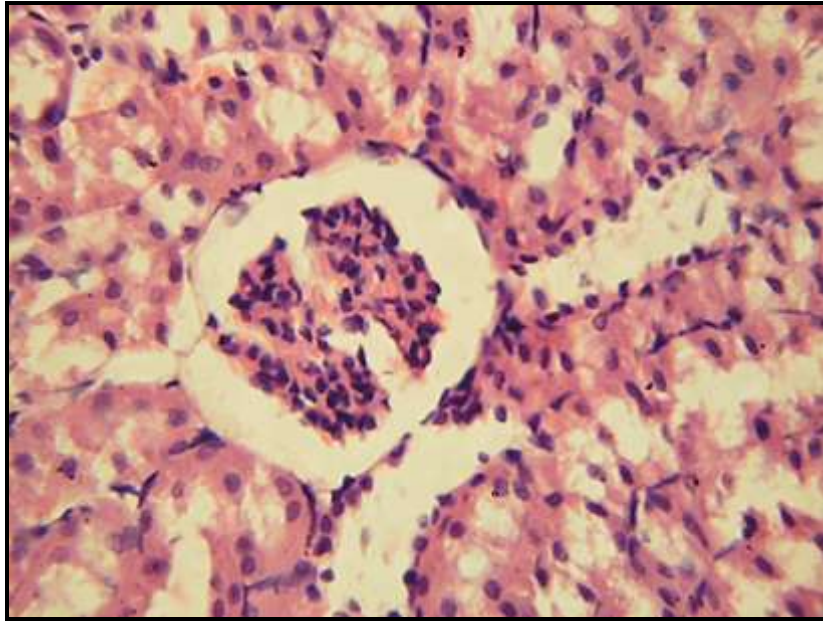


Рис. 4.1. Гідропічна дистрофія нефроцитів проксимального відділу нефрона та збільшення просвіту капсули Шумлянського-Боумена за гострої гемічної гіпоксії середнього ступеня тяжкості. Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 56$ .

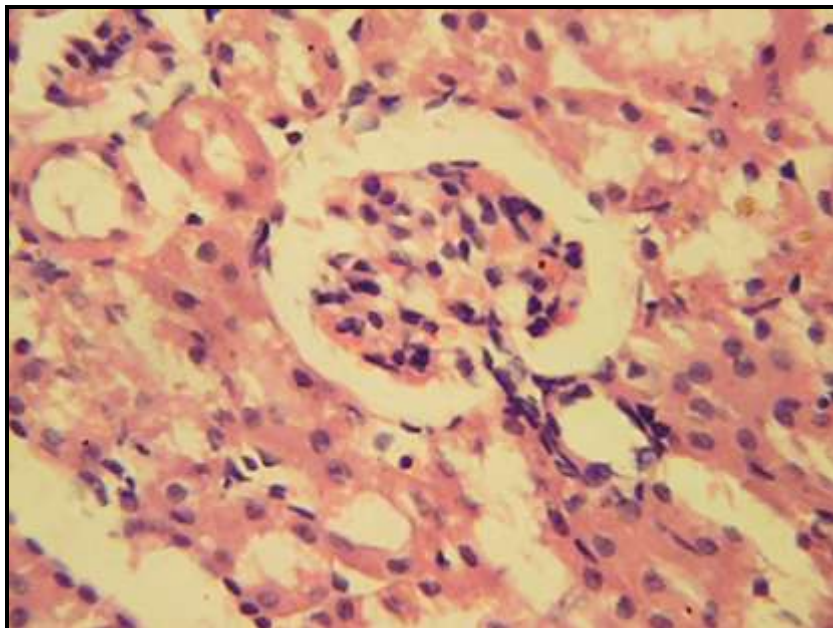


Рис. 4.2. Гіперплазія юкстагломерулярного апарату та збільшення просвіту капсули Шумлянського-Боумена за гострої гемічної гіпоксії середнього ступеня тяжкості. Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 56$ .

Виявлено клубочки нефрона різної величини, гідропічну дистрофію нефроцитів проксимального відділу з відкритими просвітами та відсутність дистрофічних змін в клітинах канальців із закритими просвітами через 2 год розвитку гострої гемічної гіпоксії середнього ступеня тяжкості при забарвленні зрізів гематоксиліном та еозином (рис. 4.3).

При гемічній гіпоксії спостерігалися дистрофічні зміни нефроцитів проксимальних канальців з оголенням базальних мембран і їх розтягненням (рис. 4.4).

Відмічено повнокрів'я капілярів ниркового клубочка (рис. 4.5), просякання фібрином детриту в просвіті канальців нефрона (рис. 4.6), повнокрів'я капілярів клубочка та крововилив у кірковій речовині нирок за гострої гемічної гіпоксії середнього ступеня тяжкості при забарвленні зрізів за Н. З. Слінченком (рис. 4.7).

Наявним є руйнування нефроцитів проксимального відділу нефрона зовнішньої ділянки кіркової речовини нирок за даного патологічного процесу (рис. 4.8).

Встановлено наявність гідропічної дистрофії нефроцитів проксимального відділу нефрона через 2 год розвитку гострої гемічної гіпоксії середнього ступеня тяжкості (рис. 4.9). Виявлено відкладання фібрину на поверхні базальної мембрани ушкоджених канальців нефрона (рис. 4.10).

При гострій гемічній гіпоксії характерна наявність тромбозу судин кіркової речовини нирок (рис. 4.11). За цього патологічного процесу також виявлено тромбоз судин кіркової речовини нирок по ходу мозкового променя (рис. 4.12).

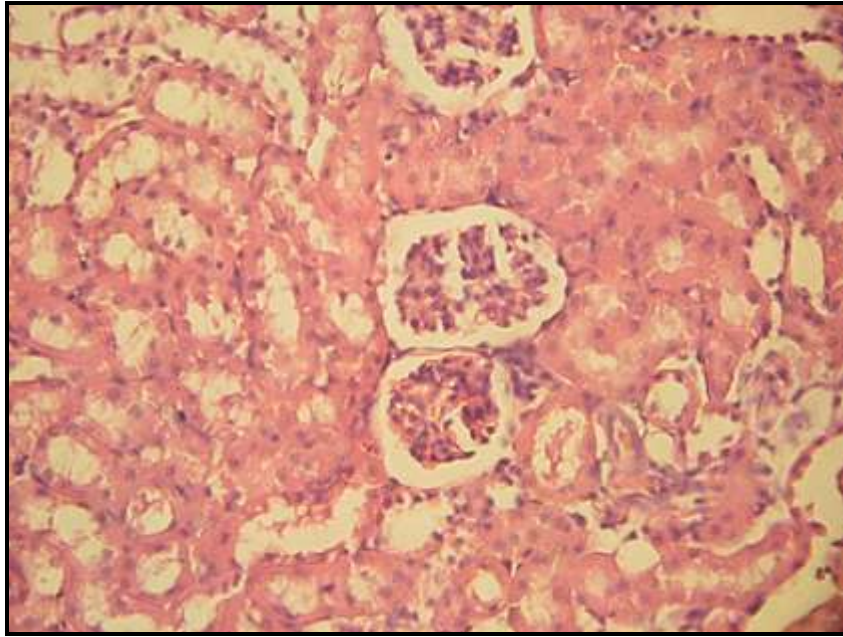


Рис. 4.3. Клубочки нефрона різної величини, гідропічна дистрофія нефроцитів проксимального відділу нефрона з відкритими просвітами нефрона та відсутність дистрофічних змін у клітинах канальців із закритими просвітами за гострої гемічної гіпоксії середнього ступеня тяжкості. Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 56$ .

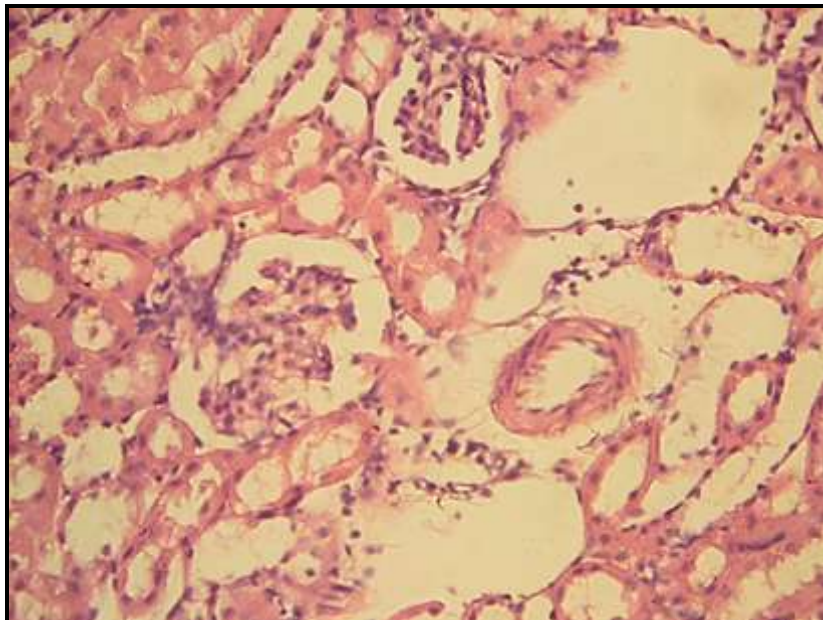


Рис. 4.4. Дистрофічні зміни нефроцитів проксимальних канальців з оголенням базальних мембран і їх розтягненням за гострої гемічної гіпоксії середнього ступеня тяжкості. Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 56$ .



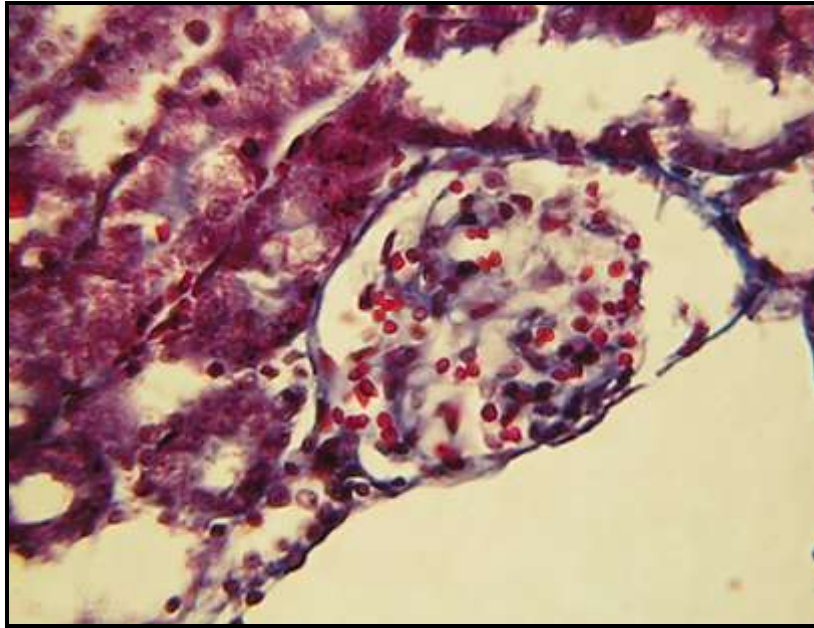


Рис. 4.5. Повнокрів'я капілярів ниркового клубочка за гострої гемічної гіпоксії середнього ступеня тяжкості. Збарвлення за Н. З. Слінченком.  $\times 56$ .

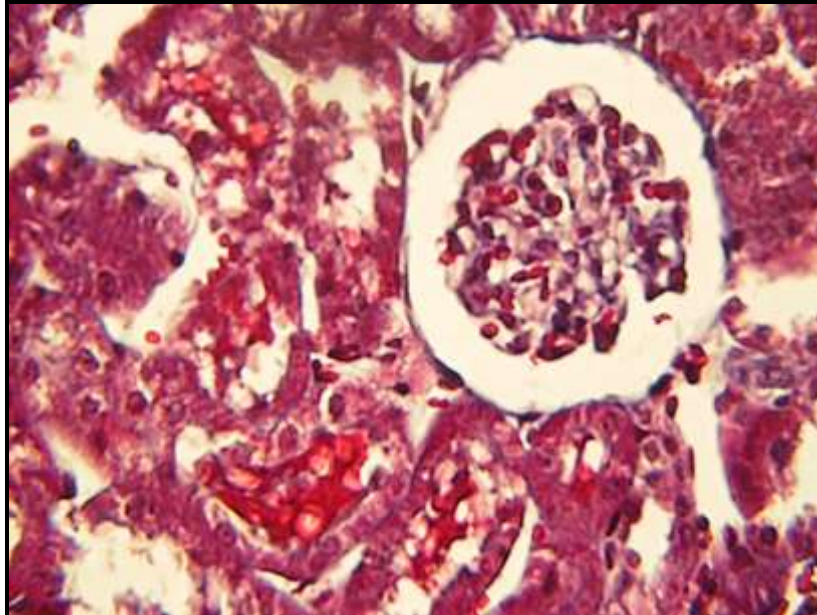


Рис. 4.6. Просякання фібрином детриту в просвіті каналців нефрона за гострої гемічної гіпоксії середнього ступеня тяжкості. Збарвлення за Н. З. Слінченком.  $\times 56$ .

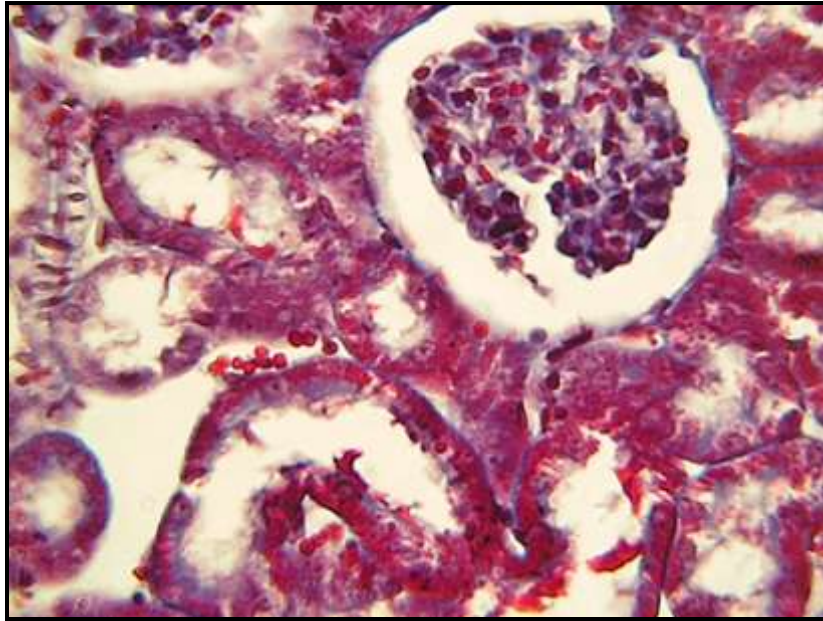


Рис. 4.7. Повнокрів'я капілярів клубочка та крововилив у кірковій речовині нирок за гострої гемічної гіпоксії середнього ступеня тяжкості. Забарвлення за Н. З. Слінченком.  $\times 56$ .

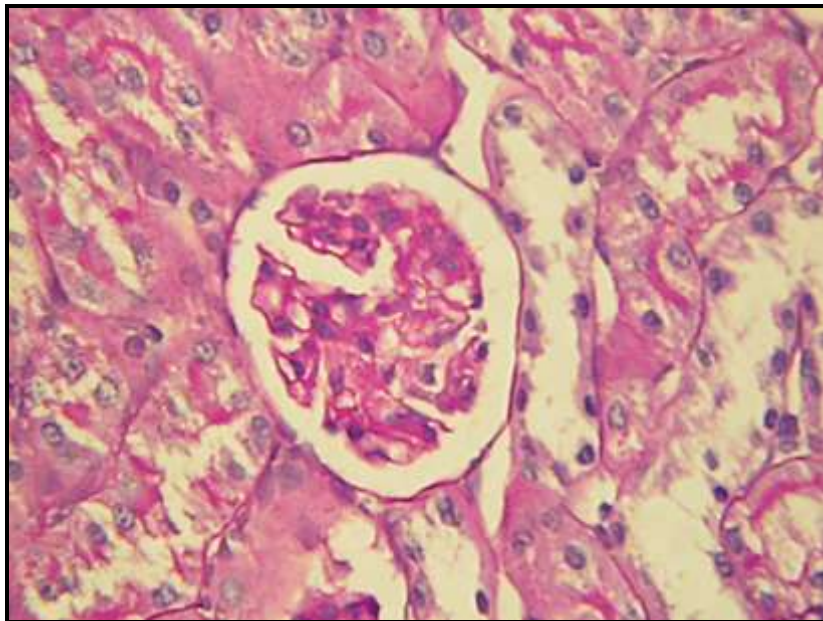


Рис. 4.8. Руйнування нефроцитів проксимального відділу нефрона зовнішньої ділянки кіркової речовини нирок за гострої гемічної гіпоксії середнього ступеня тяжкості. PAS-реакція.  $\times 56$ .



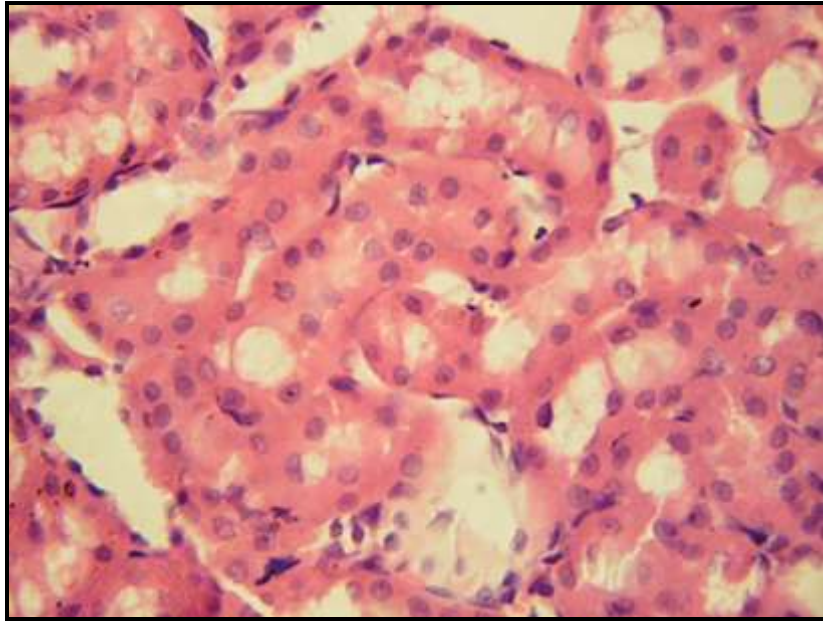


Рис. 4.9. Гідропічна дистрофія нефроцитів проксимального відділу нефрона за гострої гемічної гіпоксії середнього ступеня тяжкості. Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 56$ .

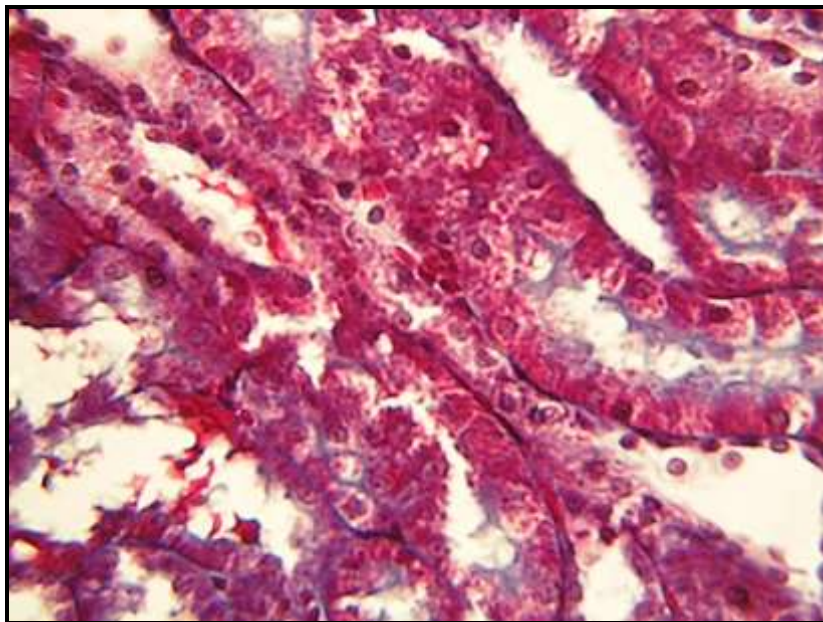


Рис. 4.10. Відкладання фібрину на поверхні базальної мембрани ушкодженого каналця нефрона за гострої гемічної гіпоксії середнього ступеня тяжкості. Забарвлення за Н. З. Слінченком.  $\times 56$ .

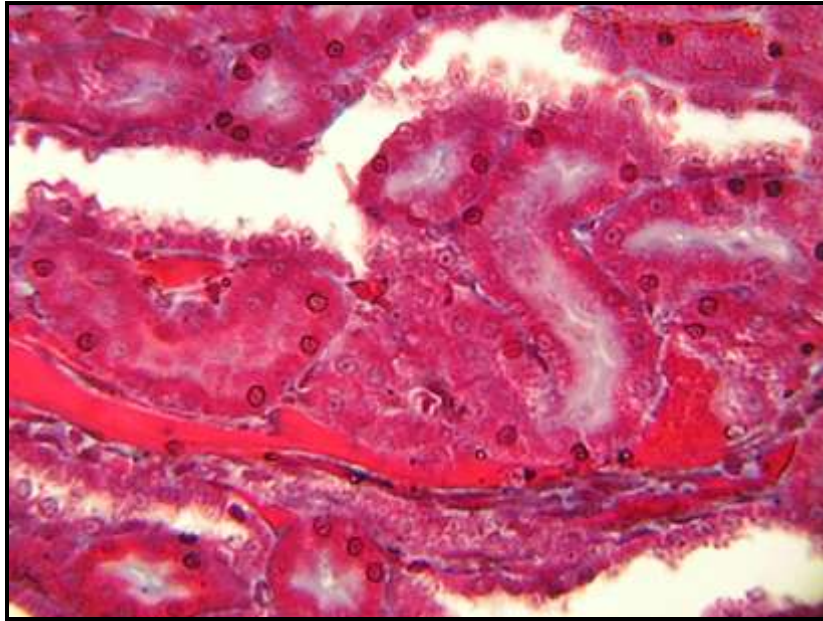


Рис. 4.11. Тромбоз судин кіркової речовини нирок за гострої гемічної гіпоксії середнього ступеня тяжкості. Зabarвлення за Н. З. Слiнченком.  $\times 56$ .

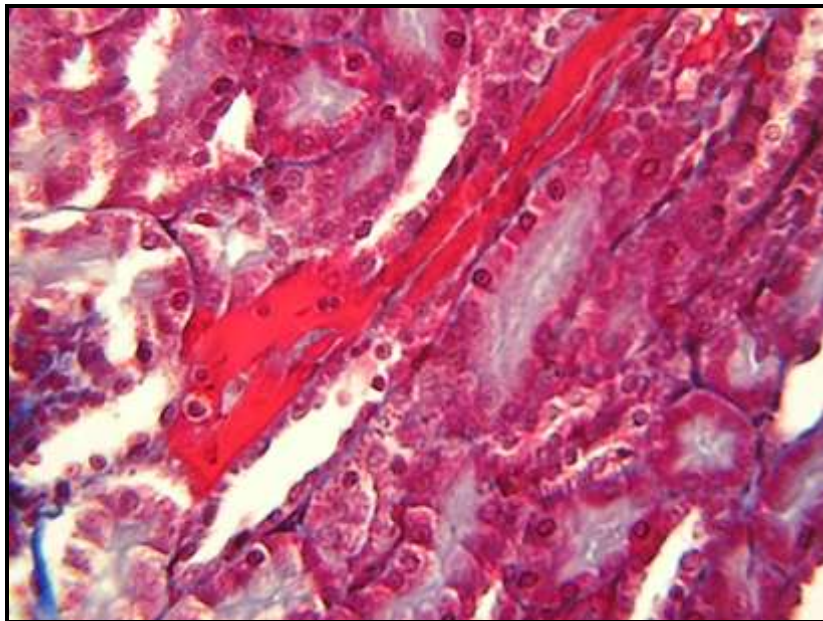


Рис. 4.12. Тромбоз судин кіркової речовини нирок по ходу мозкового променя за гострої гемічної гіпоксії середнього ступеня тяжкості. Зabarвлення за Н. З. Слiнченком.  $\times 56$ .

Виявлено руйнування нефроцитів проксимального відділу нефрона внутрішньої ділянки кіркової речовини нирок через 2 год розвитку гострої гемічної гіпоксії середнього ступеня тяжкості при використанні PAS-реакції (рис.4.13).

За цього патологічного процесу наявним є руйнування нефроцитів проксимального відділу нефрона внутрішньої ділянки кіркової речовини нирок (рис. 4.14). Виявлено гідропічну дистрофію нефроцитів проксимального відділу нефрона внутрішньої ділянки кіркової речовини нирок за гострої гемічної гіпоксії середнього ступеня тяжкості (рис. 4.15).

При забарвленні депарафінованих зрізів нирки гематоксиліном та еозином спостерігалася вакуольна дистрофія мозкових товстих висхідних відділів петлі нефрона та дистальних звивистих каналців за цього патологічного процесу (рис. 4.16).

Виявлено розширення просвіту збірних каналців сосочка нирок (рис. 4.17), повнокрів'я сосочка через 2 год розвитку гострої гемічної гіпоксії середнього ступеня тяжкості (рис. 4.18). Встановлено факт поєднання звуження та розширення просвітів збірних каналців сосочка нирок (рис. 4.19).

Гістоензимохімічне дослідження зрізів показало зниження активності лужної фосфатази в кірковій речовині нирок з виявленням активності ферменту в клубочках за рахунок злуццювання щіткової облямівки S<sub>1</sub>-сегментів проксимальних каналців та ретроградного попадання детриту в просвіт капсули Шумлянського-Боумена (рис. 4.20). Встановлено гальмування активності лужної фосфатази в S<sub>1</sub>-сегментах зовнішньої ділянки кіркової речовині нирок за умов розвитку гострої гемічної гіпоксії (рис. 4.21, 4.22).



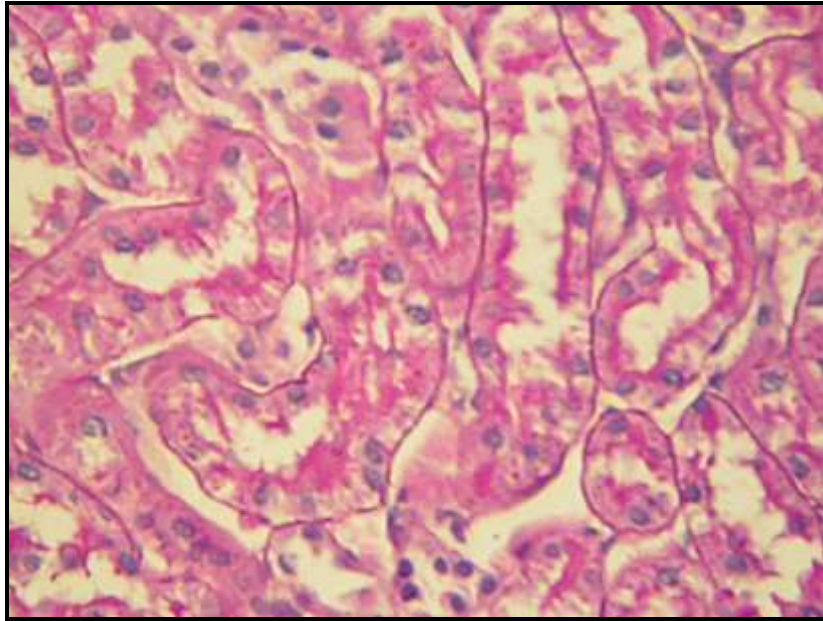


Рис. 4.13. Руйнування нефроцитів проксимального відділу нефрона внутрішньої ділянки кіркової речовини нирок за гострої гемічної гіпоксії середнього ступеня тяжкості. PAS-реакція.  $\times 56$ .

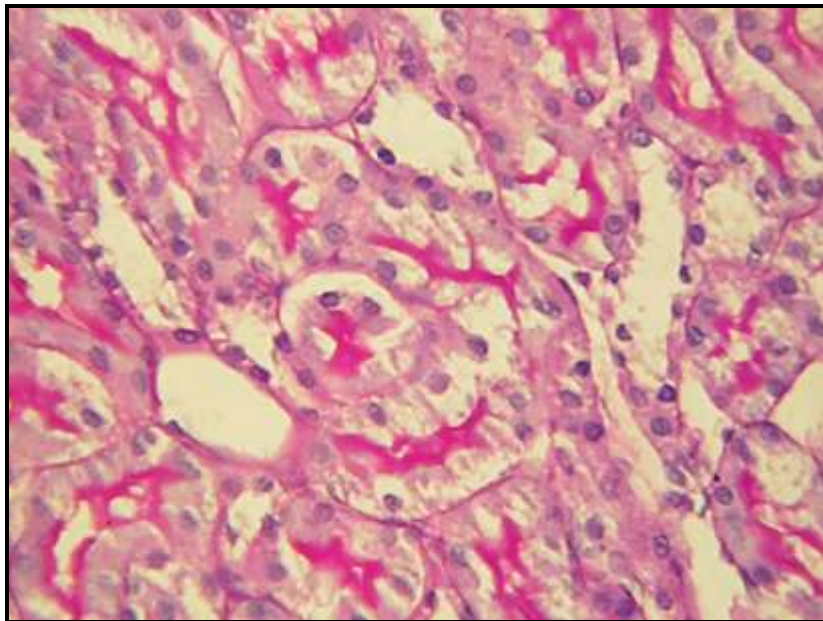


Рис. 4.14. Руйнування нефроцитів проксимального відділу нефрона внутрішньої ділянки кіркової речовини нирок за гострої гемічної гіпоксії середнього ступеня тяжкості. PAS-реакція.  $\times 56$ .

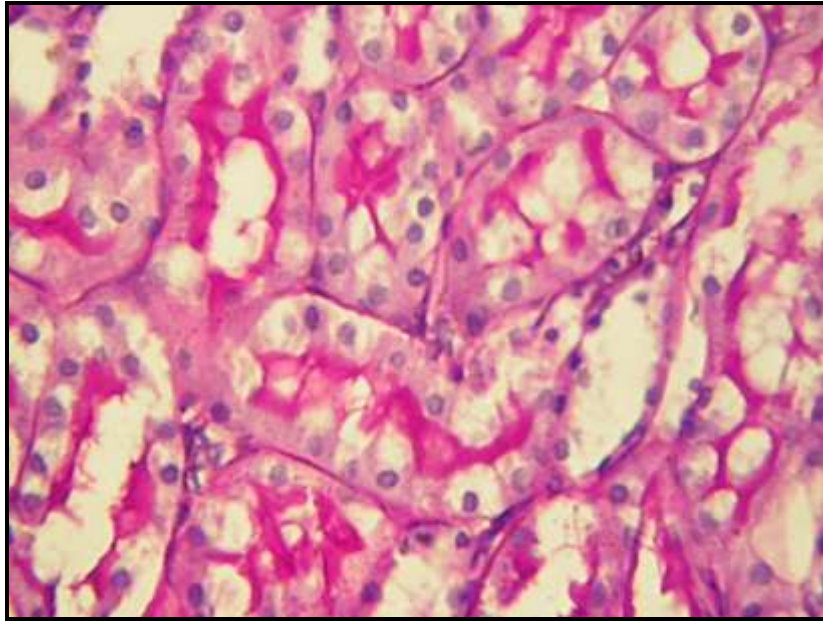


Рис. 4.15. Гідропічна дистрофія нефроцитів проксимального відділу нефрона внутрішньої ділянки кіркової речовини нирок за гострої гемічної гіпоксії середнього ступеня тяжкості. PAS-реакція.  $\times 56$ .

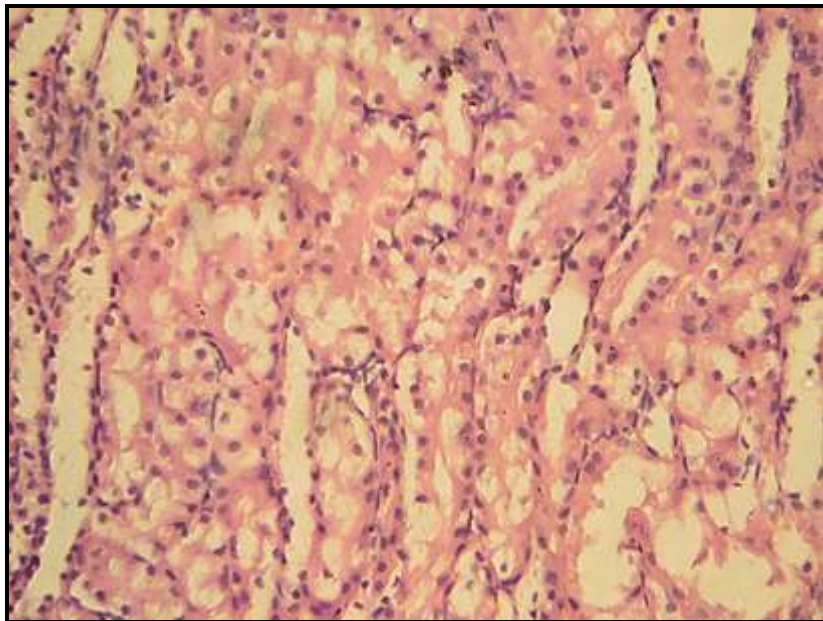


Рис. 4.16. Вакуольна дистрофія нефроцитів мозкових товстих висхідних відділів петлі нефрона та дистальних звивистих каналців за гострої гемічної гіпоксії середнього ступеня тяжкості. Зabarвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 56$ .



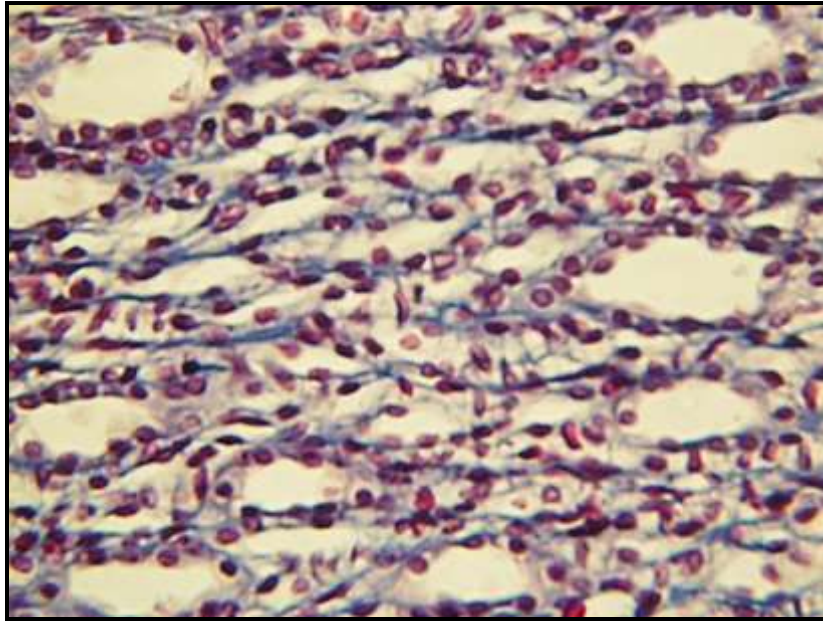


Рис. 4.17. Розширення просвіту збірних канальців сосочка нирок за гострої гемічної гіпоксії середнього ступеня тяжкості. Забарвлення за Н. З. Слінченком.  $\times 56$ .

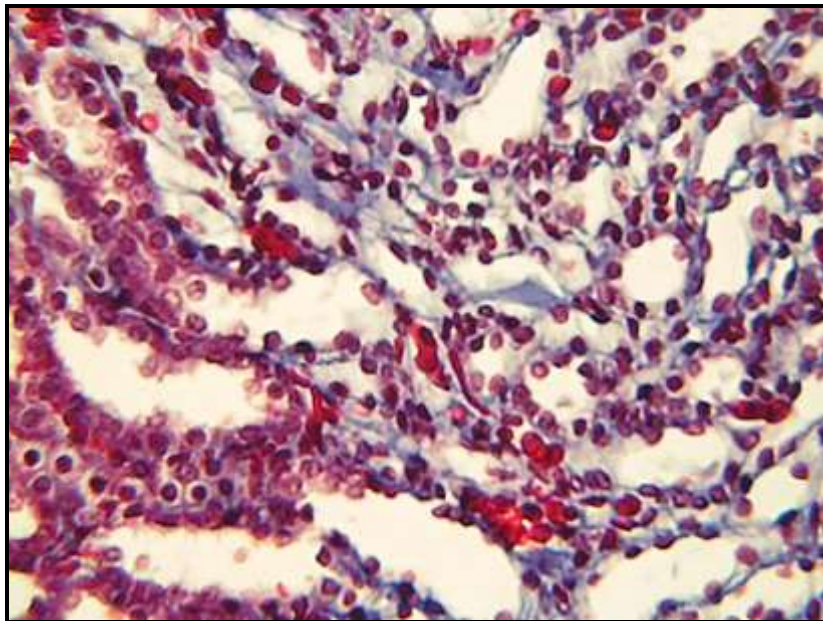


Рис. 4.18. Повнокрів'я сосочка нирок за гострої гемічної гіпоксії середнього ступеня тяжкості. Забарвлення за Н. З. Слінченком.  $\times 56$ .

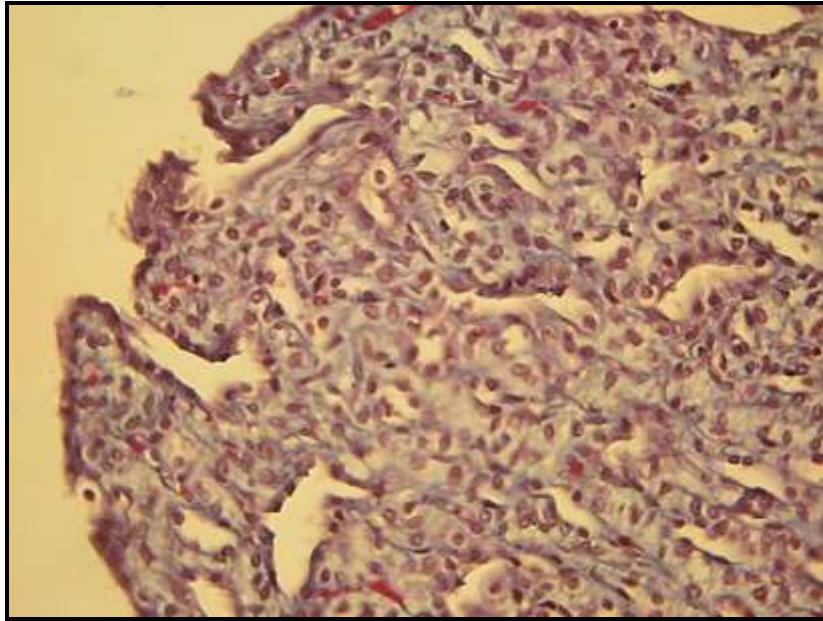


Рис. 4.19. Поєднання звуження та розширення просвітів збірних канальців сосочка нирок за гострої гемічної гіпоксії середнього ступеня тяжкості. Зabarвлення за Н. З. Слінченком.  $\times 56$ .

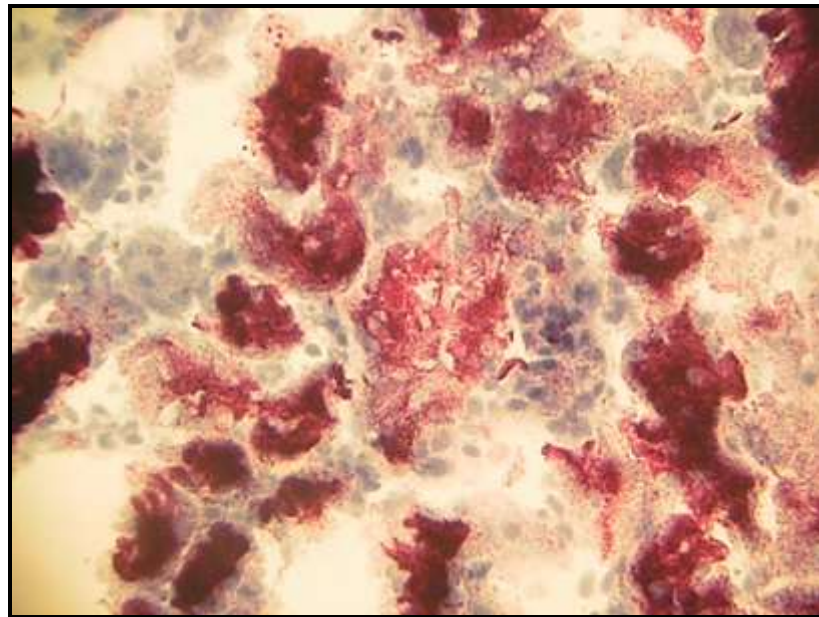


Рис. 4.20. Зниження активності лужної фосфатази в кірковій речовині нирок з виявленням активності ферменту в клубочках за рахунок злущування щіткової облямівки  $S_1$ -сегментів проксимальних канальців та ретроградного попадання детриту в просвіт капсули Шумлянського-Боумена за гострої гемічної гіпоксії середнього ступеня тяжкості.  $\times 56$ .



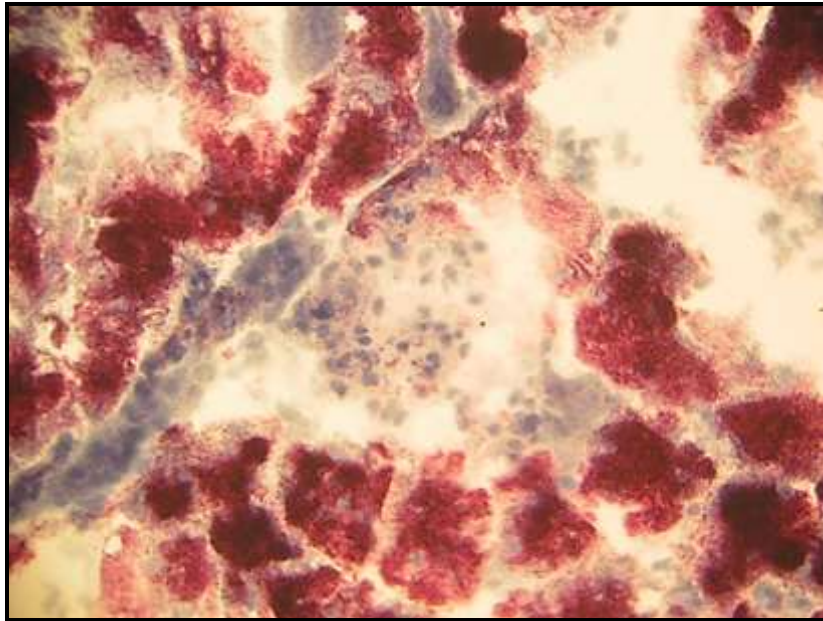


Рис. 4.21. Активність лужної фосфатази в  $S_1$ -сегментах зовнішньої ділянки кіркової речовини нирок. Контроль.  $\times 56$ .

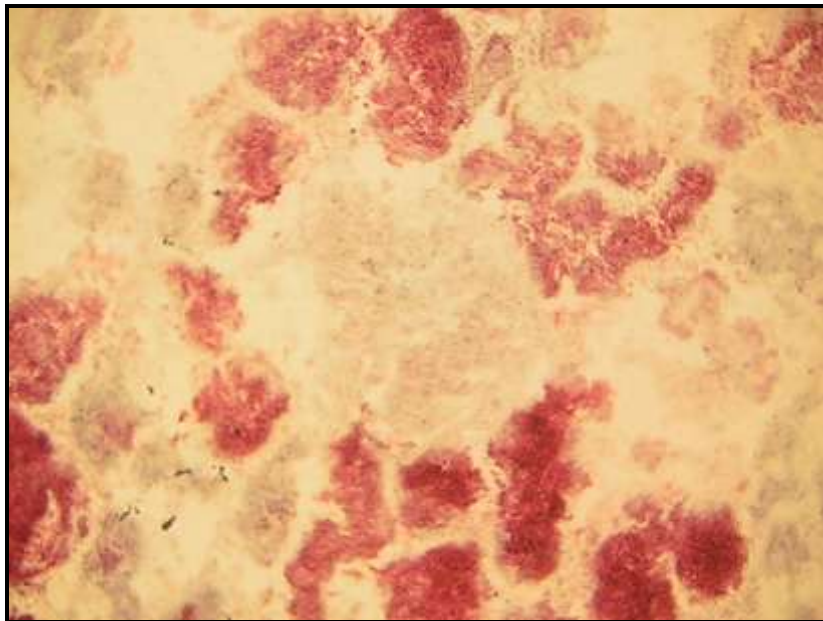


Рис. 4.22. Гальмування активності лужної фосфатази в  $S_1$ -сегментах зовнішньої ділянки кіркової речовини нирок за гострої гемічної гіпоксії середнього ступеня тяжкості.  $\times 56$ .

Виявлено гальмування активності лужної фосфатази в S<sub>2</sub>-сегментах зовнішньої ділянки кіркової речовини нирок за цього патологічного процесу (рис. 4.24). Для порівняння на рис. 4.23 представлено активність лужної фосфатази в S<sub>2</sub>-сегментах зовнішньої ділянки кіркової речовини нирок контрольної групи.

За умов розвитку гострої гемічної гіпоксії середнього ступеня тяжкості встановлено гальмування активності лужної фосфатази в S<sub>3</sub>-сегментах внутрішньої ділянки кіркової речовини нирок (рис. 4.26). З метою оцінки на рис. 4.25 представлено активність лужної фосфатази в S<sub>1</sub>-сегментах зовнішньої ділянки кіркової речовини нирок контрольної групи.

Характерним є гальмування активності сукцинатдегідрогенази нефроцитів зовнішньої ділянки кіркової речовини нирок за умов розвитку гострої гемічної гіпоксії середнього ступеня тяжкості (рис. 4.28). Для порівняння на рис. 4.27 представлено активність сукцинатдегідрогенази нефроцитів зовнішньої ділянки кіркової речовини нирок контрольної групи.

За даного патологічного процесу спостерігалось гальмування активності сукцинатдегідрогенази нефроцитів внутрішньої ділянки кіркової речовини нирок (рис. 4.29). З метою оцінки на рис. 4.28 представлено активність сукцинатдегідрогенази нефроцитів внутрішньої ділянки кіркової речовини нирок контрольної групи.

Виявлено гальмування активності сукцинатдегідрогенази нефроцитів зовнішньої ділянки кіркової речовини нирок, розміщених субкапсулярно за гострої гемічної гіпоксії (рис. 4.31). Для порівняння на рис. 4.30 представлено активність сукцинатдегідрогенази нефроцитів зовнішньої ділянки кіркової речовини нирок контрольної групи.

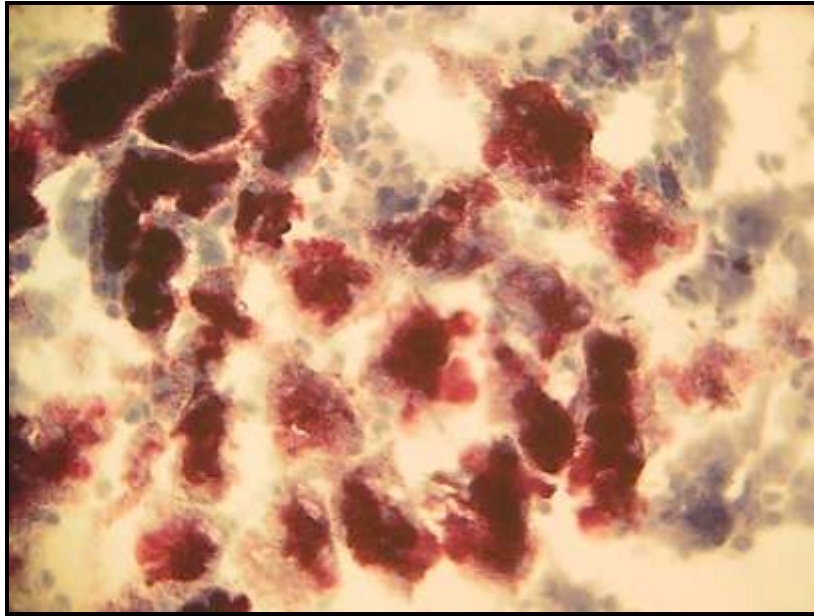


Рис. 4.23. Активність лужної фосфатази в  $S_2$ -сегментах зовнішньої ділянки кіркової речовини нирок. Контроль.  $\times 56$ .

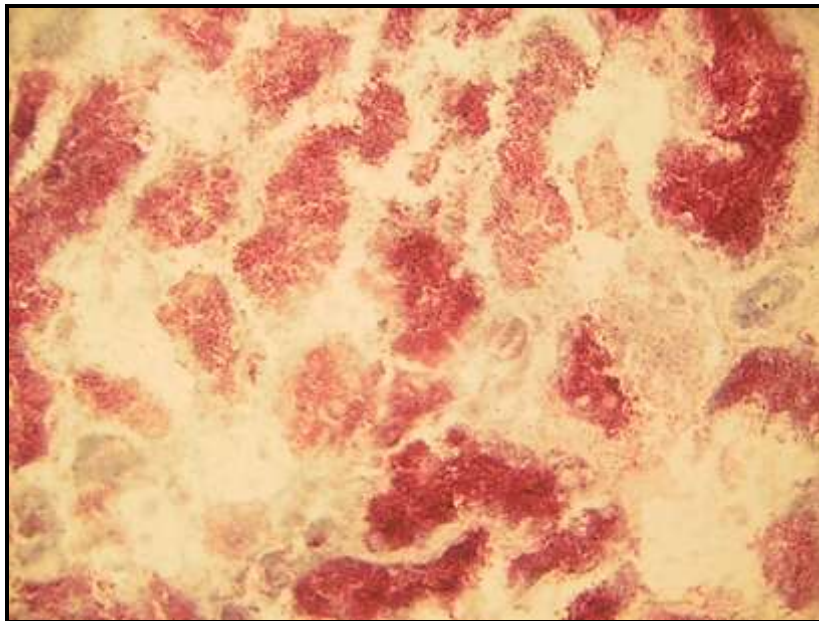


Рис. 4.24. Гальмування активності лужної фосфатази в  $S_2$ -сегментах зовнішньої ділянки кіркової речовини нирок за гострої гемічної гіпоксії середнього ступеня тяжкості.  $\times 56$ .

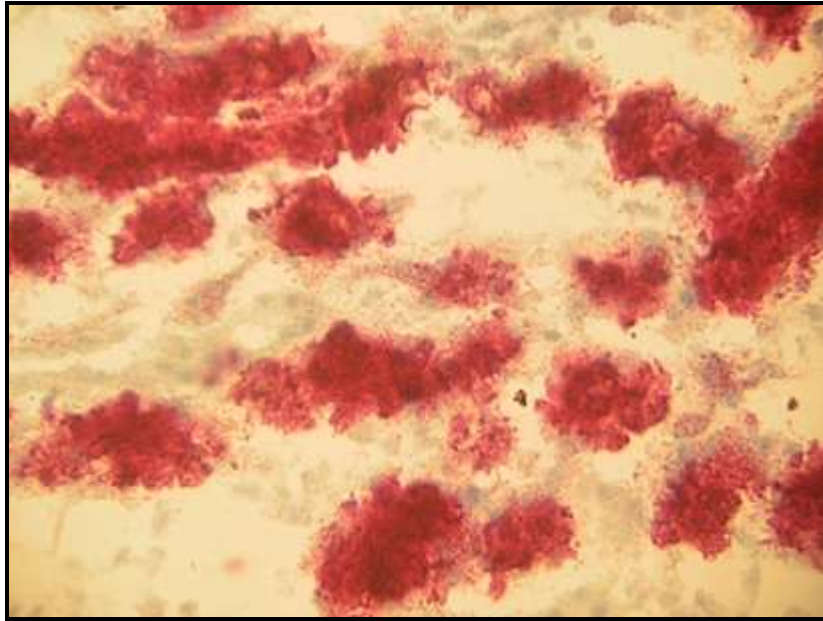


Рис. 4.25. Активність лужної фосфатази в  $S_3$ -сегментах внутрішньої ділянки кіркової речовини нирок. Контроль.  $\times 56$ .

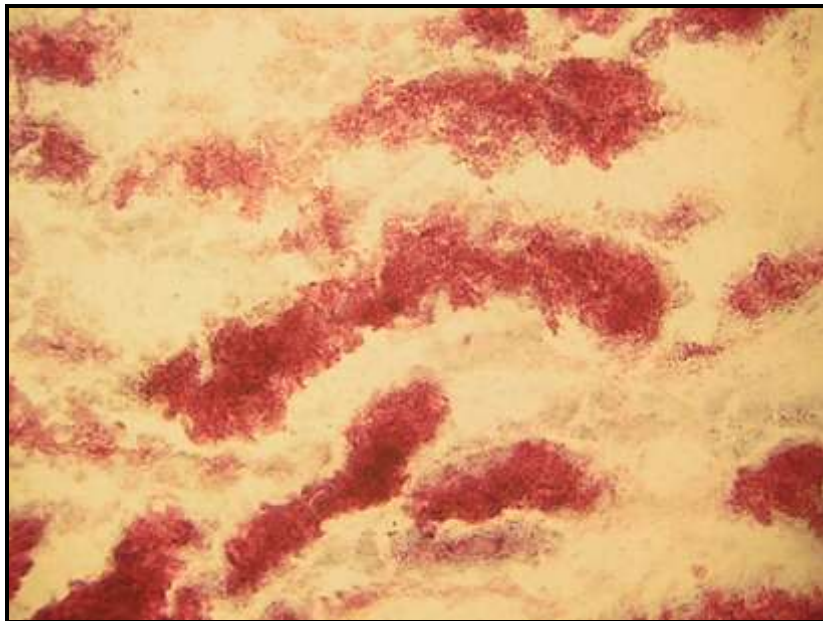


Рис. 4.26. Гальмування активності лужної фосфатази в  $S_3$ -сегментах внутрішньої ділянки кіркової речовини нирок за гострої гемічної гіпоксії середнього ступеня тяжкості.  $\times 56$ .



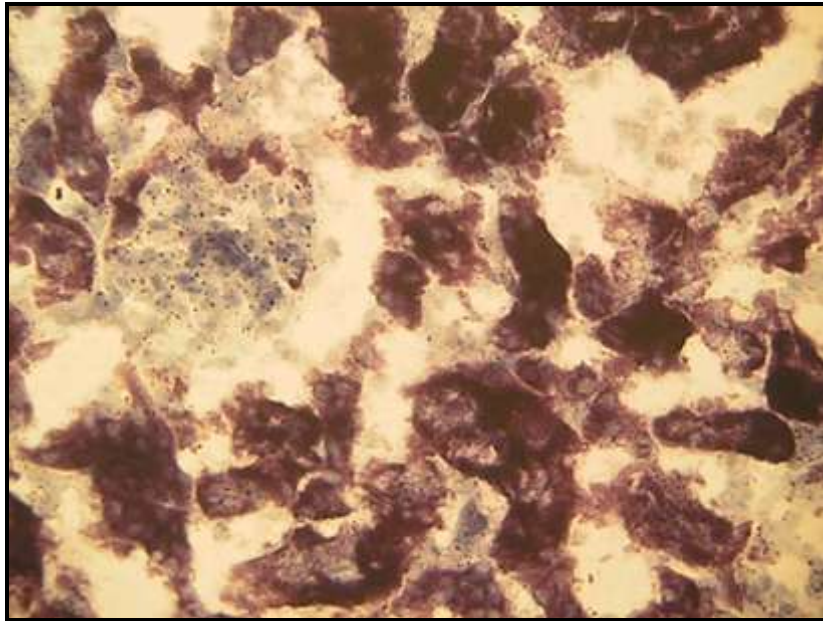


Рис. 4.27. Активність сукцинатдегідрогенази нефроцитів зовнішньої ділянки кіркової речовини нирок. Контроль.  $\times 56$ .

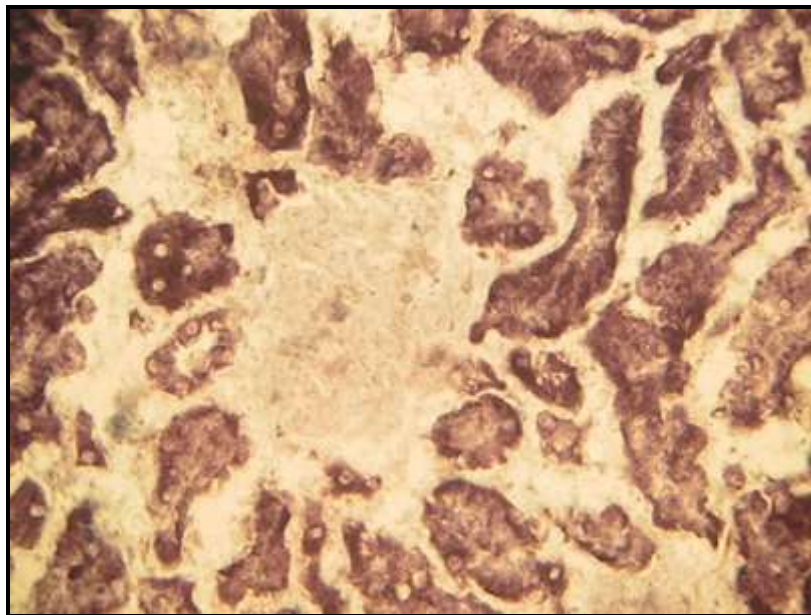


Рис. 4.28. Гальмування активності сукцинатдегідрогенази нефроцитів зовнішньої ділянки кіркової речовини нирок за гострої гемічної гіпоксії середнього ступеня тяжкості.  $\times 56$ .

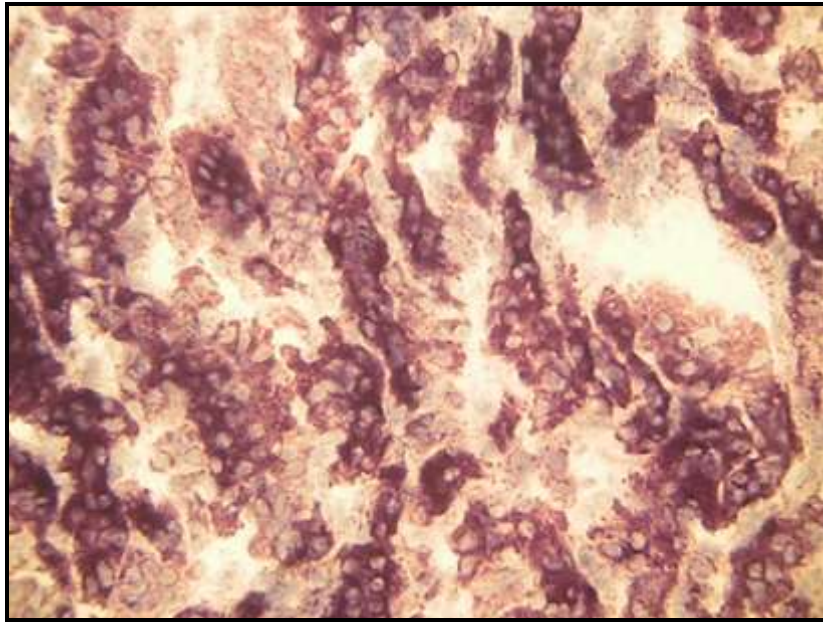


Рис. 4.29. Гальмування активності сукцинатдегідрогенази нефроцитів внутрішньої ділянки кіркової речовини нирок за гострої гемічної гіпоксії середнього ступеня тяжкості.  $\times 56$ .

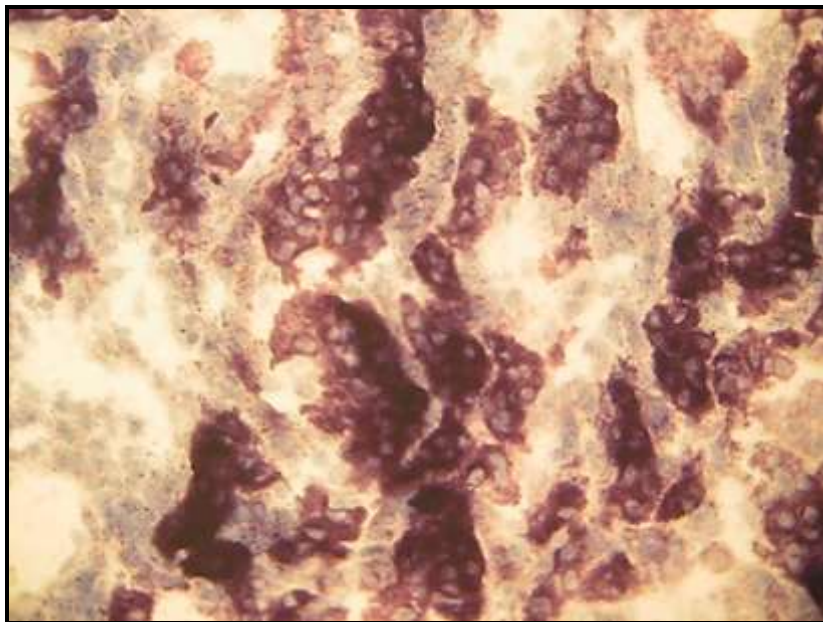


Рис. 4.30. Активність сукцинатдегідрогенази нефроцитів внутрішньої ділянки кіркової речовини нирок. Контроль.  $\times 56$ .





Рис. 4.31. Гальмування активності сукцинатдегідрогенази нефроцитів зовнішньої ділянки кіркової речовини нирок за гострої гемічної гіпоксії середнього ступеня тяжкості.  $\times 56$ .

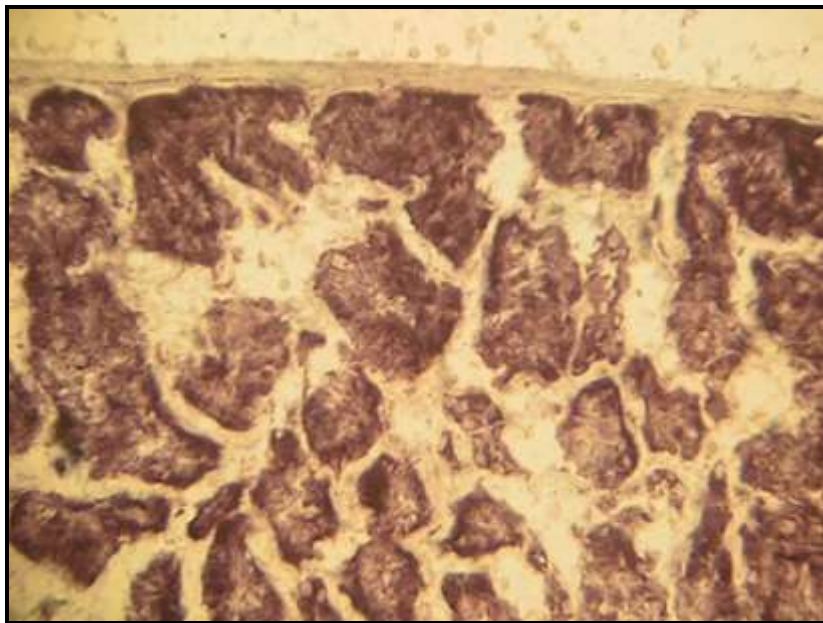


Рис. 4.32. Активність сукцинатдегідрогенази нефроцитів зовнішньої ділянки кіркової речовини нирок. Контроль.  $\times 56$ .

Оцінка процесів фібринолізу та протеолізу кіркової речовини нирок за умов гострої гемічної гіпоксії показала зростання лізису азоколагену за відсутності змін з боку показників фібринолізу та лізису азоальбуміну і азоказеїну (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

**Показники фібринолізу та протеолізу кіркової речовини нирок за умов розвитку гострої гемічної гіпоксії ( $\bar{x} \pm Sx$ )**

Показник, E <sub>440</sub> /год · г	Контроль (n=8)	Гемічна гіпоксія (n=10)
Сумарна фібринолітична активність	12,59±0,76	13,87±0,79
Неферментативна фібринолітична активність	5,86±0,30	12,20±4,91
Ферментативна фібринолітична активність	6,73±0,46	1,677±4,98
Лізис азоальбуміну	22,32±0,85	22,43±0,82
Лізис азоказеїну	19,01±0,56	19,27±0,56
Лізис азоколагену	4,19±0,25	5,95±0,57 p < 0,05

Дослідження фібринолізу та необмеженого протеолізу мозкової речовини нирок за даного патологічного процесу виявило зростання лізису азоказеїну за зниження лізису азоколагену при відсутності змін з боку показників фібринолізу та лізису азоальбуміну (табл. 4.2).

Аналіз стану фібринолітичної та протеолітичної активності сосочка нирок за умов розвитку гострої гемічної гіпоксії показало зростання лізису азоальбуміну та азоказеїну за відсутності змін з боку показників фібринолізу та лізису азоколагену (табл. 4.3).

Таблиця 4.2

**Показники фібринолізу та протеолізу мозкової речовини нирок  
за умов розвитку гострої гемічної гіпоксії ( $\bar{x} \pm Sx$ )**

Показник, $E_{440}/\text{ГОД} \cdot \text{г}$	Контроль (n=8)	Гемічна гіпоксія (n= 10)
Сумарна фібринолітична активність	18,39±1,03	19,19±1,53
Неферментативна фібринолітична активність	8,94±0,58	9,38±0,88
Ферментативна фібринолітична активність	9,44±0,51	9,81±0,70
Лізис азоальбуміну	41,39±1,53	41,73±3,77
Лізис азоказеїну	31,47±0,78	37,70±2,09 p< 0,05
Лізис азоколагену	11,59±0,83	9,36±0,46 p< 0,05

Таблиця 4.3

**Показники фібринолізу та протеолізу сосочка нирок  
за умов розвитку гострої гемічної гіпоксії ( $\bar{x} \pm Sx$ )**

Показник, $E_{440}/\text{ГОД} \cdot \text{г}$	Контроль (n=8)	Гемічна гіпоксія (n= 10)
Сумарна фібринолітична активність	73,65±3,95	93,73±11,62
Неферментативна фібринолітична активність	36,13±1,89	43,52±5,49
Ферментативна фібринолітична активність	37,52±2,05	50,21±6,49
Лізис азоальбуміну	221,9±21,4	341,9±32,7 p< 0,01
Лізис азоказеїну	213,9±17,9	304,8±26,9 p< 0,05
Лізис азоколагену	40,19±2,27	36,08±5,67

Біохімічне дослідження печінки показало зростання сумарної, ферментативної та фібринолітичної активності, а також лізису азоколагену (табл. 4.4).

Таблиця 4.4

**Показники фібринолітичної та протеолітичної активності тканини печінки за умов гострої гемічної гіпоксії ( $\bar{x} \pm Sx$ )**

Показник, E <sub>440</sub> /год · г	Контроль (n=8)	Гемічна гіпоксія (n= 10)
Сумарна фібринолітична активність	10,3±0,55	13,1±0,72 p< 0,01
Неферментативна фібринолітична активність	4,60±0,10	6,11±0,38 p< 0,01
Ферментативна фібринолітична активність	5,67±0,49	6,94±0,40
Лізис азоколагену	5,60±0,28	7,11±0,49 p< 0,05

Оцінка пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту кіркової речовини нирок за умов розвитку гострої гемічної гіпоксії встановила зниження рівня малонового діальдегіду, дієнових кон'югатів, активностей каталази та глутатіонпероксидази (табл. 4.5).

Таблиця 4.5

**Показники пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту кіркової речовини нирок за умов розвитку гострої гемічної гіпоксії ( $\bar{x} \pm Sx$ )**

Показник	Контроль (n=8)	Гемічна гіпоксія (n=10)
Малоновий діальдегід, нмоль/мг білку	0,85±0,06	0,63±0,09 p< 0,05
Дієнові кон'югати, нмоль/мг білку	1,16±0,07	0,88±0,09 p< 0,05
Каталаза, мкмоль/хв·мг білка	14,5±0,69	10,7±1,41 p< 0,05
Глутатіонпероксидаза мкмоль G-SH/хв·мг білка	0,54±0,02	0,39±0,05 p< 0,05

Вивчення пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту мозкової речовини нирок показало зростання рівня малонового діальдегіду, дієнових кон'югатів за відсутності змін активностей каталази та глутатіонпероксидази (табл. 4.6).

Дослідження пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту сосочка нирок при гострій гемічній гіпоксії виявило відсутність змін щодо вмісту малонового діальдегіду, дієнових кон'югатів за гальмування активностей каталази та глутатіонпероксидази (табл. 4.7).

Таблиця 4.6

**Показники пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту мозкової речовини нирок за умов розвитку гострої гемічної гіпоксії ( $x \pm Sx$ )**

Показник	Контроль (n=8)	Гемічна гіпоксія (n=10)
Малоновий діальдегід, нмоль/мг білку	0,72±0,03	0,95±0,04 p< 0,001
Дієнові кон'югати, нмоль/мг білку	1,02±0,04	1,27±0,04 p< 0,01
Каталаза, мкмоль/хв·мг білка	9,06±0,81	10,42±0,77
Глутатіонпероксидаза мкмоль G-SH/хв· мг білка	0,58±0,03	0,62±0,04

Таблиця 4.7

**Показники пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту сосочка нирок за умов розвитку гострої гемічної гіпоксії ( $x \pm Sx$ )**

Показник	Контроль (n=8)	Гемічна гіпоксія (n=10)
Малоновий діальдегід, нмоль/мг білку	1,02±0,05	1,02±0,06
Дієнові кон'югати, нмоль/мг білку	2,16±0,09	1,91±0,14
Каталаза, мкмоль/хв·мг білка	11,9±0,54	8,78±0,81 p< 0,01
Глутатіонпероксидаза мкмоль G-SH/хв· мг білка	1,23±0,09	0,88±0,05 p< 0,01

За гострої гемічної гіпоксії виявлено зміни прооксидантно-антиоксидантної рівноваги, які проявляються посиленням процесів вільнорадикального окиснення в печінці на фоні виснаження систем антиоксидантного захисту (табл. 4.8).

Таблиця 4.8

**Показники пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту печінки за умов розвитку гострої гемічної гіпоксії ( $\bar{x} \pm Sx$ )**

Показник	Контроль (n=8)	Гемічна гіпоксія (n=10)
Малоновий діальдегід, нмоль/мг білку	0,96±0,05	1,26±0,06 p< 0,01
Дієнові кон'югати, нмоль/мг білку	1,45±0,06	1,81±0,09 p< 0,01
Каталаза, мкмоль/хв·мг білка	11,83±0,69	8,77±0,99 p< 0,01
Глутатіонпероксидаза мкмоль G-SH/хв· мг білка	0,78±0,05	0,56±0,05 p< 0,01

За умов гістологічного дослідження печінки виявлено наявність істотних дистрофічних змін гепатоцитів 3-ї функціональної ділянки з розширенням просвіту центральної вени (рис.4.33).

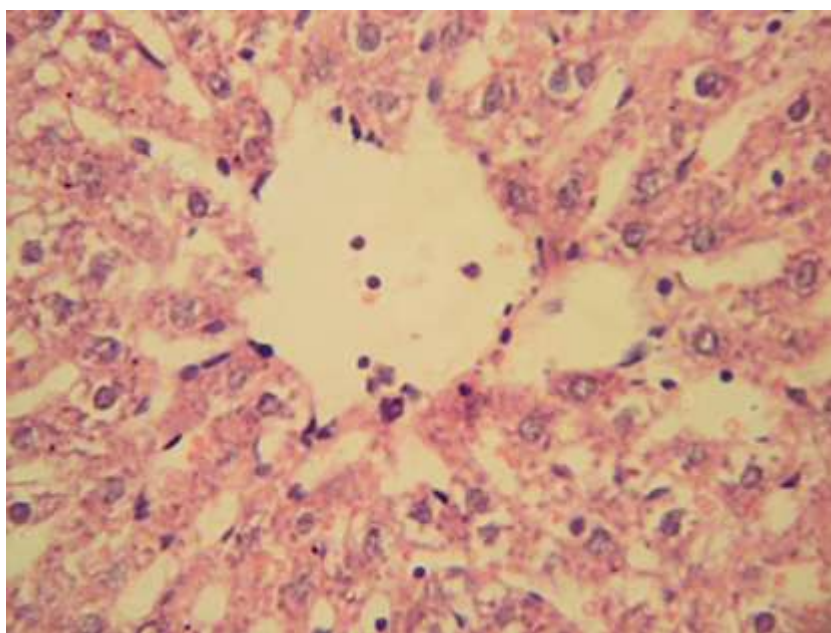


Рис. 4.33. Вакуольна дистрофія гепатоцитів третьої функціональної ділянки навколо розширеного просвіту центральної вени за гострої гемічної гіпоксії. Зabarвлення гематоксилином та еозином.  $\times 56$ .



Таким чином, гістологічні особливості змін нирок за умов гострої гемічної гіпоксії середнього ступеня тяжкості характеризуються повнокрів'якапілярів клубочків нирок, збільшенням просвіту капсули Шумлянського-Боумена, дистрофічними змінами ниркових каналців з істотною дисфункцією дистального відділу нефрона. При гістоензімохімічному дослідженні зрізів нирок встановлено гальмування активності сукцинатдегідрогенази в проксимальних і дистальних відділах нефрона та лужної фосфатази в проксимальному каналні.

Морфологічні особливості ушкодження печінки за умов гострої гемічної гіпоксії характеризуються дистрофією гепатоцитів 3-ї функціональної ділянки з розширенням просвіту центральної вени.

Результати проведених досліджень дозволяють зробити наступні висновки:

1. В умовах гострої гемічної гіпоксії найбільші зміни прооксидантно-антиоксидантної рівноваги проявляються посиленням процесів вільнорадикального окиснення в мозковій речовині нирок (зростання рівня малонового діальдегіду на 31,9 %,  $p < 0,001$ ; дієнових кон'югатів на 24,5 %,  $p < 0,01$ ) і печінці (зростання рівня малонового діальдегіду на 31,2 %,  $p < 0,01$ ; дієнових кон'югатів на 24,8 %,  $p < 0,01$ ) на фоні виснаження систем антиоксидантного захисту в кірковій речовині нирок (зниження активності каталази на 26,2 %,  $p < 0,01$  та глутатіонпероксидази на 27,8 %,  $p < 0,01$ ) та в печінці (зниження активності каталази на 25,8 %,  $p < 0,01$  та глутатіонпероксидази на 28,2 %,  $p < 0,01$ ).
2. У патогенезі ураження нирок і печінки на тлі гострої гемічної гіпоксії значну роль відіграє активація процесів протеолізу і фібринолізу. У кірковій ділянці нирок лізис азоколагену підвищується на 42 % ( $p < 0,05$ ), в мозковій речовині лізис азоказеїну – на 20 % ( $p < 0,05$ ), в сосочку лізис азоальбуміну – на 54,3 % ( $p < 0,01$ ). У тканині печінки достовірно

зростають сумарна та неферментативна фібринолітична активність та швидкість лізису азоколагену.

3. За умов гострої гемічної гіпоксії виникають морфологічні зміни у тканині нирок та печінки: збільшення просвіту капсули Шумлянського-Боумена, дистрофічні зміни ниркових канальців та гепатоцитів третьої функціональної ділянки з розширенням просвіту центральної вени. Гістоензимохімічні дослідження показали гальмування активності сукцинатдегідрогенази в проксимальних і дистальних відділах нефрона та на рівні третьої функціональної ділянки печінкової часточки, що вказує на порушення енергетичного обміну у тканинах досліджуваних органів.

Результати досліджень даного розділу оприлюднено в таких наукових працях:

1. Попович Г. Б. Гістоензимохімічні і біохімічні особливості печінки та нирок при гострій гемічній гіпоксії / Г. Б. Попович // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2007. – Т. 6, № 2. – С. 36–39.
2. Попович Г. Б. Гістологічні зміни нирок та печінки за умов гострої гемічної гіпоксії / Г. Б. Попович // Сучасні методичні підходи до аналізу стану здоров'я : II Всеукраїнська науково-практична конференція, 7–18 березня 2008 р. : тези доповіді. – м. Луганськ, 2008. – С. 51–52.
3. Попович Г. Патофізіологічний аналіз гістоензимохімічних і біохімічних змін печінки та нирок за гострої гемічної гіпоксії / Ганна Попович // XI Ювілейний міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених, присвячений 50-річчю заснування ТДМУ, 10–12 травня 2007 р. : матеріали конгресу. – Тернопіль, 2007. – С. 216.
4. Попович Г. Б. Структурні особливості гепаторенального синдрому за гострої гемічної гіпоксії / Г. Б. Попович // Буковинський медичний вісник. – 2007. – Т. 11, № 1. – С. 113–115.

## РОЗДІЛ 5

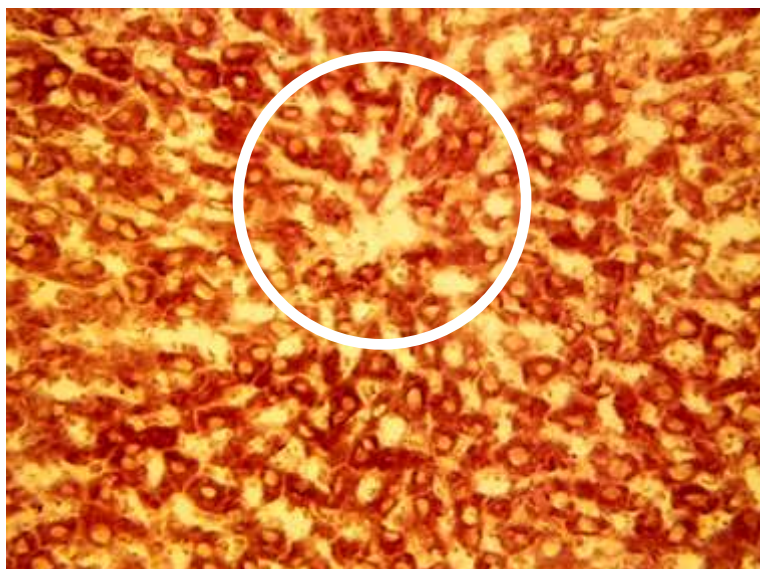
### РОЛЬ ФАКТОРА НЕКРОЗУ ПУХЛИН-АЛЬФА В ПАТОГЕНЕЗИ УШКОДЖЕННЯ ТРЕТЬОЇ ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ ДІЛЯНКИ ПЕЧІНКОВОЇ ЧАСТОЧКИ ТА ПРОКСИМАЛЬНОГО КАНАЛЬЦЯ ЗА ГОСТРОЇ ГЕМІЧНОЇ ГІПОКСІЇ

Гостра гемічна гіпоксія супроводжується дистрофією ниркових проксимальних каналців та порушенням головного енергозалежного процесу – реабсорбції іонів натрію. Гальмування проксимальної реабсорбції іонів натрію за цього патологічного процесу викликає активацію ренін-ангіотензинової системи із реалізацією вазоконстрикторного, колагенстимулюючого впливу ангіотензину II, що сприяє формуванню вадного кола в механізмах розвитку ушкодження нирок та печінки. В ушкодженні проксимального відділу нефрона та 3-ї функціональної ділянки печінкової часточки певна роль може належати фактору некрозу пухлин-альфа за рахунок його здатності проявляти цитотоксичну дію та стимулювати процеси апоптозу.

У даному розділі дисертації досліджено роль фактора некрозу пухлин-альфа в ушкодженні каналцевого відділу нефрона та 3-ї функціональної ділянки печінкової часточки за гострої гемічної гіпоксії.

Отримані дані свідчать про гальмування активності сукцинатдегідрогенази в третій функціональній ділянці печінкової часточки за даного патологічного процесу (рис. 5.1).

У плазмі крові зростав вміст фактора некрозу пухлин-альфа (табл. 5.1). Кількісний аналіз активності сукцинатдегідрогенази виявив її зниження в третій функціональній ділянці печінкової часточки та в проксимальному відділі нефрона. Активність лужної фосфатази в кірковій ділянці нирок виявляла тенденцію до гальмування та знижувалася в третій функціональній ділянці печінкової часточки. Активність сукцинатдегідрогенази в дистальному відділі нефрона змін не зазнавала.



Контроль.



Гостра гемічна гіпоксія.

Рис. 5.1. Гальмування активності сукцинатдегідрогенази в третій функціональній ділянці (усередині кола) печінкової часточки за умов гострої гемічної гіпоксії.  $\times 56$ .

**Показники активності сукцинатдегідрогенази, лужної фосфатази в печінці і нирках та вмісту фактора некрозу пухлин-альфа в плазмі крові за умов гострої гемічної гіпоксії ( $\bar{x} \pm Sx$ )**

Показник	Контроль (n=8)	Гемічна гіпоксія (n=10)
Фактор некрозу пухлин-альфа в плазмі крові, пг/мл	2,27±0,12	3,55±0,17 p < 0,001
Активність сукцинатдегідрогенази в третій функціональній ділянці печінкової часточки, ум.од.	1053,8±31,3	644,2±21,5 p < 0,001
Активність сукцинатдегідрогенази в проксимальному відділі нефрона, ум.од.	352,3±37,9	230,8±19,1 p < 0,01
Активність сукцинатдегідрогенази в дистальному відділі нефрона, ум.од.	163,3±17,4	114±11,7 p < 0,01
Активність лужної фосфатази в третій функціональній ділянці печінкової часточки, ум.од.	278,9±5,96	227,9±4,80 p < 0,001
Активність лужної фосфатази в кірковій ділянці нирок, ум.од.	1740,1±33,8	941,8±8,50 p < 0,001

Кореляційний аналіз виявив негативні кореляційні взаємозв'язки фактора некрозу пухлин-альфа в плазмі крові з активністю сукцинатдегідрогенази в третій функціональній ділянці печінкової часточки, проксимальному, дистальному відділах нефрона, активністю лужної фосфатази в кірковій ділянці нирок та третій функціональній ділянці печінкової часточки за гострої гемічної гіпоксії (табл. 5.2). Активність сукцинатдегідрогенази в третій функціональній ділянці печінкової часточки за цих умов позитивно корелювала з активністю лужної фосфатази в цій ділянці печінкової часточки та активністю сукцинатдегідрогенази в проксимальному та дистальному відділах нефрона.

**Пари вірогідних кореляційних зв'язків між показниками активності сукцинатдегідрогенази, лужної фосфатази в печінці і нирках та вмістом фактора некрозу пухлин-альфа в плазмі крові за умов гострої гемічної гіпоксії**

Пари кореляційних зв'язків		Коефіцієнт кореляції, $r_{xy}$	Вірогідність кореляційного зв'язку, $p$
Фактор некрозу пухлин-альфа в плазмі крові, пг/мл	Активність сукцинатдегідрогенази в третій функціональній ділянці печінкової часточки, ум.од.	- 0,952	< 0,001
Фактор некрозу пухлин-альфа в плазмі крові, пг/мл	Активність лужної фосфатази в кірковій ділянці нирок, ум.од.	- 0,862	< 0,01
Фактор некрозу пухлин-альфа в плазмі крові, пг/мл	Активність сукцинатдегідрогенази в проксимальному відділі нефрона, ум.од.	- 0,713	< 0,05
Фактор некрозу пухлин-альфа в плазмі крові, пг/мл	Активність сукцинатдегідрогенази в дистальному відділі нефрона, ум.од.	- 0,738	< 0,02
Фактор некрозу пухлин-альфа в плазмі крові, пг/мл	Активність лужної фосфатази в третій функціональній ділянці печінкової часточки, ум.од.	- 0,936	< 0,001
Активність сукцинатдегідрогенази в третій функціональній ділянці печінкової часточки, ум.од.	Активність сукцинатдегідрогенази в проксимальному відділі нефрона, ум.од.	0,963	< 0,001
Активність сукцинатдегідрогенази в третій функціональній ділянці печінкової часточки, ум.од.	Активність сукцинатдегідрогенази в дистальному відділі нефрона, ум.од.	0,812	< 0,01
Активність сукцинатдегідрогенази в третій функціональній ділянці печінкової часточки, ум.од.	Активність лужної фосфатази в третій функціональній ділянці печінкової часточки, ум.од.	0,872	< 0,01

Регресійний аналіз виявив негативні кореляційні зв'язки між фактором некрозу пухлин-альфа в плазмі крові та активністю сукцинатдегідрогенази в третій функціональній ділянці печінкової часточки і проксимальному відділі нефрона (рис. 5.2).

За умов розвитку гострої гемічної гіпоксії багатофакторний регресійний аналіз взаємозв'язків між активністю сукцинатдегідрогенази в проксимальному відділі, дистальному відділі нефрона та активністю лужної фосфатази в проксимальному каналці встановив достовірні корелятивні зв'язки (рис. 5.3).

Виявлено достовірні корелятивні зв'язки між активністю сукцинатдегідрогенази в проксимальному відділі, дистальному відділі нефрона та активністю сукцинатдегідрогенази в третій функціональній ділянці печінкової часточки за умов розвитку гострої гемічної гіпоксії (рис. 5.4).

На рис. 5.5. продемонстровано вираженість достовірних корелятивних зв'язків між активністю сукцинатдегідрогенази в проксимальному відділі нефрона та її активністю в третій функціональній ділянці печінкової часточки, а також з активністю лужної фосфатази в проксимальному відділі нефрона за цього патологічного процесу.

Багатофакторний регресійний аналіз показав вираженість достовірних корелятивних зв'язків між активністю лужної фосфатази в третій функціональній ділянці печінкової часточки, активністю сукцинатдегідрогенази в третій функціональній ділянці печінкової часточки та активністю лужної фосфатази в проксимальному відділі нефрона при гострій гемічній гіпоксії (рис. 5.6).

На рис. 5.7. відображено вираженість достовірних корелятивних зв'язків між активністю лужної фосфатази в третій функціональній ділянці печінкової часточки, активністю сукцинатдегідрогенази в третій функціональній ділянці печінкової часточки та активністю

сукцинатдегідрогенази в дистальному відділі нефрона за гострої гемічної гіпоксії.

На рис. 5.8. показано ступінь вираженості достовірних корелятивних зв'язків між активністю лужної фосфатази в третій функціональній ділянці печінкової часточки, активністю сукцинатдегідрогенази в третій функціональній ділянці печінкової часточки та в проксимальному відділі нефрона за умов ушкодження нирок та печінки.

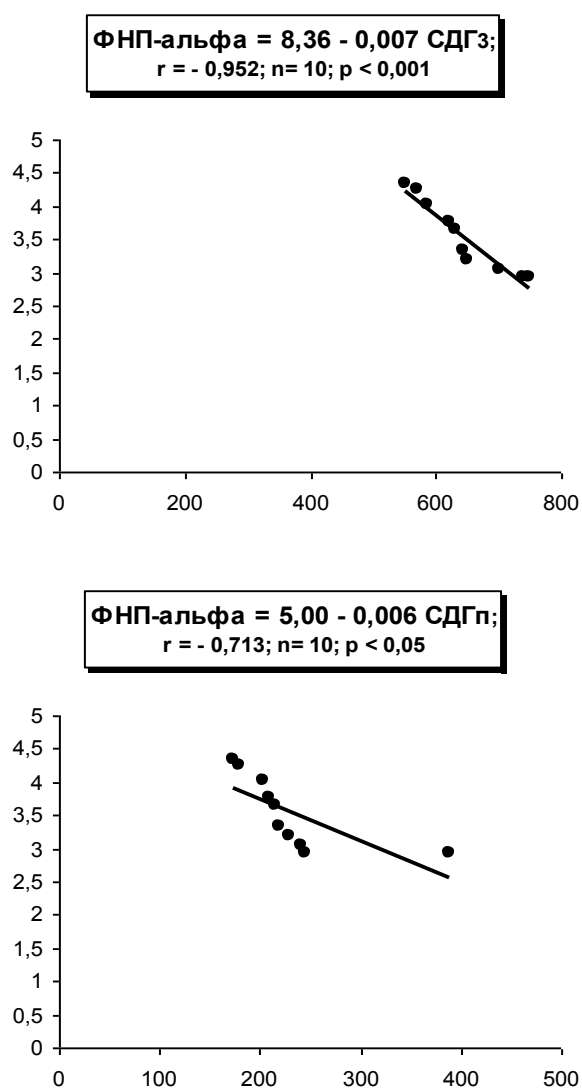


Рис. 5.2. Регресійний аналіз взаємозв'язків між вмістом фактора некрозу пухлин-альфа (ФНП-альфа) в плазмі крові (пг/мл), активністю сукцинатдегідрогенази в третій функціональній ділянці (СДГ<sub>3</sub>) печінкової часточки (ум.од.) та проксимальному відділі нефрона (СДГ<sub>n</sub>) за умов гострої гемічної гіпоксії. r – коефіцієнт кореляції, n – число спостережень, p – вірогідність кореляційного зв'язку.



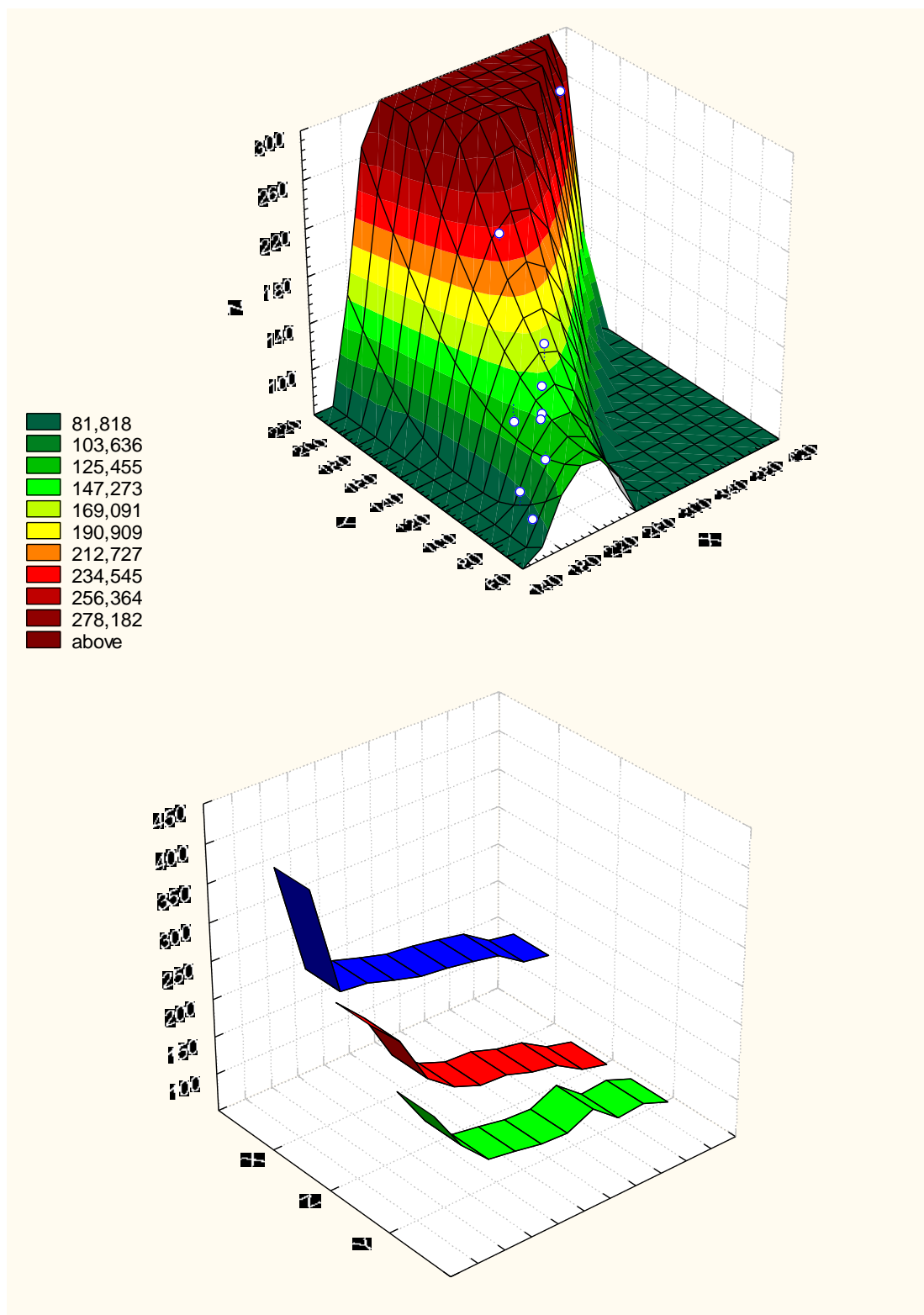


Рис. 5.3. Вираженість достовірних корелятивних зв'язків між активністю сукцинатдегідрогенази в проксимальному відділі нефрона –  $X$  (ум. од.), активністю сукцинатдегідрогенази в дистальному відділі нефрона –  $Y$  (ум. од.) та активністю лужної фосфатази в проксимальному каналці –  $Z$  (ум. од.) за умов розвитку гострої гемічної гіпоксії.

Інтенсивність забарвлення відповідає ступеню вираженості кореляцій.

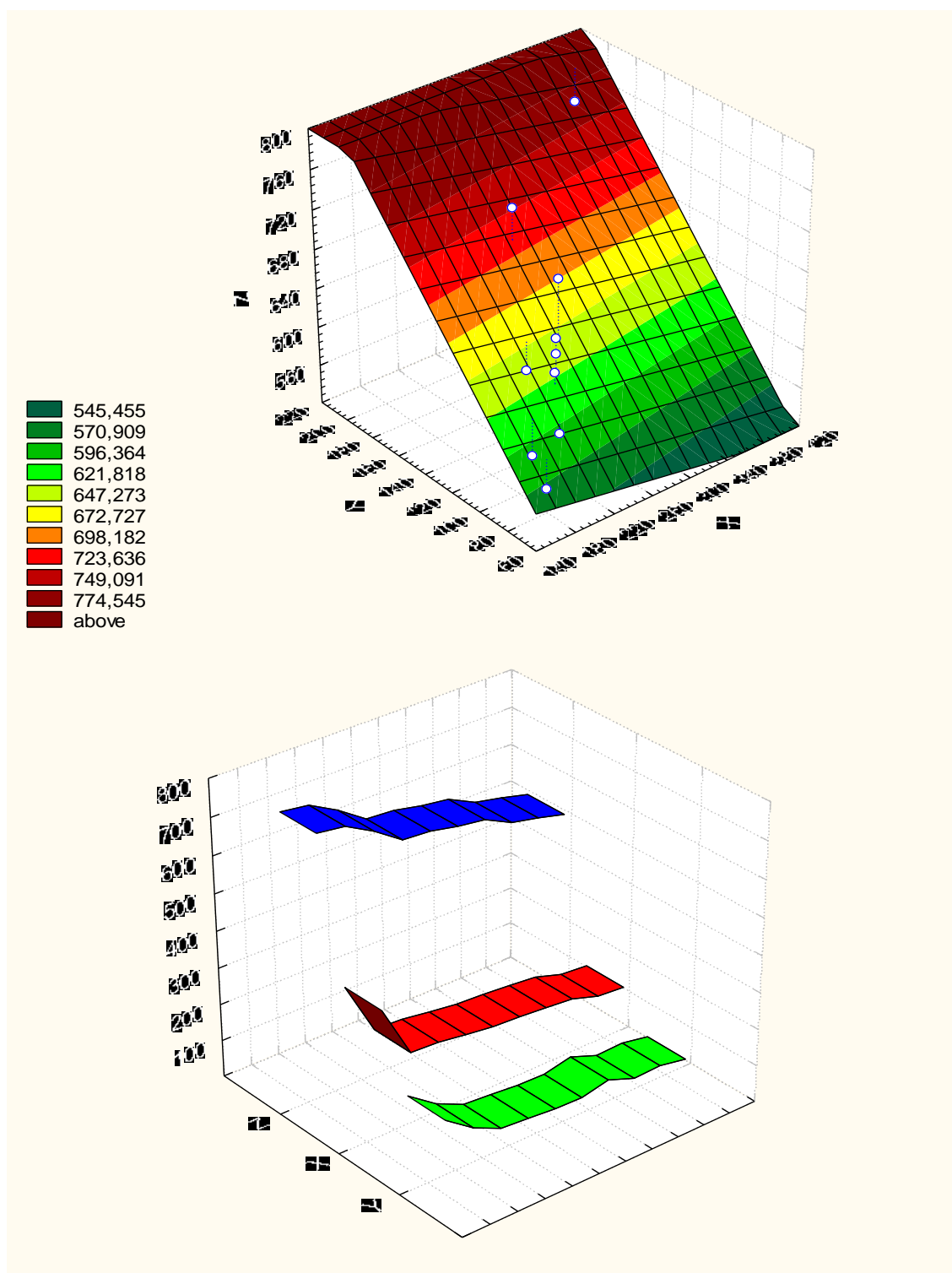


Рис. 5.4. Виразеність достовірних корелятивних зв'язків між активністю сукцинатдегідрогенази в проксимальному відділі нефрона –  $X$  ( ум. од.), активністю сукцинатдегідрогенази в дистальному відділі нефрона –  $Y$  (ум. од.) та активністю сукцинатдегідрогенази в третій функціональній ділянці печінкової часточки –  $Z$  (ум. од.) за умов розвитку гострої гемічної гіпоксії. Інтенсивність забарвлення відповідає ступеню вираженості кореляцій.

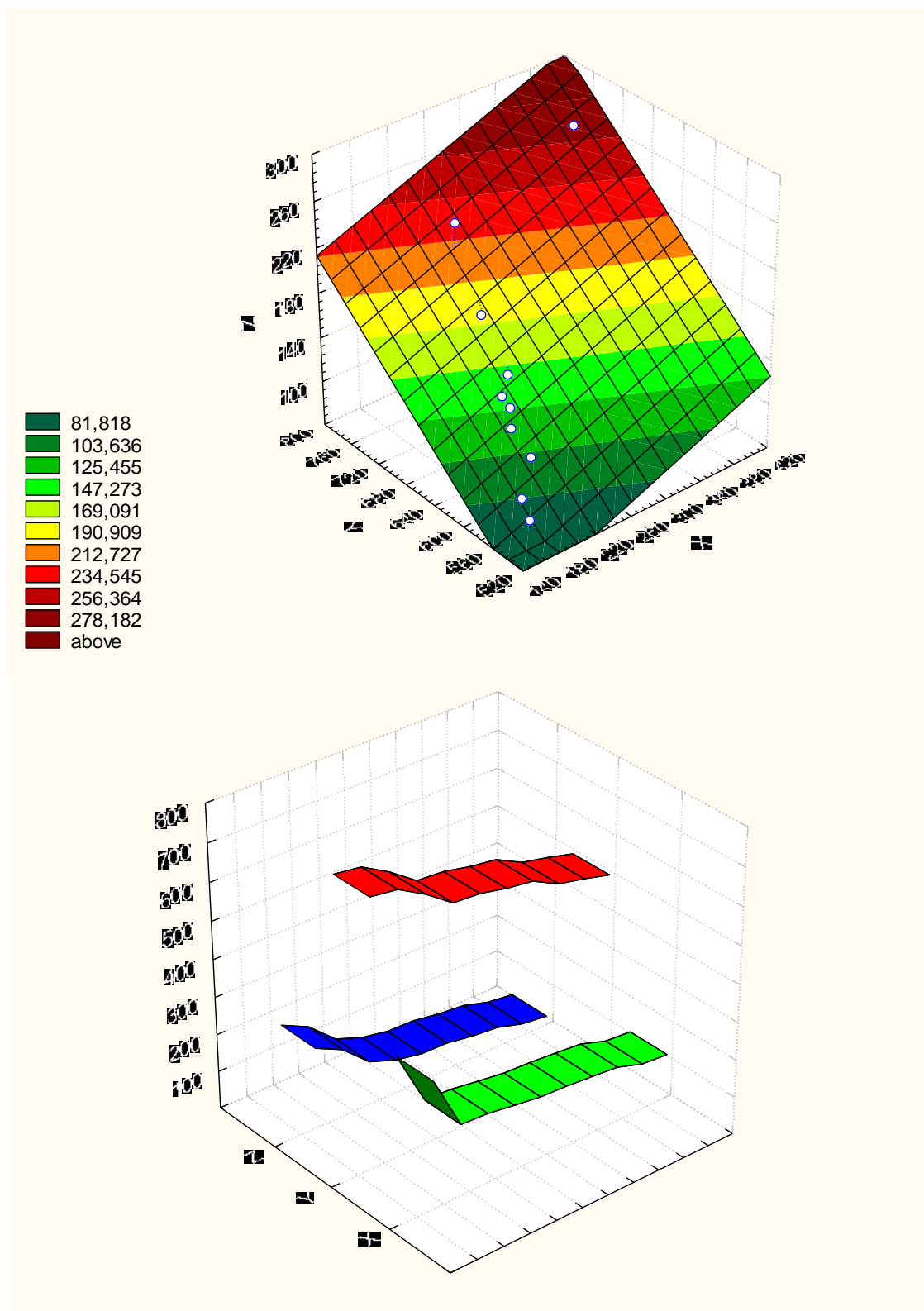


Рис. 5.5. Вираженість достовірних корелятивних зв'язків між активністю сукцинатдегідрогенази в проксимальному відділі нефрона – X ( ум. од.), активністю сукцинатдегідрогенази в третій функціональній ділянці печінкової часточки – Y (ум. од.) та активністю лужної фосфатази в проксимальному відділі нефрона – Z (ум. од.) за умов розвитку гострої гемічної гіпоксії. Інтенсивність забарвлення відповідає ступеню вираженості кореляцій.

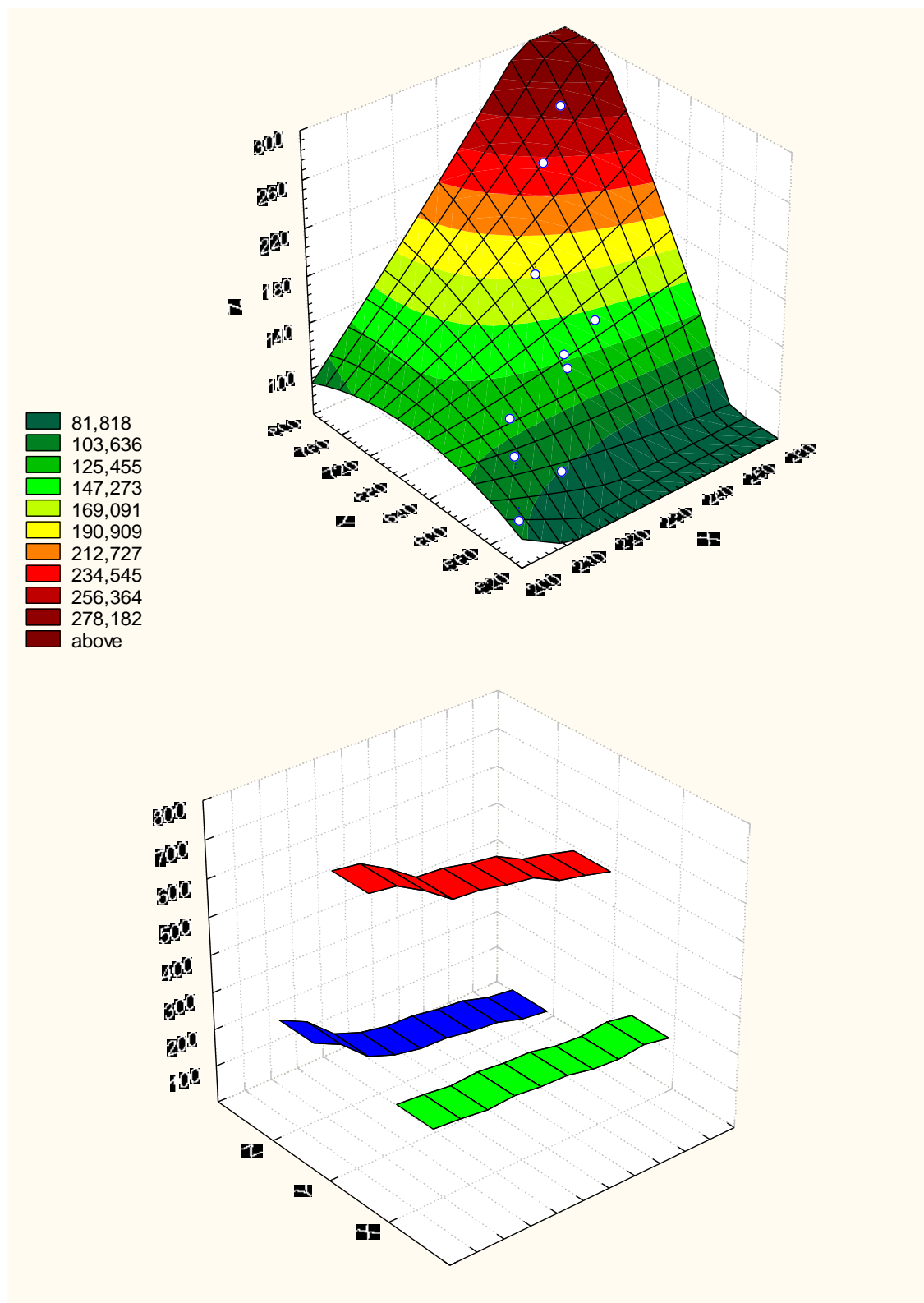


Рис. 5.6. Вираженість достовірних корелятивних зв'язків між активністю лужної фосфатази в третій функціональній ділянці печінкової часточки – X (ум. од.), активністю сукцинатдегідрогенази в третій функціональній ділянці печінкової часточки – Y (ум. од.) та активністю лужної фосфатази в проксимальному відділі нефрона – Z (ум. од.) за умов розвитку гострої гемічної гіпоксії. Інтенсивність забарвлення відповідає ступеню вираженості кореляцій.

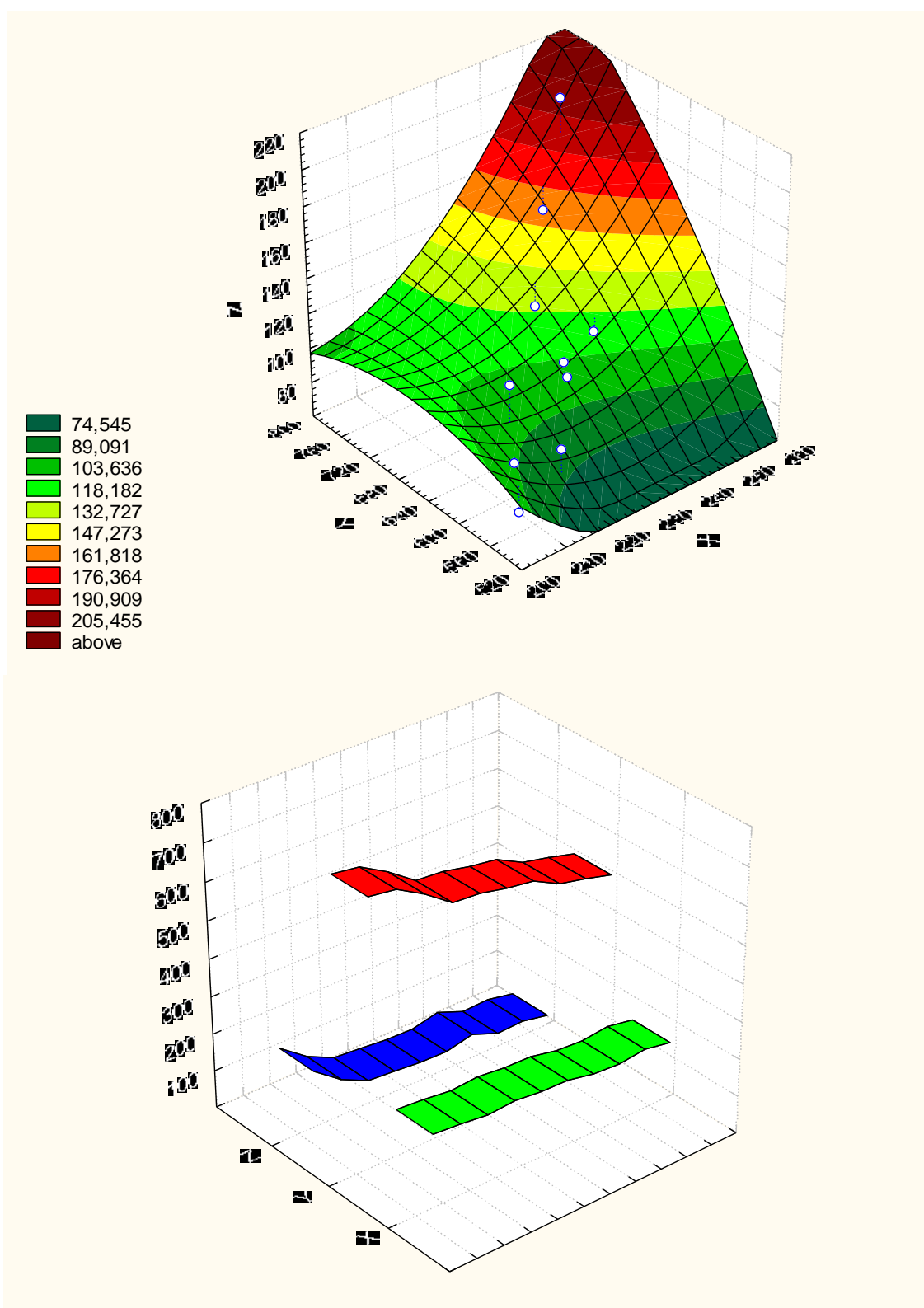


Рис. 5.7. Вираженість достовірних корелятивних зв'язків між активністю лужної фосфатази в третій функціональній ділянці печінкової часточки – X (ум. од.), активністю сукцинатдегідрогенази в третій функціональній ділянці печінкової часточки – Y (ум. од.) та активністю сукцинатдегідрогенази в дистальному відділі нефрона – Z (ум. од.) за умов розвитку гострої гемічної гіпоксії. Інтенсивність забарвлення відповідає ступеню вираженості кореляцій.

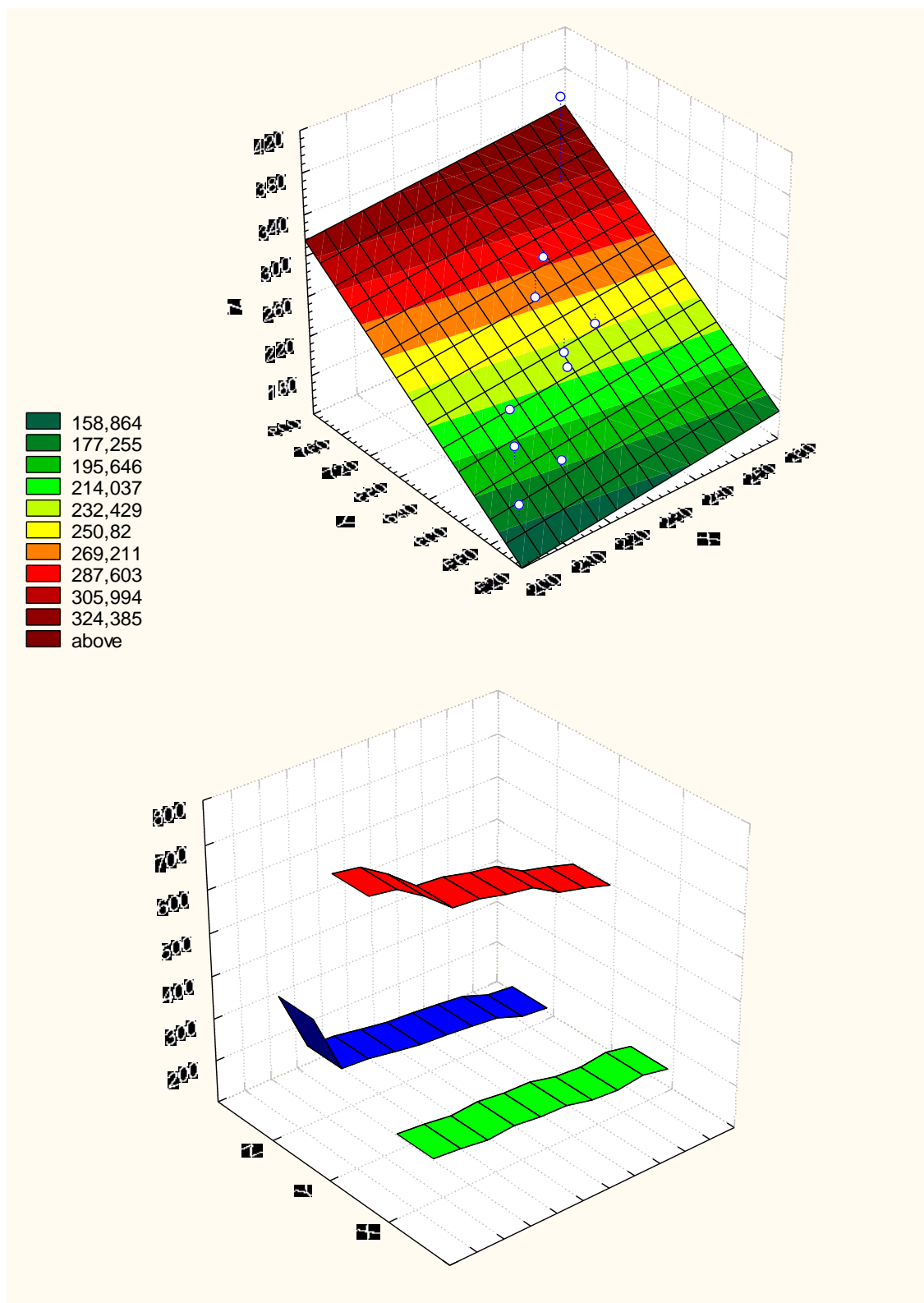


Рис. 5.8. Вираженість достовірних корелятивних зв'язків між активністю лужної фосфатази в третій функціональній ділянці печінкової часточки – X (ум. од.), активністю сукцинатдегідрогенази в третій функціональній ділянці печінкової часточки – Y (ум. од.) та активністю сукцинатдегідрогенази в проксимальному відділі нефрона – Z (ум. од.) за умов розвитку гострої гемічної гіпоксії. Інтенсивність забарвлення відповідає ступеню вираженості кореляцій.

Форест-графік порівняльної оцінки функціонально-морфологічних змін нирок та печінки за визначенням активності ферментів при гострій гемічній гіпоксії середнього ступеня тяжкості наведено на рис. 5.9.

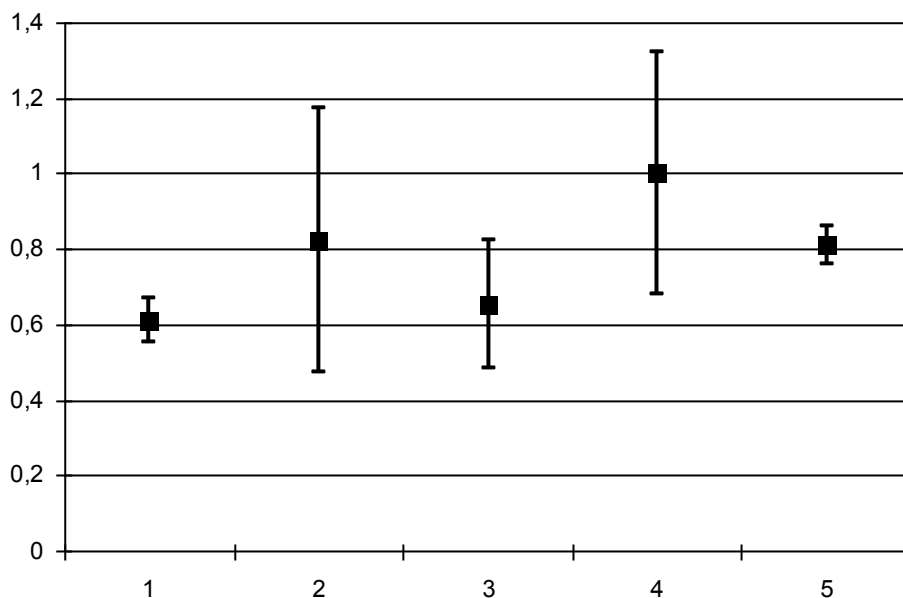


Рис. 5.9. Форест-графік порівняльної оцінки функціонально-морфологічних змін нирок та печінки за визначенням активності ферментів при гострій гемічній гіпоксії середнього ступеня тяжкості. 1 – активність сукцинатдегідрогенази в третій функціональній ділянці печінкової часточки, 2 – активність лужної фосфатази в проксимальному відділі нефрона, 3 – активність сукцинатдегідрогенази в проксимальному відділі нефрона, 4 – активність сукцинатдегідрогенази в дистальному відділі нефрона, 5 – активність лужної фосфатази в в третій функціональній ділянці печінкової часточки. Контроль для всіх досліджень представлено у вигляді горизонтальної лінії та прийнято за 1.

Таким чином, за гострої гемічної гіпоксії встановлено зростання вмісту фактора некрозу пухлин-альфа в плазмі крові з  $2,27 \pm 0,12$  пг/мл в контролі до  $3,55 \pm 0,17$  пг/мл при гемічній гіпоксії, який при цьому негативно корелює з активністю сукцинатдегідрогенази в 3-й функціональній ділянці печінкової часточки (фактор некрозу пухлин-альфа =  $8,36 - 0,007$  СДГ<sub>3</sub>;  $r = - 0,952$ ;  $n = 10$ ;  $p < 0,001$ ) та активністю цього ферменту в проксимальному відділі нефрона (фактор

некрозу пухлин-альфа = 5,00 – 0,006 СДГ<sub>п</sub>;  $r = - 0,713$ ;  $n = 10$ ;  $p < 0,05$ ), що обґрунтовує роль даного цитокіну в патогенезі ушкоджень нирок та печінки за гострої гемічної гіпоксії.

Форест-графік мета-аналізу порівняльної оцінки функціонально-морфологічних змін у нирках та печінці за визначенням активності ферментів при гострій гемічній гіпоксії середнього ступеня тяжкості виявив найбільшу чутливість з боку змін активності сукцинатдегідрогенази в третій функціональній ділянці печінкової часточки.

Узагальнюючи отримані результати дослідження, можна дійти до висновків:

1. За гострої гемічної гіпоксії встановлено зростання вмісту фактора некрозу пухлин-альфа в плазмі крові з  $2,27 \pm 0,12$  пг/мл в контролі до  $3,55 \pm 0,17$  пг/мл при гемічній гіпоксії, який при цьому негативно корелює з активністю сукцинатдегідрогенази в третій функціональній ділянці печінкової часточки (фактор некрозу пухлин-альфа = 8,36 – 0,007 СДГ<sub>з</sub>;  $r = - 0,952$ ;  $p < 0,001$ ) та активністю цього ферменту в проксимальному відділі нефрона (фактор некрозу пухлин-альфа = 5,00 – 0,006 СДГ<sub>п</sub>;  $r = - 0,713$ ;  $p < 0,05$ ).
2. Форест-графік мета-аналізу порівняльної оцінки функціональних та морфологічних змін у нирках та печінці при гострій гемічній гіпоксії середнього ступеня тяжкості виявив найбільшу чутливість до цих патологічних умов активності сукцинатдегідрогенази в третій функціональній ділянці печінкової часточки.

Результати даного розділу дисертації оприлюднено в наступних наукових працях:

1. Попович Г. Б. Роль фактору некрозу пухлин-альфа в патогенезі ушкодження третьої функціональної ділянки печінкової часточки та



- проксимального каналця за гострої гемічної гіпоксії / Г. Б. Попович // Буковинський медичний вісник. – 2008. – Т. 12, № 3. – С. 66–69.
2. Попович Г. Б. Роль фактору некрозу пухлин-альфа в патогенезі гепаторенального синдрому за умов гострої гемічної гіпоксії / Г. Б. Попович // Актуальні питання імунології, алергології та ендокринології : регіональна науково-практична конференція України, 10-11 травня 2006 р. : тези доповіді. – Чернівці, 2006. – С. 68–69.
  3. Роговий Ю. Є. Механізм розвитку гепато-ренального синдрому за умов гострої гемічної гіпоксії / Ю. Є. Роговий, Г. Б. Попович // Нові діагностичні та лікувальні підходи при системних захворюваннях сполучної тканини : науково-практична конференція, 29–30 листопада 2006 р. : тези доповіді. – Донецьк, 2006. – С. 15.

## РОЗДІЛ 6

### ВПЛИВ ПРЕПАРАТУ GA-40 ТА ІОНОЛУ НА ФУНКЦІЮ НИРОК І ПЕЧІНКИ ЗА УМОВ ГОСТРОЇ ГЕМІЧНОЇ ГІПОКСІЇ

Порушення головного енергозалежного процесу – реабсорбції іонів натрію спостерігається за гострої гемічної гіпоксії, яка супроводжується дистрофією ниркових проксимальних та дистальних каналців. Такі зміни зумовлені істотним енергодефіцитом кіркової ділянки нирок за даних умов. Гальмування проксимальної реабсорбції іонів натрію за цього патологічного процесу ймовірно викликає активацію ренін-ангіотензинової системи із реалізацією вазоконстрикторного, колагенстимулювального впливу ангіотензину II, що сприяє подальшому наростанню ішемії із поєднаним ушкодженням печінки та нирок. В ушкодженні проксимального відділу нефрона та третьої функціональної ділянки печінкової часточки істотна роль належить пероксидному окисненню ліпідів, фібринолізу, протеолізу, фактору некрозу пухлин-альфа. Останнім часом зростає інтерес до використання препарату GA-40 (комплекс поліпептидів, виділених з екологічно чистого рослинного матеріалу) для корекції патологічних змін за рахунок його здатності викликати збалансування між регуляторними процесами (симпатикус - катаболізм – кислотність та парасимпатикус - анаболізм - лужність), що ймовірно попереджає ушкодження нефроцитів та гепатоцитів. Крім того, представляє інтерес дослідження антиоксидантного впливу іонолу. В даному розділі дисертації наведено дані про вплив препарату GA-40 та іонолу на перебіг функціонально-морфологічних змін в нирках та печінці за умов гострої гемічної гіпоксії.

Результати досліджень показали розвиток морфологічних змін, характерних для гострої гемічної гіпоксії середнього ступеня тяжкості, на що вказувало гальмування активності лужної фосфатази та сукцинатдегідрогенази в кірковій ділянці нирок та печінці. Застосування

препарату GA-40 проявляло захисну профілактичну дію на вказані процеси у кірковій речовині нирок та печінці. Так, препарат GA-40 викликав відновлення активності лужної фосфатази в кірковій речовині нирок та активності сукцинатдегідрогенази в 3-й функціональній ділянці печінкової часточки (рис. 6.1, 6.2; табл. 6.1).

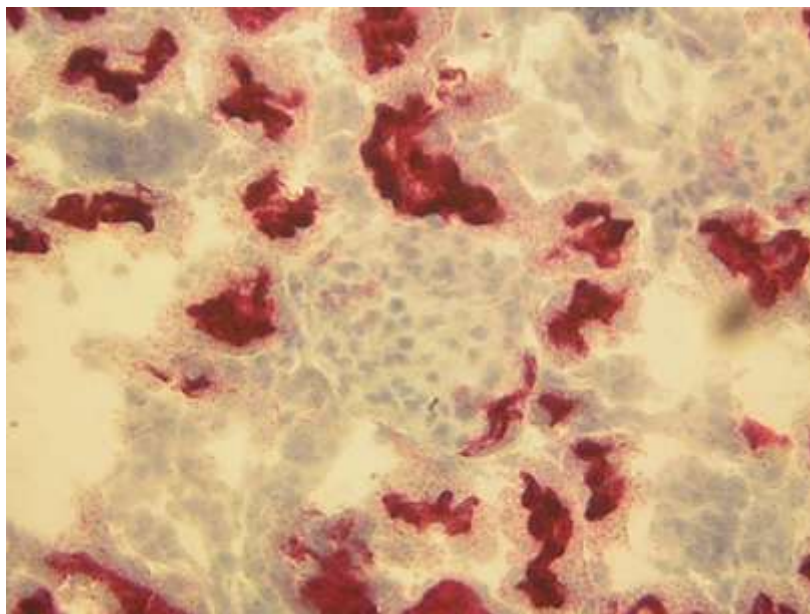


Рис. 6.1,а. Активність лужної фосфатази в кірковій речовині нирок за гострої гемічної гіпоксії.  $\times 56$ .

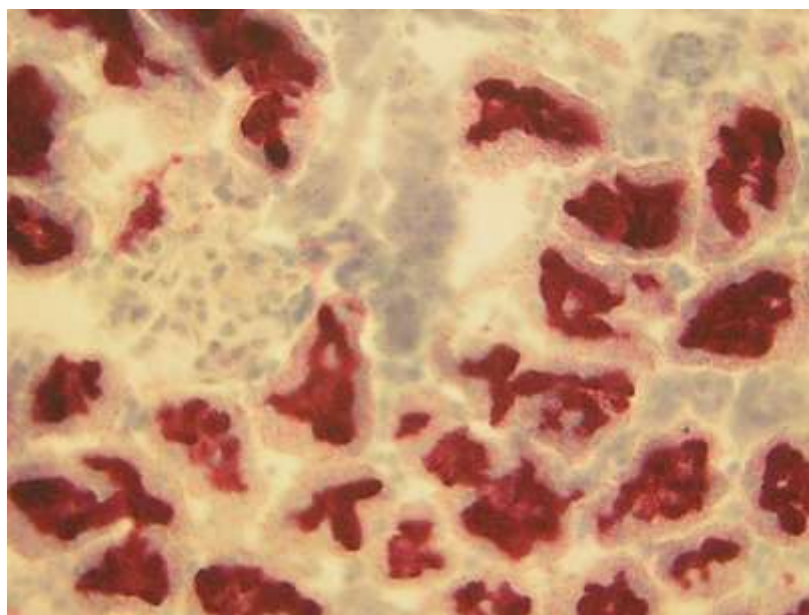


Рис. 6.1,б. Відновлення активності лужної фосфатази в кірковій речовині нирок за застосування препарату GA-40.  $\times 56$ .



Рис. 6.2, а. Активність сукцинатдегідрогенази в третій функціональній ділянці (усередині кола) печінкової часточки за умов гострої гемічної гіпоксії.  $\times 56$ .

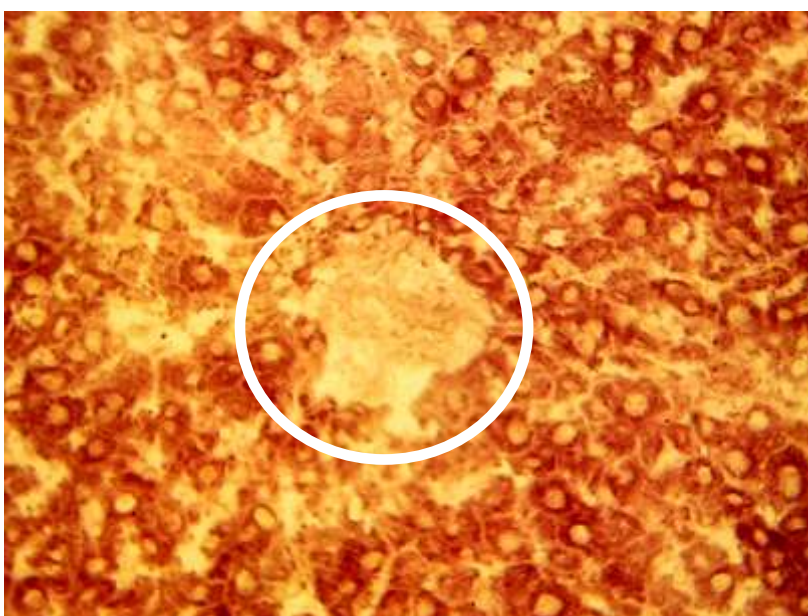


Рис. 6.2,б. Відновлення активності сукцинатдегідрогенази в третій функціональній ділянці (усередині кола) печінкової часточки за умов застосування препарату GA-40.  $\times 56$ .

**Вплив препарату GA-40 на активність лужної фосфатази в кірковій ділянці нирок та активність сукцинатдегідрогенази в третій функціональній ділянці печінкової часточки за умов гострої гемічної гіпоксії ( $\bar{x} \pm Sx$ )**

Показники	Контроль	Гемічна гіпоксія	Гемічна гіпоксія та GA-40
Активність лужної фосфатази в кірковій ділянці нирок, ум.од.	1740,1 $\pm$ 33,8	941,8 $\pm$ 8,5 p < 0,001	1637,0 $\pm$ 19,8 p < 0,001
Активність сукцинатдегідрогенази в третій функціональній ділянці печінкової часточки, ум.од.	1053,8 $\pm$ 31,3	644,2 $\pm$ 21,5 p < 0,001	951,5 $\pm$ 12,3 p < 0,001

За умов гострої гемічної гіпоксії на фоні застосування препарату GA-40 встановлено пряму регресійну залежність між активністю лужної фосфатази в кірковій ділянці нирок (ЛФк – ум.од.) та активністю сукцинатдегідрогенази в третій функціональній ділянці (СДГ<sub>3</sub> – ум.од.) печінкової часточки (рис.6.3). Застосування препарату GA-40 призводило до підвищення активності глутатіонпероксидази, сумарної, ферментативної фібринолітичної активності, лізису азоальбуміну, азоказеїну, азоколагену в кірковій ділянці нирок і зниженню вмісту дієнових кон'югатів у печінці та фактора некрозу пухлин-альфа в плазмі крові за умов гострої гемічної гіпоксії (рис. 6.4).

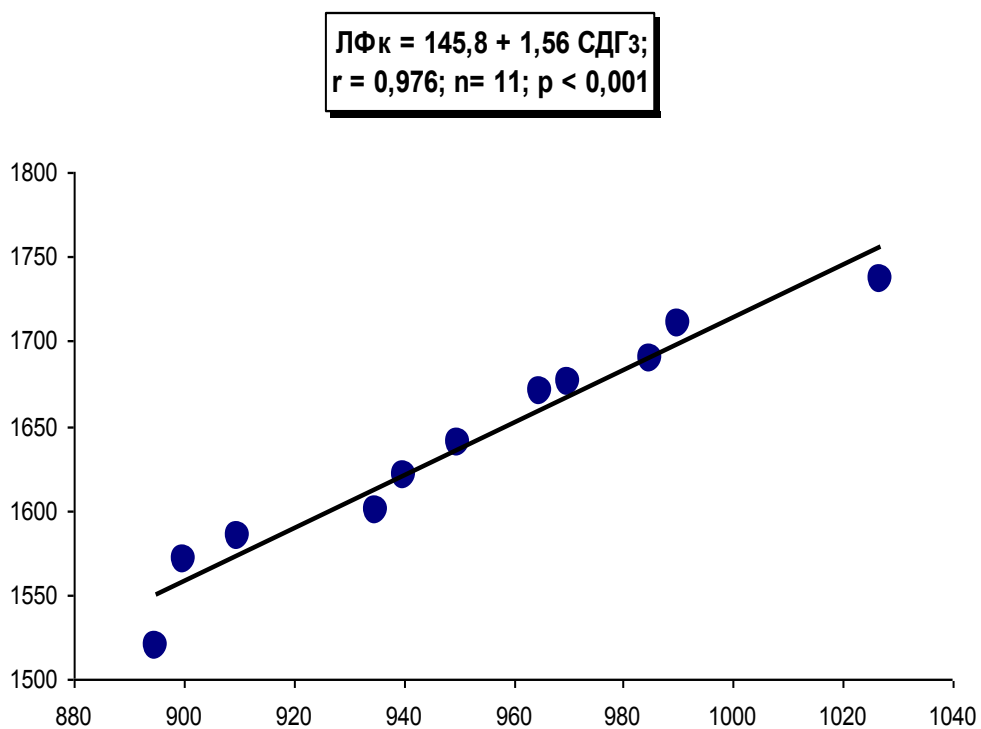


Рис. 6.3. Регресійний аналіз взаємозв'язків між активністю лужної фосфатази в кірковій ділянці нирок (ЛФк – ум.од.) та активністю сукцинатдегідрогенази в третій функціональній ділянці (СДГ<sub>3</sub>) печінкової часточки (ум.од.) за умов гострої гемічної гіпоксії на фоні застосування препарату GA-40.

r – коефіцієнт кореляції, n – число спостережень,

p – вірогідність кореляційного зв'язку.

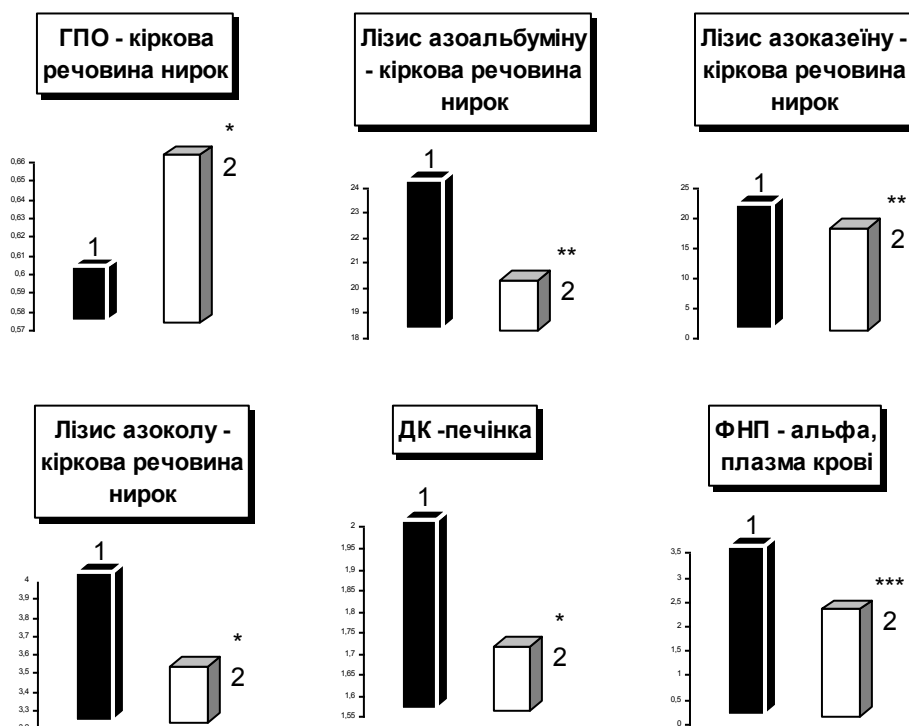


Рис 6.4. Вплив препарату GA-40 на активність глутатіонпероксидази (ГПО – мкмоль/хв/мг білка), лізіс азоальбуміну ( $E_{440}$ /год/г), лізіс азоказеїну ( $E_{440}$ /год/г), лізіс азоколагену ( $E_{440}$ /год/г) в кірковій ділянці нирок і вміст дієнових кон'югатів (ДК – нмоль/мг білка) у печінці та вміст фактора некрозу пухлин-альфа (пг/мл) в плазмі крові за умов гострої гемічної гіпоксії. 1 – гостра гемічна гіпоксія, 2 – гостра гемічна гіпоксія + GA-40. Достовірність різниць порівняно з гострою гемічною гіпоксією відзначено: \*-  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,02$ ; \*\*\* -  $p < 0,01$ .



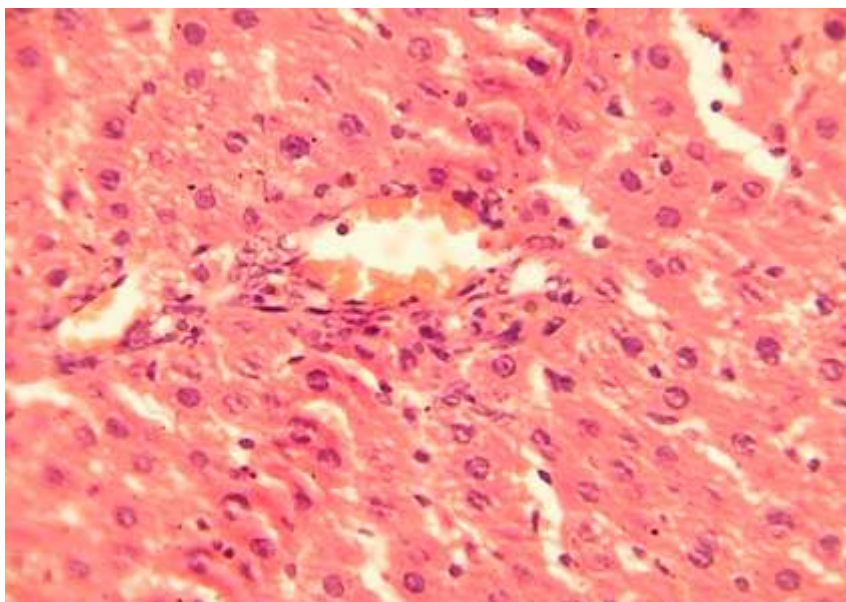


Рис. 6.5. Гідропічна дистрофія гепатоцитів за розвитку гострої гемічної гіпоксії середнього ступеня тяжкості. Забарвлення гематоксилін-еозином.  $\times 56$ .

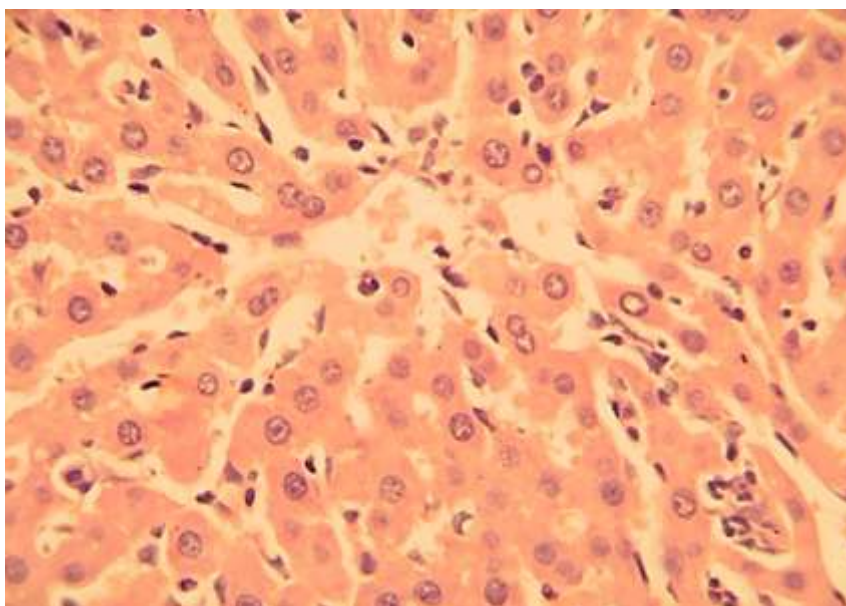


Рис. 6.6. Зменшення проявів гідропічної дистрофії гепатоцитів за розвитку гострої гемічної гіпоксії середнього ступеня тяжкості на фоні застосування іюнолу. Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 56$ .



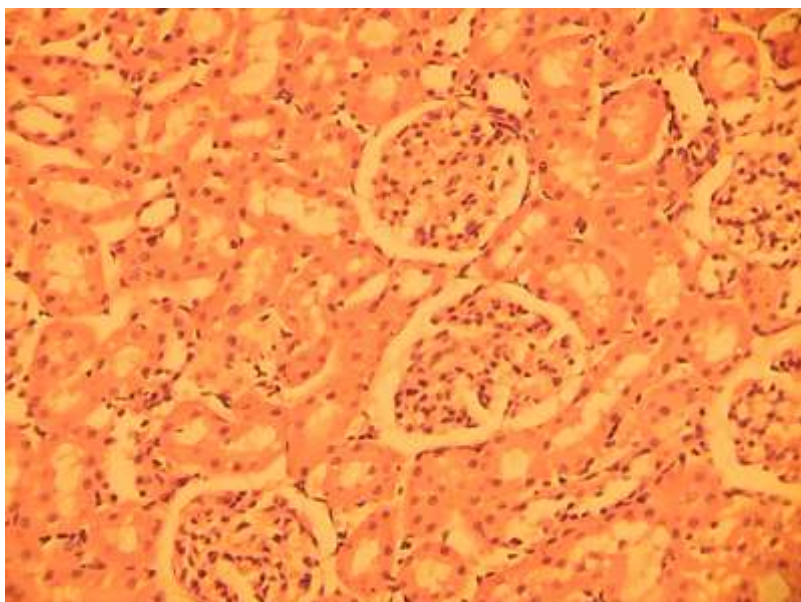


Рис. 6.7. Гідропічна дистрофія нефроцитів кіркової ділянки нирок за розвитку гострої гемічної гіпоксії середнього ступеня тяжкості. Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 56$ .

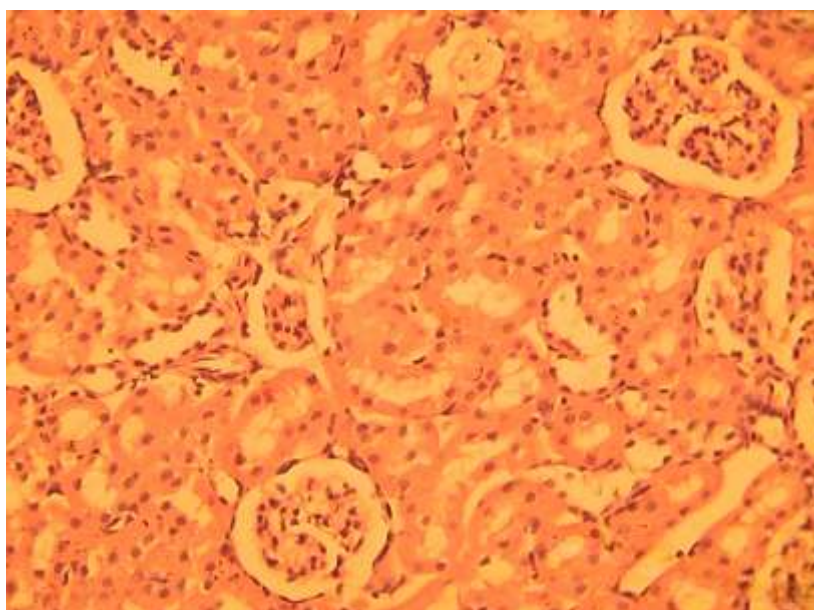


Рис. 6.8. Зменшення проявів гідропічної дистрофії нефроцитів кіркової ділянки нирок за розвитку гострої гемічної гіпоксії середнього ступеня тяжкості на фоні застосування іонолу. Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 56$ .

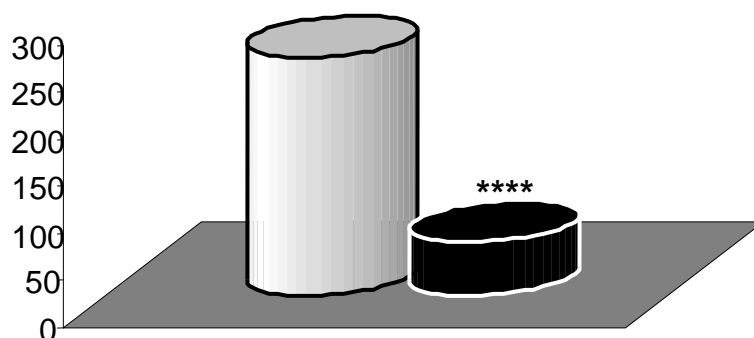


Рис. 6.9. Зменшення ступеня гідропічної дистрофії гепатоцитів за розвитку гострої гемічної гіпоксії середнього ступеня тяжкості на фоні застосування іонолу. Світлий стовпчик – гостра гемічна гіпоксія. Темний стовпчик – гостра гемічна гіпоксія на фоні іонолу. Достовірність різниць відзначено: \*\*\*\* –  $p < 0,001$ .

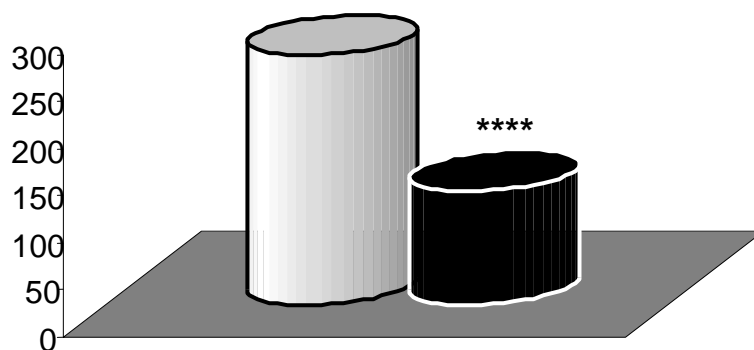


Рис. 6.10. Зменшення ступеня гідропічної дистрофії нефроцитів за розвитку гострої гемічної гіпоксії середнього ступеня тяжкості на фоні застосування іонолу. Світлий стовпчик – гостра гемічна гіпоксія. Темний стовпчик – гостра гемічна гіпоксія на фоні іонолу. Достовірність різниць відзначено: \*\*\*\* –  $p < 0,001$ .

Приймаючи до уваги той факт [92], що препарат GA-40 взаємодіє з мембранними утвореннями (лектинові рецептори, T-клітинний рецептор, фосфофоліпіди, глікопротеїди), очевидно в результаті цієї взаємодії відбуваються зміни структури фосфатидилсерину і активація  $Ca^{2+}$ -незалежної протеїнкінази з класу нових чи атипових і тирозинових протеїнкіназ. Протеїнкіназний шлях викликає активацію транскрипційного фактора NF- $\kappa$ B. Останній включає в себе дві субодиниці з молекулярною масою 50 і 65 kDa, які зв'язані між собою гальмуючою субодиницею I $\kappa$ B. При надходженні активуючого сигналу I $\kappa$ B від'єднується і звільнені субодиниці мігрують в ядро, де зв'язуються зі специфічними послідовностями промоторних ділянок генів-мішеней. Активація цього фактора в кінцевому результаті призводить до збільшення продукції фактора некрозу пухлин-альфа, який виявляє ушкоджувальний вплив і, таким чином, виступає засобом саногенетичної дії. З іншого боку за умов гострої гемічної гіпоксії в плазмі крові, навпаки, зростає вміст фактора некрозу пухлин-альфа, а під впливом препарату GA-40, який нормалізує гармонію між симпатичною системою – катаболізм –кислотність та парасимпатичною системою – анаболізм – лужність за участю активації транскрипційного фактора NF- $\kappa$ B, знижується вміст фактора некрозу пухлин-альфа. Ця особливість механізму дії препарату GA-40 характеризує його як імунокоректор нового покоління, який змінює рівень фактора некрозу пухлин-альфа та інших чинників не однонаправлено, а залежно від саногенетичних потреб організму: збільшує рівень цього фактора при злоякісних пухлинах, який потрібний для їх руйнування і знижує його рівень при гострій гемічній гіпоксії, що доцільно з точки зору захисту нефроцитів та гепатоцитів від ушкоджувального впливу фактора некрозу пухлин-альфа. На підставі цих особливостей механізму дії GA-40 стає зрозумілим чому, на відміну від хіміоонкопрепаратів GA-40 не ушкоджує нормальні клітини організму, що й визначає його практично не шкідливу дію на будь-які органи і тканини.

Таким чином, препарат GA-40 в умовах розвитку гемічної гіпоксії середнього ступеня тяжкості проявляє захисний вплив на збалансованість регуляторних процесів у кірковій речовині нирок та печінці, що проявляється в відновленні активності лужної фосфатази в кірковій речовині нирок та сукцинатдегідрогенази в третій функціональній ділянці печінкової часточки, антиоксидантною дією, гальмуванням активності протеолізу, нормалізацією фібринолізу та зниженням вмісту фактора некрозу пухлин-альфа в плазмі крові.

За гострої гемічної гіпоксії має місце активація пероксидного окиснення ліпідів [105]. Порушується  $\text{Ca}^{++}$ -депонувальна функція мітохондрій.  $\text{Ca}^{++}$  виходить в цитоплазму клітини активує специфічну протеазу, яка призводить до перетворення ксантиндегідрогенази в ксантинооксидазу. Як відомо, при цьому спостерігається послідовний розпад: АТФ  $\rightarrow$  АДФ  $\rightarrow$  АМФ  $\rightarrow$  Аденозин  $\rightarrow$  Інозитол  $\rightarrow$  Гіпоксантин  $\rightarrow$  Ксантин  $\rightarrow$  Сечова кислота. Перетворення гіпоксантину в ксантин і ксантину в сечову кислоту супроводжується генерацією супероксиданіонрадикалу, який активує пероксидне окиснення ліпідів.

На фоні застосування іонолу, який володіє антиоксидантними властивостями, має місце зменшення ступеня гідропічної дистрофії нефроцитів та гепатоцитів за умов розвитку гострої гемічної гіпоксії середнього ступеня тяжкості.

Враховуючи отримані дані, можна зробити наступні висновки:

1. Препарат GA-40 за гемічної гіпоксії середнього ступеня тяжкості відновлює активність лужної фосфатази в кірковій речовині нирок та сукцинатдегідрогенази – у третій функціональній ділянці печінкової часточки, підвищує активність глутатіонпероксидази, гальмує активність протеолізу та знижує вміст фактора некрозу пухлин-альфа в плазмі крові.

2. Антиоксидант іонол зменшує ступінь гідропічної дистрофії нефроцитів і гепатоцитів за умов розвитку гемічної гіпоксії середнього ступеня тяжкості.

Результати даного розділу оприлюднені в наступних публікаціях:

1. Попович Г. Б. Патологический анализ влияния препарата Ga-40 и антиоксиданта ионола на биохимические показатели печени при острой гемической гипоксии при исследовании фрагмента печени крыс с помощью вегетативно-резонансного теста «ИМЕДИС-ТЕСТ+» / Ю. Э. Роговий, Л. Г. Архипова, И. Л. Муравьева, Г. Б. Попович // Теоретические и клинические аспекты применения биорезонансной и мультирезонансной терапии : XIII Международная конференция, 2007 г. : тезисы докл. – г. Москва, 2007. – С. 288–293.
2. Попович Г. Б. Перебіг гепато-ренального синдрому за умов токсичного впливу гострої гемічної гіпоксії під дією препарату GA-40 / Г. Б. Попович // Вікові аспекти схильності організму до шкідливого впливу ксенобіотиків : науково-практична конференція, 18–19 вересня 2008 р. : тези доп. – Чернівці, 2008. – С. 82–83.
3. Роговий Ю. Є. Вплив препарату Ga-40 на перебіг гепаторенального синдрому за умов гострої гемічної гіпоксії / Ю. Є. Роговий, Г. Б. Попович, М. Д. Перепелюк // Одеський медичний журнал. – 2009. – Т. 111, № 1. – С. 19–22.

## РОЗДІЛ 7

### АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

У представленій роботі встановлено, що гостра гемічна гіпоксія середнього ступеня тяжкості супроводжується ушкодженням нирок та печінки. Патологічний процес розповсюджується на кіркову, мозкову речовину, сосочок нирок та супроводжується істотним енергодефіцитом ниркових каналців із порушенням головного енергозалежного процесу – реабсорбції іонів натрію і істотним ушкодженням третьої функціональної ділянки печінкової часточки. Ушкодження проксимального відділу нефрона за цього патологічного процесу викликало активацію ренін-ангіотензинової системи із реалізацією вазоконстрикторного впливу ангіотензину II, що сприяє формуванню вадного кола в ранніх механізмах розвитку гепаторенального синдрому на рівні кіркової, мозкової речовини, сосочка нирок та печінки [32, 209]. Ці зміни супроводжуються характерними функціональними особливостями нирок за цих умов.

Розвиток ушкодження нирок за гострої гемічної гіпоксії через 2 год після введення нітриту натрію характеризується зниженням діурезу, швидкості клубочкової фільтрації внаслідок зниження проксимального транспорту іонів натрію, що викликало активацію внутрішньониркової ренін-ангіотензинової системи за механізмом тубуло-гломерулярного зворотного зв'язку з розвитком вторинної ішемії кіркової речовини нирок під впливом вазоконстрикторного олігопептиду ангіотензину II. Зростання концентрації іонів калію в сечі, його екскреції та зниження концентрації цього катіону в плазмі крові зумовлені активацією ренін-ангіотензинової системи з реалізацією калійуретичного ефекту альдостерону. Зростання концентрації креатиніну в сечі та його екскреції зумовлені також збереженням кровопостачання та клубочкової фільтрації за гострої гемічної гіпоксії. У результаті цих процесів, концентрація креатиніну в плазмі крові навіть знижувалася. Зростання концентрації і екскреції білка з

сечею зумовлені ушкодженням проксимального відділу нефрона у відповідь на вплив гострої гемічної гіпоксії та фактора некрозу пухлин-альфа. Зростання концентраційного індексу ендogenous креатиніну пояснюється ушкодженням проксимального каналця на фоні високого фільтраційного завантаження нефрона з реалізацією механізмів пасивного транспорту води.

Оцінка показників транспорту іонів натрію при гострій гемічній гіпоксії середнього ступеня тяжкості показала зростання фільтраційної фракції іонів натрію, що пояснюється збереженням високого рівня кровопостачання та клубочкової фільтрації за цього патологічного процесу. Підвищення екскреції іонів натрію зумовлені ушкодженням проксимального відділу нефрона та істотним енергодефіцитом дистальних каналців [106, 196]. Концентрація іонів натрію в плазмі крові мала тенденцію до зниження у відповідь на зростання його фільтраційної фракції та розвитку синдрому втрати цього електроліту з сечею. Відносна реабсорбція цього катіону змін не зазнавала, зростали концентраційний індекс та кліренс іонів натрію, що підтверджує факт ушкодження проксимального каналця та істотний енергодефіцит дистального відділу нефрона. Виявлене протиріччя зростання проксимальної реабсорбції іонів натрію на фоні гемічної гіпоксії пояснюється розвитком прихованого ушкодження даного каналця за рахунок збільшення частки пасивного транспорту на фоні ушкодження енергозалежних механізмів його реабсорбції. Гальмування дистальної реабсорбції іонів натрію віддзеркалює істотний енергодефіцит зазначеного відділу нефрона за гострої гемічної гіпоксії.

Оцінка показників транспорту іонів натрію за умов гострої гемічної гіпоксії показала гальмування абсолютної, проксимальної та дистальної реабсорбції іонів натрію. Отримані нами дані про зниження проксимальної реабсорбції іонів натрію знаходять підтвердження в літературі про високу чутливість до гіпоксичного пошкодження проксимальних каналців.

Зниження проксимального транспорту іонів натрію викликає активацію внутрішньониркової ренін-ангіотензинової системи за механізмом тубуло-гломерулярного зворотного зв'язку з розвитком вторинної ішемії кіркової речовини нирок під впливом вазоконстрикторного олігопептиду ангіотензину II. Зниження відносної реабсорбції іонів натрію та його проксимального і дистального транспорту зумовлено гіпоксичною дисфункцією каналцевого відділу нефрона.

Дослідження кислоторегулювальної функції нирок за умов гострої гемічної гіпоксії показало, що екскреція кислот, які титруються, та екскреція аміаку знижувалася, що вказує на ушкодження каналцевого відділу нефрона за рахунок впливу гіпоксії та фактора некрозу пухлин-альфа. Зростання амонійного коефіцієнта та концентрація іонів водню в сечі за умов гострої гемічної гіпоксії середнього ступеня тяжкості, зумовлені деяким збереженням компенсаційних можливостей амоніогенезу у відповідь на розвиток метаболічного ацидозу, оскільки їх екскреція змін не зазнавала. Про підтвердження факту ушкодження каналцевого відділу нефрона є свідчення того, що стандартизована екскреція іонів водню за швидкістю клубочкової фільтрації знижувалася вірогідно та екскреція кислот, що титруються, і аміаку, розраховані на 100 мкл клубочкової фільтрації, також знижувалися. Виявлений факт зростання рН сечі, тобто зміщення його в лужну сторону, також вказує на ушкодження кислоторегулювальної функції нирок із зменшенням виділення кислот у відповідь на розвиток метаболічного ацидозу за умов формування гемічної гіпоксії.

Проведення кореляційного аналізу дало можливість встановити ряд вірогідних кореляційних залежностей між показниками функції нирок при гострій гемічній гіпоксії середнього ступеня тяжкості через 2 год після введення нітриту натрію. Так, виявлена позитивна кореляційна залежність між клубочковою фільтрацією та діурезом, яка зумовлена тим, що саме величина швидкості клубочкової фільтрації, за даного патологічного



процесу, визначає величину сечовиділення. Аналогічним чином пояснюється позитивний кореляційний зв'язок діурезу з екскрецією креатиніну, оскільки останній параметр є відображенням швидкості клубочкової фільтрації. Виявлена позитивна кореляційна залежність між величиною сечовиділення та екскрецією іонів водню, яка вказує на факт ушкодження каналцевих механізмів ацидофікації сечі із збереженням тільки пасивних механізмів виділення кислот за рахунок їх фільтрації в клубочках.

Виявлена позитивна кореляційна залежність концентрації іонів натрію в сечі з екскрецією цього електроліту вказує на те, що концентрація іонів натрію в сечі є адекватним відображенням розвитку синдрому втрати за формування ушкодження нирок та печінки. Позитивна кореляційна залежність концентрації іонів натрію в сечі з екскрецією іонів калію зумовлена загрозою втрати іонів натрію, яка призводить до активації механізму тубуло-гломерулярного зворотного зв'язку з зростанням активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи із реалізацією калійуретичного впливу альдостерону. Встановлена позитивна кореляційна залежність концентрації іонів натрію в сечі з екскреторною фракцією цього електроліту вказує на те, що концентрація іонів натрію в сечі є відображенням розвитку синдрому втрати при гострій гемічній гіпоксії.

Позитивний кореляційний взаємозв'язок між концентрацією іонів калію в сечі та екскрецією цього електроліту пояснюється реалізацією калійуретичного впливу альдостерону при ушкодженні нирок та печінки за гемічної гіпоксії, що відбувається на фоні збереження ниркового кіркового кровотоку, високого фільтраційного завантаження каналців нефрона та діурезу.

Встановлено, що концентрація іонів натрію в плазмі крові, яка прямо-пропорційно корелювала з фільтраційною фракцією іонів натрію зумовлена тим, що фільтраційне завантаження каналців нефрона за цього

патологічного процесу істотно впливає на концентрацію катіону в плазмі крові.

Встановлений факт, що концентрація іонів натрію в плазмі крові прямо-пропорційно корелювала з абсолютною реабсорбцією іонів натрію та зумовлена розвитком прихованого ушкодження проксимального каналця за рахунок збільшення частки пасивного транспорту на фоні ушкодження енергозалежних механізмів його реабсорбції.

Виявлено негативний кореляційний взаємозв'язок концентрації креатиніну в сечі з відносною реабсорбцією іонів натрію, що підтверджує розвиток синдрому втрати за гострої гемічної гіпоксії середнього ступеня тяжкості.

Негативний кореляційний взаємозв'язок між концентрацією креатиніну в плазмі крові та концентраційним індексом ендogenous креатиніну підтверджує факт розвитку синдрому втрати за ушкодження нирок та печінки на фоні високого рівня кровопостачання та клубочкової фільтрації. Виявлено негативну кореляційну залежність концентрації креатиніну в плазмі крові з відносною реабсорбцією води в каналцях внаслідок прихованого ушкодження проксимального каналця за рахунок збільшення частки пасивного транспорту при ушкодженні енергозалежних механізмів реабсорбції на фоні збереження високого рівня швидкості клубочкової фільтрації.

При гемічній гіпоксії екскреція креатиніну виявляла позитивний кореляційний взаємозв'язок з екскрецією іонів водню, що вказує на ушкодження каналцевих механізмів ацидифікації сечі із збереженням тільки пасивних механізмів виділення кислот за рахунок їх фільтрації в клубочках.

Встановлений факт негативної кореляційної залежності екскреції креатиніну з концентрацією білка сечі, що вказує на те, що за гострої гемічної гіпоксії протеїнурія носить селективний характер за рахунок переважного ушкодження проксимального відділу нефрона, а не процесів

фільтрації білка в ниркових клубочках. Виявлено позитивний кореляційний взаємозв'язок між екскрецією іонів натрію та екскреторною фракцією цього катіону, що відображає однонапралені функціональні зміни досліджуваних параметрів діяльності нирок.

Дослідженнями встановлено прямо-пропорційну кореляційну залежність клубочкової фільтрації з абсолютною реабсорбцією іонів натрію, яка вказує на збереження механізму клубочково-каналцевого балансу при даному патологічному процесі за рахунок забезпечення пасивних механізмів транспорту іонів натрію на фоні прихованого ушкодження проксимального відділу нефрона. Аналогічним чином пояснюється виявлений факт прямо-пропорційної кореляційної залежності клубочкової фільтрації з проксимальною та дистальною реабсорбціями іонів натрію.

Прямо-пропорційна кореляційна залежність клубочкової фільтрації з екскрецією креатиніну пояснюється тим, що останній показник є вірогідним відображенням швидкості клубочкової фільтрації за гострої гемічної гіпоксії. Встановлено позитивний кореляційний взаємозв'язок між клубочковою фільтрацією та екскрецією іонів водню, яка зумовлена ушкодженням каналцевих механізмів ацидифікації сечі із збереженням тільки пасивних механізмів виділення кислот за рахунок їх фільтрації в клубочках.

Встановлений факт позитивної кореляційної залежності абсолютної реабсорбції іонів натрію з фільтраційною фракцією іонів натрію, що пояснюється відображенням однонапралених функціональних змін досліджуваних параметрів діяльності нирок.

За результатами дослідження виявлено позитивний кореляційний взаємозв'язок між клубочковою фільтрацією та проксимальною реабсорбцією іонів натрію, який визначається реалізацією механізму клубочково-каналцевого балансу за рахунок пасивного транспорту іонів натрію на фоні прихованого ушкодження цього відділу нефрона при

гострій гемічній гіпоксії. Аналогічним чином пояснюється позитивна кореляційна залежність фільтраційної фракції іонів натрію з абсолютною реабсорбцією досліджуваного катіону.

Виявлено прямий кореляційний взаємозв'язок між відносною реабсорбцією води та концентраційним індексом ендogenous креатиніну за ушкодження нирок та печінки, який зумовлений відсутністю реабсорбції і секреції креатиніну в канальцях нефрона.

Позитивна кореляційна залежність дистальної реабсорбції іонів натрію та його проксимального транспорту за гострої гемічної гіпоксії середнього ступеня тяжкості зумовлена розвитком прихованого ушкодження проксимального канальця у поєднанні з істотним енергодефіцитом дистального відділу нефрона.

За умов даного патологічного процесу позитивний кореляційний взаємозв'язок між дистальною реабсорбцією іонів натрію та екскрецією іонів водню пояснюється істотним енергодефіцитом дистальних канальців з поєднаним порушенням канальцевих механізмів ацидифікації сечі.

Виявлено позитивний кореляційний взаємозв'язок між дистальною реабсорбцією іонів натрію та екскрецією креатиніну, що вказує на істотний енергодефіцит дистального відділу нефрона за гострої гемічної гіпоксії середнього ступеня тяжкості.

Позитивна кореляційна залежність проксимальної реабсорбції іонів натрію, стандартизованої за швидкістю клубочкової фільтрації з концентрацією іонів калію в плазмі крові є відображенням прихованого ушкодження проксимального відділу нефрона за рахунок впливу ацидозу, з виходом іонів калію в плазму крові із внутрішньоклітинного простору.

При гострій гемічній гіпоксії виявлено позитивну кореляційну залежність проксимальної реабсорбції іонів натрію з екскрецією креатиніну, яка реалізується через механізми клубочково-канальцевого балансу за рахунок пасивного транспорту іонів натрію на фоні прихованого ушкодження цього відділу нефрона.

Встановлено позитивний кореляційний взаємозв'язок між дистальною реабсорбцією іонів натрію, стандартизованої за швидкістю клубочкової фільтрації, та концентрацією іонів калію в плазмі крові, що пояснюється не тільки істотним енергодефіцитом, але ймовірно, прихованим ушкодженням дистального відділу нефрона за рахунок впливу ацидозу, фактора некрозу пухлин-альфа, продуктів пероксидного окиснення ліпідів на клітини дистального канальця та інші клітини організму, зокрема еритроцити, з виходом іонів калію в плазму крові із внутрішньоклітинного простору.

Негативна кореляційна залежність рН сечі з екскрецією аміаку зумовлена тим, що за даного патологічного процесу ушкодження канальцевих механізмів ацидифікації сечі супроводжується збереженням компенсаційних можливостей амоніогенезу, як найбільш резистентного механізму до ушкоджувальних впливів гемічної гіпоксії, фактора некрозу пухлин-альфа та ін.

Встановлені за допомогою багатofакторного регресійного аналізу достовірні корелятивні взаємозв'язки між клубочковою фільтрацією, дистальною реабсорбцією іонів натрію та діурезом зумовлені істотним енергодефіцитом дистальних канальців із зниженням реабсорбції іонів натрію в цьому відділі нефрона, що призводить до істотної залежності діурезу від швидкості клубочкової фільтрації.

Багатofакторний регресійний аналіз достовірних корелятивних взаємозв'язків між концентрацією іонів натрію в сечі, екскрецією іонів натрію та концентрацією іонів калію в сечі за умов гострої гемічної гіпоксії зумовлений формуванням синдрому втрати іонів натрію з сечею в результаті ушкодження канальцевого відділу нефрона, що поєднується з реалізацією калійуретичного ефекту альдостерону.

Характер достовірних корелятивних зв'язків між концентрацією іонів натрію в плазмі крові, фільтраційною фракцією іонів натрію та абсолютною реабсорбцією іонів натрію за даного патологічного процесу

вказує на функціональний взаємозв'язок досліджуваних параметрів, як результат реалізації механізму клубочково-каналцевого балансу.

Ступінь прояву достовірних корелятивних зв'язків між клубочковою фільтрацією, дистальною реабсорбцією іонів натрію та абсолютною реабсорбцією іонів натрію обумовлені реалізацією механізму клубочково-каналцевого балансу за участю не тільки проксимальних, але й дистальних відділів нефрона.

Найбільш цікаві дані за гострої гемічної гіпоксії характеризувалися тим, що концентрація білка в сечі виявляла обернену кореляційну залежність з діурезом, дистальною і проксимальною реабсорбціями іонів натрію, екскреція білка, стандартизована за швидкістю клубочкової фільтрації, була зв'язана прямим кореляційним зв'язком з екскрецією білка, стандартизованою за екскрецією креатиніну. Концентрація білка в сечі характеризувалась позитивною кореляційною залежністю з концентрацією іонів калію в сечі, а стандартизована екскреція білка за екскрецією креатиніну була зв'язана негативним кореляційним взаємозв'язком з відносною реабсорбцією іонів натрію.

Негативний кореляційний зв'язок між концентрацією білка в сечі та діурезом пояснюється тим, що чим більша активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи в результаті гіпоксичного ушкодження проксимального каналця з порушенням в останньому реабсорбції білка, тим більше гальмування клубочкової фільтрації і, відповідно, діурезу. Позитивний кореляційний зв'язок між екскрецією білка, стандартизованою за швидкістю клубочкової фільтрації, та екскрецією креатиніну вказують на те, що ці індекси об'єктивно відображають протеїнурію за гемічної гіпоксії. Обернено-пропорційний кореляційний зв'язок між проксимальною, дистальною реабсорбцією іонів натрію і концентрацією білка в сечі зумовлений тим, що чим більша гіпоксична дисфункція проксимальних і дистальних каналців, тим більш істотне порушення реабсорбції білка в проксимальному відділі нефрона із зростанням його

концентрації в сечі. Аналогічно пояснюється негативний кореляційний зв'язок між відносною реабсорбцією іонів натрію та індексом співвідношення екскреції білка до екскреції креатиніну. Гіпоксична дисфункція проксимальних каналців з порушенням реабсорбції білка на фоні гіперальдостеронізму, який на рівні головних клітин кіркового відділу збірних каналців стимулює секрецію іонів калію за рахунок збільшення кількості калієвих каналів в апікальній мембрані, зумовлює позитивний кореляційний зв'язок між концентрацією білка та іонів калію в сечі.

Участь у клубочково-каналцевому балансі дистального відділу нефрона в інтактних тварин [27, 125] можна тлумачити реалізацією цих зв'язків за рахунок суперфіціальних нефронів, в яких немає петлі Генле, і відповідно, фільтраційне завантаження може впливати на дистальний каналець. Це підтверджувалося позитивними кореляційними зв'язками між клубочковою фільтрацією і дистальною реабсорбцією іонів натрію, а також позитивною кореляційною залежністю між дистальною і проксимальною та абсолютною реабсорбцією іонів натрію.

Втрата вірогідних кореляційних зв'язків клубочкової фільтрації, абсолютної, проксимальної реабсорбції іонів натрію з дистальною реабсорбцією іонів натрію при гострій гемічній гіпоксії пояснюється тим, що при введенні нітриту натрію, внаслідок утворення метгемоглобіну, мала місце гіпоксія з енергодефіцитом ниркових каналців на фоні збереження фільтраційного завантаження нефрона іонами натрію. При цьому ушкоджувався проксимальний відділ нефрона, що повинно було призвести до збільшення постачання іонів натрію до дистального каналця і зростання в ньому реабсорбції за механізмом каналцево-каналцевого балансу. Водночас, спостерігалася така ситуація, що проксимальна реабсорбція цього електроліту знижувалася менш суттєво порівняно до гальмування дистального транспорту. Реабсорбція в проксимальному відділі нефрона є менш енергозалежною порівняно з

дистальним каналцем, так як в останньому виявлено більш високу активність ферментів циклу Кребса, зокрема сукцинатдегідрогенази, та більший вміст мітохондрій [74, 241]. Крім того, в клітинах товстої висхідної частини петлі нефрона виявлена максимальна активність  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -АТФ-ази, відносна щільність розподілу якої у дистальних кіркових каналцях і мозковому сегменті висхідного коліна петлі нефрона майже в чотири рази вища, ніж у проксимальному відділі [254]. Внаслідок цього відбувалися розлади клубочково-каналцевого і каналцево-каналцевого балансу за рахунок домінуючої дисфункції дистального відділу нефрона. Цим же пояснюється встановлена нова позитивна кореляційна залежність дистальної реабсорбції іонів натрію з діурезом, оскільки істотне зниження дистальної реабсорбції іонів натрію внаслідок енергодефіциту призводило до того, що та частина первинної сечі, яка надходила до дистального каналцю за умов водного діурезу практично не реабсорбувалася при гемічній гіпоксії і складала фактично об'єм вторинної сечі з адекватною втратою іонів натрію.

Негативний кореляційний зв'язок між діурезом та екскрецією іонів калію пояснюється тим, що чим більша активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи в результаті гіпоксичного ушкодження проксимального каналцю. Це зумовлює зниження клубочкової фільтрації і діурезу, підвищуючи вплив альдостерону на рівні головних клітин кіркового відділу збірних каналців щодо стимуляції секреції іонів калію за рахунок збільшення кількості калієвих каналів в апікальній мембрані. Обернено-пропорційний кореляційний зв'язок між дистальною реабсорбцією іонів натрію і концентрацією калію в сечі зумовлений зростанням продукції альдостерону внаслідок гіпоксичної дисфункції проксимальних і дистальних каналців викликає стимуляцію секреції іонів калію за рахунок збільшення кількості калієвих каналів в апікальній мембрані головних клітин кіркового відділу збірних каналців. Гіпоксична дисфункція проксимальних і дистальних каналців з порушенням



головного енергозалежного процесу ниркових каналців – реабсорбції іонів натрію на фоні гіперальдостеронізму зумовлює позитивний кореляційний зв'язок між екскрецією іонів калію та натрію. Негативна кореляційна залежність між проксимальною реабсорбцією іонів натрію та індексом співвідношення екскреції іонів калію до екскреції креатиніну зумовлена тим, що зниження проксимальної реабсорбції іонів натрію призводить до активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи за механізмом тубуло-гломерулярного зворотного зв'язку із збільшенням впливу альдостерону на рівні збірних каналців щодо стимулюючої секреції іонів калію.

За умов гострої гемічної гіпоксії виявлена гідропічна дистрофія нефроцитів проксимального відділу нефрона зумовлена ушкоджувальним впливом гіпоксії, продуктів пероксидного окиснення ліпідів, фактора некрозу пухлин-альфа, ацидозу на досліджуваний сегмент нефрона. Збільшення просвіту капсули Шумлянського-Боумена через 2 год розвитку цього патологічного процесу пояснюється збереженням ниркового кровотоку в кірковій ділянці нирок та високого фільтраційного завантаження нефрона за гострої гемічної гіпоксії. Виявлена гіперплазія юкстагломерулярного апарату пояснюється активацією системи ренін-ангіотензин-альдостерон у результаті активації тубуло-гломерулярного зворотного зв'язку внаслідок розвитку синдрому втрати іонів натрію.

Виявлено різної величини клубочки нефрона за умов гострої гемічної гіпоксії, що вказує на мозаїчність ушкодження нирок за цього патологічного процесу. Тобто, одночасно, виявляються нефрони із збереженням ниркового кровотоку і їх фільтраційного завантаження, а також виявляються нефрони з ішемічним ушкодженням ниркових клубочків внаслідок реалізації механізму тубуло-гломерулярного зворотного зв'язку. Таку мозаїчність розвитку патологічного процесу можна пояснити частковим ушкодженням рецепторів ангіотензину II приносячої артеріоли в результаті дії на них продуктів пероксидного

окиснення ліпідів, окисної модифікації білків, ацидозу. Гідропічна дистрофія нефроцитів проксимального відділу нефрона з відкритими просвітами та відсутність дистрофічних змін в клітинах каналців із закритими просвітами через 2 год розвитку гострої гемічної гіпоксії середнього ступеня тяжкості при забарвленні зрізів гематоксиліном та еозином пояснюється тим, що у нефронах із закритими просвітами відбулася реалізація механізму тубуло-гломерулярного зворотного зв'язку, повна реабсорбція іонів натрію, що зумовило істотне зниження енергетичних потреб і кисню в зазначених нефроцитах, на відміну від нефроцитів з відкритими просвітами каналців. Дистрофічні зміни нефроцитів проксимальних каналців з оголенням базальних мембран і їх розтягнення за даного патологічного процесу мали місце саме в тих каналцях, де не спрацював тубуло-гломерулярний зворотний зв'язок і мав місце істотний енергодефіцит внаслідок високого навантаження на енергозалежні механізми реабсорбції іонів натрію. Відмічено повнокрів'я капілярів в частині ниркових клубочків за гострої гемічної гіпоксії, що зумовлено частковим ушкодженням рецепторів ангіотензину II приносної артеріоли в результаті дії на них продуктів пероксидного окиснення ліпідів, а також не виключений вплив на зазначені процеси ступеня розвитку синдрому втрати іонів натрію з сечею, оскільки, за умов достатньої кількості іонів натрію в організмі, буде істотною активність систем, що обмежують реактивність тубуло-гломерулярного зворотного зв'язку (альфа-передсердний натрійуретичний гормон, ендотеліальний фактор релаксації, простагландин E<sub>2</sub>, вазоінтестинальний пептид).

Виявлено просякання фібрином детриту в просвіті каналців нефрона при забарвленні зрізів за Слінченком, що обумовлено ушкодженням проксимального відділу з недостатнім надходженням у сечу урокінази, яка в нормі забезпечує достатню активність системи фібринолізу і протидіє випаданню фібрину в просвіті ниркових каналців.

За гострої гемічної гіпоксії відмічено повнокрів'я капілярів клубочка та крововилив у кірковій речовині нирок внаслідок впливу чинників з вазодилататорним механізмом дії.

Характерним є руйнування нефроцитів проксимального відділу нефрона зовнішньої ділянки кіркової речовини нирок, яке зумовлено патогенним впливом енергодефіциту, продуктів пероксидного окиснення ліпідів, окисної модифікації білків. Гідропічна дистрофія нефроцитів проксимального відділу нефрона за гострої гемічної гіпоксії пояснюється впливом вищезазначених механізмів. Виявлено відкладання фібрину на поверхні базальної мембрани ушкоджених каналців нефрона зумовлено оголенням базальної мембрани і є істотним чинником щодо активації фактора Хагемана і стимуляції процесу згортання крові за внутрішнім механізмом. Крім того, не виключена роль виходу тканинного тромбoplastину із зруйнованих нефроцитів з активацією зовнішнього механізму згортання крові.

Наявність тромбозу судин кіркової речовини нирок пояснюється ушкодженням проксимального відділу нефрона із зниженням продукції останнім урокінази. Тромбоз судин кіркової речовини нирок по ходу мозкового променя зумовлений розвитком ендотеліальної дисфункції у відповідь на ушкоджувальний вплив гіпоксії, енергодефіциту, фактора некрозу пухлин-альфа.

Наявним є руйнування нефроцитів проксимального відділу при використанні PAS-реакції та гідропічна дистрофія нефроцитів проксимального відділу нефрона внутрішньої ділянки кіркової речовини нирок при гострій гемічній гіпоксії, що зумовлено прямим ушкоджувальним впливом гіпоксії, фактора некрозу пухлин-альфа, енергодефіциту, ацидозу на фоні високого навантаження на енергозалежні процеси реабсорбції іонів натрію.

Вакуольна дистрофія мозкових товстих висхідних відділів петлі нефрона та дистальних звивистих каналців за цього патологічного

процесу вказує на розвиток не тільки дисфункції, але й процесів ушкодження дистального відділу нефрона.

Встановлено, що поєднання звуження та розширення просвітів збірних каналців сосочка нирок за гострої гемічної гіпоксії вказує на мозаїчність розвитку патологічного процесу в нирках. Тобто можна виділити 2 групи нефронів: 1) у стані гіперфункції з розвитком реакцій істотного ушкодження ниркових каналців і 2) нефрони в стані гіпофункції, в яких спрацював механізм тубуло-гломерулярного зворотного зв'язку, що зумовило зниження навантаження на енергозалежні процеси реабсорбції іонів натрію в нефроні.

Зниження активності лужної фосфатази в кірковій речовині нирок за рахунок злущування щіткової облямівки S<sub>1</sub>-сегментів проксимальних каналців підтверджує факт ушкодження цього відділу нефрона, що призводило до ретроградного попадання детриту в просвіт капсули Шумлянського-Боумена з виявленням активності ферменту в клубочках.

Виявлено повнокрів'я сосочка нирок за цього патологічного процесу внаслідок включення механізму шунтування крові в мозкову речовину та сосочок через Оксфордський шунт Труета, як реакцію на гостру гемічну гіпоксію.

Гальмування активності лужної фосфатази в S<sub>2</sub>, S<sub>3</sub>-сегментах кіркової речовини нирок за гострої гемічної гіпоксії підтверджує ушкодження вказаних сегментів проксимального відділу нефрона.

За даного патологічного процесу виявлено гальмування активності сукцинатдегідрогенази нефроцитів зовнішньої ділянки кіркової речовини нирок, що вказує на порушення енергозалежних процесів транспорту в нефроні. Аналогічним чином пояснюється гальмування активності сукцинатдегідрогенази нефроцитів внутрішньої ділянки кіркової речовини нирок та нефроцитів зовнішньої ділянки цієї речовини нирок, розміщених субкапсулярно.

Дослідження фібринолізу та протеолізу кіркової речовини нирок за умов гострої гемічної гіпоксії показало зростання лізису азоколагену за відсутності змін з боку показників фібринолізу та лізису азоальбуміну і азоказеїну, що вказує на патогенетичну роль колагенази в ушкодженні каналців нефрона, ймовірно колагену базальних мембран.

У мозковій речовині нирок під час дослідження фібринолізу та протеолізу виявлено зростання лізису азоказеїну за зниження лізису азоколагену при відсутності змін з боку показників фібринолізу та лізису азоальбуміну, що вказує на ймовірну роль лізосомальних протеаз в ушкодженні каналців нефрона вказаної ділянки нирок.

Аналізуючи фібриноліз та протеоліз сосочка нирок при гострій гемічній гіпоксії встановлено зростання лізису азоальбуміну та азоказеїну за відсутності змін з боку показників фібринолізу та лізису азоколагену, що вказує на роль зазначених ферментів в ушкодженні досліджуваної ділянки нирок.

Таким чином, за гострої гемічної гіпоксії провідну роль в ушкодженні каналців кіркової ділянки нирок відіграє лізис азоколагену, мозкової речовини – лізис азоказеїну, сосочка – лізис азоальбуміну.

За гострої гемічної гіпоксії виявлено зростання сумарної та неферментативної фібринолітичної активності і лізису азоколагену в печінці. Гостра гемічна гіпоксія зумовлює ураження печінки за рахунок низького парціального тиску кисню, особливо на рівні гепатоцитів 3-ї функціональної ділянки розміщених навколо центральної печінкової вени. Біохімічно виявлено, що активація колагенази печінкової тканини зумовлена розвитком лактат-ацидозу в клітинах печінки із активацією ферментів лізосом, таких як колагеназа. Лізосомальні ферменти також зумовлюють фібриноліз.

Оцінка пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту кіркової речовини нирок за даного патологічного процесу показала зниження рівня малонового діальдегіду, дієнових кон'югатів, активностей

каталази та глутатіонпероксидази, що можна розцінювати як розвиток процесів руйнування прооксидантних ферментів продуктами пероксидного окиснення ліпідів і протеазами на фоні антиоксидантного дефіциту.

Аналіз пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту мозкової речовини нирок показав зростання рівня малонового діальдегіду, дієнових кон'югатів за відсутності змін активностей каталази та глутатіонпероксидази, що підтверджує патогенетичну роль пероксидного окиснення ліпідів в ушкодженні каналців досліджуваної речовини нирок.

Результати дослідження пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту сосочка нирок за умов гострої гемічної гіпоксії показали відсутність змін щодо вмісту малонового діальдегіду, дієнових кон'югатів за гальмування активностей каталази та глутатіонпероксидази, що вказує на менш важливе значення пероксидного окиснення ліпідів в розвитку реакцій ушкодження досліджуваної ділянки нирок, незважаючи на гальмування активностей ферментів антиоксидантного захисту, оскільки рівень кисню в данній ділянці нирок є низьким у нормі і ймовірно не зазнає істотного зниження за умов розвитку досліджуваного патологічного процесу.

Зміни прооксидантно-антиоксидантної рівноваги в печінці проявляються посиленням процесів вільнорадикального окиснення ліпідів на фоні виснаження систем антиоксидантного захисту, що зумовлено руйнуванням антиоксидантних ферментів продуктами пероксидного окиснення ліпідів під дією гемічної гіпоксії.

Дистальний відділ нефрона з проявами активності сукцинатдегідрогенази було ідентифіковано за діаметром каналців, який в середньому був вдвічі меншим за проксимальний відділ нефрона, а також беручи до уваги те, що дистальні каналці розміщувалися на віддалі від ниркових клубочків [116, 181].

Гальмування транспорту іонів натрію в проксимальному відділі нефрона внаслідок гіпоксичного впливу викликало активацію

внутрішньониркової ренін-ангіотензинової системи за механізмом тубуло-гломерулярного зворотного зв'язку [237]. Це зумовлювало зниження біохімічної активності в клітинах канальців, що відобразалося в зменшенні проявів активності сукцинатдегідрогенази в проксимальних і дистальних канальцях, та лужної фосфатази в проксимальному відділі нефрона.

Процес реабсорбції в проксимальному відділі нефрона є менш енергозалежним порівняно з дистальним канальцем, так як в останньому виявлено більш високу активність ферментів циклу Кребса, зокрема сукцинатдегідрогенази в мітохондріях клітин [93, 259]. Крім того, в клітинах товстої висхідної частини петлі нефрона виявлена максимальна активність  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ -ази, відносна щільність розподілу якої у дистальних кіркових канальцях і мозковому сегменті висхідного коліна петлі нефрона майже в чотири рази вища, ніж у проксимальному відділі нефрона [131, 264]. Внаслідок цього саме в цих відділах нефрона виявлені більш істотні гістоензимохімічні зміни за даного патологічного процесу із домінуючою дисфункцією дистального відділу нефрона.

Активация ренін-ангіотензинової системи в результаті ушкодження проксимального відділу нефрона за умов гострої гемічної гіпоксії ймовірно зумовлює ішемічне ураження печінки за рахунок вазоконстрикторного впливу ангіотензину II, особливо на рівні гепатоцитів 3-ї функціональної ділянки [149, 168] з низьким парціальним тиском кисню, розміщених навколо центральної печінкової вени; метаболічний ацидоз та прямий вплив гіпоксії внаслідок утворення метгемоглобіну сприяють ушкодженню гепатоцитів за рахунок реалізації ацидотичної тріади. Активация колагенази зумовлена розвитком лактат-ацидозу із лабілізацією лізосомальних ферментів, які стимулюють виділення колагенази. Остання в свою чергу зумовлює активацію фібринолізу.

Зростання вмісту фактора некрозу пухлин-альфа в сироватці крові зумовлено розвитком реакцій ушкодження печінки та нирок із

збільшенням продукції цього фактора нейтрофілами та макрофагами [40, 67, 266]. Ушкоджувальний вплив фактора некрозу пухлин-альфа на проксимальні каналці та третю функціональну ділянку печінкової часточки за гемічної гіпоксії, зумовлено прямою цитотоксичною дією та розвитком процесів апоптозу нефроцитів і гепатоцитів. Це підтверджено негативними кореляційними зв'язками фактора некрозу пухлин-альфа в плазмі крові з активністю сукцинатдегідрогенази в третій функціональній ділянці печінкової часточки, проксимальному, дистальному відділах нефрона, активністю лужної фосфатази в кірковій ділянці нирок та третій функціональній ділянці печінкової часточки за гострої гемічної гіпоксії. Позитивні кореляційні залежності активності сукцинатдегідрогенази в третій функціональній ділянці печінкової часточки з активністю лужної фосфатази в цій ділянці печінкової часточки і активністю сукцинатдегідрогенази в проксимальному та дистальному відділах нефрона зумовлені поєднаним ушкоджувальним впливом гемічної гіпоксії та фактора некрозу пухлин-альфа на зазначені структури.

Виражені достовірні кореляційні залежності між активністю сукцинатдегідрогенази в проксимальному відділі нефрона, активністю сукцинатдегідрогенази в дистальному відділі нефрона та активністю лужної фосфатази в проксимальному каналці за умов розвитку гострої гемічної гіпоксії вказують на єдність патогенетичних механізмів ушкодження зазначених ферментів.

Ступінь прояву достовірних кореляційних залежностей між активністю сукцинатдегідрогенази в проксимальному та дистальному відділах нефрона та активністю сукцинатдегідрогенази в третій функціональній ділянці печінкової часточки за даного патологічного процесу вказує на єдність патогенетичних механізмів порушень енергетичного обміну як у печінці так і в нирках.

Характер достовірних корелятивних зв'язків між активністю сукцинатдегідрогенази в проксимальному відділі нефрона, активністю



сукцинатдегідрогенази в третій функціональній ділянці печінкової часточки та активністю лужної фосфатази в проксимальному відділі нефрона зумовлений єдністю ушкодження зазначених ферментів при досліджуваному патологічному процесі.

Виявлені за допомогою багатофакторного регресійного аналізу достовірні корелятивні зв'язки між активністю лужної фосфатази в третій функціональній ділянці печінкової часточки, активністю сукцинатдегідрогенази в третій функціональній ділянці печінкової часточки та активністю лужної фосфатази в проксимальному відділі нефрона при гострій гемічній гіпоксії підтверджують взаємообумовленість розвитку реакцій ушкодження у досліджуваних структурах печінки та нирок.

Багатофакторний регресійний аналіз достовірних корелятивних зв'язків між активністю лужної фосфатази в третій функціональній ділянці печінкової часточки, активністю сукцинатдегідрогенази в третій функціональній ділянці печінкової часточки та активністю сукцинатдегідрогенази в дистальному відділі нефрона обґрунтовує розвиток ушкодження нирок та печінки при гострій гемічній гіпоксії.

Достовірні корелятивні зв'язки між активністю лужної фосфатази в третій функціональній ділянці печінкової часточки, активністю сукцинатдегідрогенази в третій функціональній ділянці печінкової часточки та активністю сукцинатдегідрогенази в проксимальному відділі нефрона, виявлені за допомогою багатофакторного регресійного аналізу також підтверджують формування ушкодження нирок та печінки.

Таким чином, за гострої гемічної гіпоксії встановлено зростання вмісту фактора некрозу пухлин-альфа в плазмі крові з  $2,27 \pm 0,12$  пг/мл в контролі до  $3,55 \pm 0,17$  пг/мл при гемічній гіпоксії, який при цьому виявляє негативну кореляційну залежність з активністю сукцинатдегідрогенази в третій функціональній ділянці печінкової часточки (фактор некрозу пухлин-альфа =  $8,36 - 0,007$  СДГ<sub>3</sub>;  $r = - 0,952$ ;  $n = 10$ ;  $p < 0,001$ ) та

активністю цього ферменту в проксимальному відділі нефрона (фактор некрозу пухлин-альфа =  $5,00 - 0,006 \text{ СДГ}_{\text{II}}$ ;  $r = - 0,713$ ;  $n = 10$ ;  $p < 0,05$ ), що обґрунтовує роль даного цитокіну в патогенезі ушкодження нирок та печінки за гострої гемічної гіпоксії.

Форест-графік мета-аналізу [124, 190] порівняльної оцінки функціонально-морфологічних змін нирок та печінки за визначенням активності ферментів при гострій гемічній гіпоксії середнього ступеня тяжкості виявив найбільшу чутливість до дії цього чинника активності сукцинатдегідрогенази в третій функціональній ділянці печінкової часточки, що обґрунтовує доцільність використання мета-аналізу для підвищення точності оцінки ушкоджень в нирках та печінці.

Застосування препарату GA-40, з відомими властивостями підтримувати збалансованість між регуляторними процесами (симпатикус – катаболізм – кислотність та парасимпатикус – анаболізм – лужність), проявляється в захисній дії на проксимальний відділ нефрона та печінкову часточку, що відновлює активність лужної фосфатази та сукцинатдегідрогенази в третій функціональній ділянці печінкової часточки, гальмує розвиток функціонально-морфологічних змін в кірковій речовині нирок та печінці за рахунок виключення вазоконстрикторного ефекту ангіотензину II, антиоксидантних властивостей препарату, його здатності знижувати вміст фактора некрозу пухлин-альфа в плазмі крові. Захисні властивості препарату GA-40 також обумовлені його здатністю гальмувати протеоліз. Потужні санагенетичні властивості препарату GA-40 сприяли встановленню прямої регресійної залежності між активністю лужної фосфатази в кірковій ділянці нирок та активністю сукцинатдегідрогенази в третій функціональній ділянці печінкової часточки за умов гемічної гіпоксії [4, 225].

Препарат GA-40 проявляє захисний вплив на збалансованість регуляторних процесів у нирках та печінці, що проявляється в відновленні активності лужної фосфатази в кірковій речовині нирок та

сукцинатдегідрогенази в третій функціональній ділянці печінкової часточки, антиоксидантною дією, гальмуванням активності протеолізу, нормалізацією фібринолізу та зниженням вмісту фактора некрозу пухлин-альфа в плазмі крові.

Виявлено, що на фоні застосування іонолу зменшується ступінь гідропічної дистрофії нефроцитів та гепатоцитів за умов розвитку гострої гемічної гіпоксії середнього ступеня тяжкості, що зумовлено потужними антиоксидантними властивостями препарату [21, 138].

Представлений матеріал дослідження можна узагальнити у вигляді схеми патогенезу ранніх механізмів розвитку uszkodження нирок та печінки за гострої гемічної гіпоксії, на якій наведено взаємозв'язки розвитку реакцій захисту і uszkodження та показані місця корегуючого впливу препарату GA-40 і антиоксиданта іонолу (рис. 7.1).

Таким чином, у представленій роботі наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення наукової задачі щодо патогенезу ранніх механізмів розвитку uszkodження нирок та печінки як основи погіршення їх функціонального та морфологічного стану за умов гострої гемічної гіпоксії. Гістологічні особливості змін нирок характеризуються розвитком повнокрів'я капілярів клубочків нирок, збільшенням просвіту капсули Шумлянського-Боумена, дистрофічними змінами ниркових каналців з істотною дисфункцією дистального відділу нефрона, особливості uszkodження печінки за цих умов проявляються дистрофією гепатоцитів третьої функціональної ділянки з розширенням просвіту центральної вени. За умов гострої гемічної гіпоксії встановлено гальмування активності сукцинатдегідрогенази в проксимальних і дистальних відділах нефрона та лужної фосфатази в проксимальному каналці, зниження активності сукцинатдегідрогенази на рівні третьої функціональної ділянки печінкової часточки, що супроводжується активацією тканинного фібринолізу та протеолізу за лізисом азоколагену. Виявлено за гострої гемічної гіпоксії обернені кореляційні залежності концентрації іонів калію в сечі з діурезом,

дистальною реабсорбцією іонів натрію і співвідношення екскреції іонів калію до екскреції креатиніну з проксимальною реабсорбцією іонів натрію та прямий кореляційний взаємозв'язок між екскрецією іонів калію та екскрецією іонів натрію пояснюються гіпоксичною дисфункцією проксимальних і дистальних каналців зі збільшенням впливу альдостерону [139] на рівні головних клітин кіркового відділу збірних каналців щодо стимуляції секреції іонів калію. Дисфункція дистального відділу нефрона за умов розвитку гострої гемічної гіпоксії характеризується втратою позитивних кореляційних взаємозв'язків між клубочковою фільтрацією та абсолютною, проксимальною реабсорбцією іонів натрію, встановленням нового позитивного кореляційного зв'язку між дистальною реабсорбцією іонів натрію та діурезом, що пояснюється істотним енергодефіцитом [112] цього відділу нефрона за розвитку гострої гемічної гіпоксії. Протеїнурія за умов гострої гемічної гіпоксії супроводжується взаємозв'язком з дисфункцією проксимального і дистального відділів нефрона із порушенням головного енергозалежного процесу реабсорбції іонів натрію. Виявлений за гострої гемічної гіпоксії прямий кореляційний взаємозв'язок між концентрацією іонів калію та концентрацією білка в сечі пояснюється гіпоксичною дисфункцією проксимальних каналців з гальмуванням реабсорбції білка зі збільшенням впливу альдостерону на рівні головних клітин кіркового відділу збірних каналців щодо стимуляції секреції іонів калію. За гострої гемічної гіпоксії встановлено зростання концентрації фактора некрозу пухлин-альфа в плазмі крові, який при цьому негативно корелює з активністю сукцинатдегідрогенази в третій функціональній ділянці печінкової часточки та активністю цього ферменту в проксимальному відділі нефрона, що обґрунтовує роль даного цитокіну в патогенезі ранніх механізмів розвитку ушкодження нирок та печінки за гострої гемічної гіпоксії. Форест-графік мета-аналізу порівняльної оцінки функціонально-морфологічних змін у нирках та печінці за визначенням активності

ферментів при гострій гемічній гіпоксії середнього ступеня тяжкості виявив найбільшу чутливість з боку змін активності сукцинатдегідрогенази в третій функціональній ділянці печінкової часточки при зазначеному патологічному процесі. Препарат GA-40 в умовах розвитку ранніх механізмів ушкодження нирок та печінки за гемічної гіпоксії середнього ступеня тяжкості проявляє захисний вплив на збалансованість регуляторних процесів у кірковій речовині нирок та печінці, що проявляється в відновленні активності лужної фосфатази в кірковій речовині нирок та сукцинатдегідрогенази в третій функціональній ділянці печінкової часточки, антиоксидантною дією, гальмуванням активності протеолізу та зниженням концентрації фактора некрозу пухлин-альфа в плазмі крові. Антиоксидант іонол зменшує ступінь гідропічної дистрофії нефроцитів і гепатоцитів за умов розвитку ранніх механізмів ушкодження нирок та печінки за гемічної гіпоксії середнього ступеня тяжкості.

На основі одержаних результатів та даних літератури концепцію ранніх механізмів патогенезу ушкодження нирок та печінки за гострої гемічної гіпоксії можна узагальнити у вигляді схеми, на якій наведено взаємозв'язки розвитку реакцій захисту і ушкодження за умов формування даного патологічного процесу та показані місця корегуючого впливу препарату GA-40 і антиоксиданту іонолу (рис. 7.1).



## ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення наукового завдання, яке полягає у з'ясуванні особливостей патогенезу ранніх функціонально-морфологічних змін у нирках та печінці за умов гострої гемічної гіпоксії та доведення корегувальної ефективності препарату GA-40 та антиоксиданту іонолу.

1. Функція нирок за умов гострої гемічної гіпоксії, викликаній введенням 1 % розчину нітриту натрію в дозі 2 мг/кг маси тіла, характеризувалася зниженням діурезу (у 3,0 рази,  $p < 0,001$ ), зростанням екскреції білка з сечею (у 4,0 рази,  $p < 0,001$ ), гальмуванням абсолютної (у 1,6 рази,  $p < 0,05$ ), проксимальної (у 2,5 рази,  $p < 0,001$ ) та дистальної реабсорбції іонів натрію (у 3,0 рази,  $p < 0,001$ ), зростанням концентрації іонів калію в сечі (у 4 рази,  $p < 0,05$ ).

2. Дисфункція дистального відділу нефрона за дослідженого патологічного процесу характеризується втратою позитивних кореляційних взаємозв'язків між клубочковою фільтрацією та абсолютною, проксимальною реабсорбцією іонів натрію і встановленням нового позитивного кореляційного взаємозв'язку між дистальною реабсорбцією іонів натрію та діурезом ( $r = 0,999$ ;  $p < 0,001$ ). За цих експериментальних умов виявлено обернені кореляційні взаємозв'язки між концентрацією іонів калію в сечі та дистальною реабсорбцією іонів натрію ( $r = - 0,762$ ;  $p < 0,05$ ), пряма кореляційна залежність між екскрецією іонів калію та екскрецією іонів натрію з сечею ( $r = 0,804$ ;  $p < 0,02$ ).

3. В умовах гострої гемічної гіпоксії найбільші зміни прооксидантно-антиоксидантної рівноваги проявляються посиленням процесів вільнорадикального окиснення в мозковій речовині нирок (зростання рівня малонового діальдегіду на 31,9 %,  $p < 0,001$ ; дієнових кон'югатів на 24,5 %,  $p < 0,01$ ) і печінці (зростання рівня малонового діальдегіду на 31,2 %,  $p < 0,01$ ; дієнових кон'югатів на 24,8 %,  $p < 0,01$ ) на фоні виснаження систем антиоксидантного захисту в кірковій речовині нирок (зниження

активності каталази на 26,2 %,  $p < 0,01$  та глутатіонпероксидази на 27,8 %,  $p < 0,01$ ) та в печінці (зниження активності каталази на 25,8 %,  $p < 0,01$  та глутатіонпероксидази на 28,2 %,  $p < 0,01$ ).

4. У патогенезі ураження нирок і печінки на тлі гострої гемічної гіпоксії значну роль відіграє активація процесів протеолізу і фібринолізу. У кірковій ділянці нирок лізис азоколагену підвищується на 42 % ( $p < 0,05$ ), в мозковій речовині лізис азоказеїну – на 20 % ( $p < 0,05$ ), в сосочку лізис азоальбуміну – на 54,3 % ( $p < 0,01$ ). У тканині печінки достовірно зростають сумарна та неферментативна фібринолітична активність та швидкість лізису азоколагену.

5. За умов гострої гемічної гіпоксії виникають морфологічні зміни у тканині нирок та печінки: збільшення просвіту капсули Шумлянського-Боумена, дистрофічні зміни ниркових канальців та гепатоцитів третьої функціональної ділянки з розширенням просвіту центральної вени. Гістоензимохімічні дослідження показали гальмування активності сукцинатдегідрогенази в проксимальних і дистальних відділах нефрона та на рівні третьої функціональної ділянки печінкової часточки, що вказує на порушення енергетичного обміну у тканинах досліджуваних органів.

6. Форест-графік мета-аналізу порівняльної оцінки функціональних та морфологічних змін у нирках та печінці при гострій гемічній гіпоксії середнього ступеня тяжкості виявив найбільшу чутливість до цих патологічних умов активності сукцинатдегідрогенази в третій функціональній ділянці печінкової часточки.

7. Одним з патогенних механізмів гострої гемічної гіпоксії є фактор некрозу пухлин-альфа, вміст якого у плазмі крові зростає з  $(2,27 \pm 0,12)$  пг/мл в контролі до  $(3,55 \pm 0,17)$  пг/мл і негативно корелює з активністю сукцинатдегідрогенази в третій функціональній ділянці печінкової часточки ( $r = - 0,952$ ;  $p < 0,001$ ) та активністю цього ферменту в проксимальному відділі нефрона ( $r = - 0,713$ ;  $p < 0,05$ ).



8. Препарат GA-40 за гострої гемічної гіпоксії відновлює активність лужної фосфатази в кірковій речовині нирок та сукцинатдегідрогенази – у третій функціональній ділянці печінкової часточки, підвищує активність глутатіонпероксидази, гальмує активність протеолізу та знижує вміст фактора некрозу пухлин-альфа в плазмі крові. Антиоксидант іонол зменшує ступінь гідропічної дистрофії нефроцитів і гепатоцитів за умов розвитку гемічної гіпоксії середнього ступеня тяжкості.

**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ**

1. Автандилов Г. Г. Методы измерения клеток и ядер / Г. Г. Автандилов. – М. : Медицина, 1973. – 159 с. – (Морфометрия в патологии).
2. Агаджанян Н. А. Классификация гипоксических, гипо- и гиперкапнических состояний / Н. А. Агаджанян, А. Я. Чижов // Фізіологічний журнал. – 2003. – Т. 49, № 3. – С. 11–16.
3. Агаджанян Н. А. Физиологические особенности сочетанного влияния на организм острой гипоксии и гиперкапнии / Н. А. Агаджанян, В. Г. Двоеносов // Вестник восстановительной медицины. Диагностика. Оздоровление. Реабилитация. – 2008. – № 1. – С. 4–8.
4. Анализ защитного влияния препарата Ga-40 на течение сулемовой нефропатии с помощью вегетативного резонансного теста «ИМЕДИС ТЕСТ+» / В. П. Пишак, Ю. Е. Роговый, И. Й. Сидорчук [и др.] // Нефрология. – 2005. – Т. 9, № 3. – С. 88–91.
5. Антиоксиданты в интенсивной терапии / Е. Немцова, М. Уткин, А. Звягин [и др.] // Российский медицинский журнал. – 2006. – № 4. – С. 18–22.
6. Архипенко Ю. В. Повышение резистентности мембранных структур сердца, печени и мозга при адаптации к периодическому действию гипоксии и гипероксии / Ю. В. Архипенко // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2005. – Т. 139, № 9. – С. 257–260.
7. Асанов Е. О. Вікові особливості транспорту кисню при гіпоксичному стресі / Е. О. Асанов // Одеський медичний журнал. – 2007. – № 2. – С. 26–29.
8. Ассоциация комплекса полиморфных маркеров генов ангиотензинпревращающего фермента синтетазы альдостерона и эндотелиальной синтетазы оксида азота с прогрессированием хронического гломерулонефрита / Е. С. Камышова, И. М. Кутырина, В. В. Носиков [и др.] // Терапевтический архив. – 2004. – Т. 76, № 9. – С. 16–21.

9. Ащеулова Т. В. Модуляція активності фактора некрозу пухлини альфа його розчинним рецептором залежно від віку пацієнтів з артеріальною гіпертензією / Т. В. Ащеулова // Український медичний часопис. – 2007. – Т. 3, № 59. – С. 78–81.
10. Базелюк Л. Т. Функционально-метаболические изменения клеток печени и почек при воздействии физических факторов / Л. Т. Базелюк, Р. А. Мухаметжанова // Гигиена и санитария. – 2003. – № 2. – С. 76–77.
11. Барінова І. С. Біохімічні і цитоморфологічні ушкодження нервової тканини за гемічної гіпоксії і методи її корекції за допомогою природних антиоксидантів / І. С. Барінова // Одеський медичний журнал. – 1999. – № 2. – С. 8–10.
12. Берстон М. Гистохимия ферментов / М. Берстон. – М. : Мир, 1965. – 464 с.
13. Берхин Е. Б. Методы экспериментального исследования почек и водно-солевого обмена / Е. Б. Берхин, Ю. И. Иванов. – Барнаул, 1972. – 200 с.
14. Біохімічні основи ниркового каналцево-інтерстиційного балансу / М. В. Халатурник, Ю. Є. Роговий, Є. С. Степанова [та ін.] // Буковинський медичний вісник. – 2001. – Т. 5, № 2. – С. 197–199.
15. Биленко М. В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов / Биленко М. В. – М. : Медицина, 1989. – 368 с.
16. Богдан Борис. Медикаментозна нефротоксичність / Б. Богдан // Медицина світу. – 2008. – Т. XXV, № 4. – С. 191–201.
17. Боголепова А. Е. Физиологический анализ функции почки при различных типах диуреза / А. Е. Боголепова, Ю. В. Наточин // Нефрология. – 2005. – Т. 9, № 2. – С. 9–15.
18. Борисов И. А. Некоторые вопросы физиологии почек / И. А. Борисов // Терапевтический архив. – 1992. – Т. 64, № 6. – С. 107–109.
19. Братчик А. М. Клинические проблемы фибринолиза / А. М. Братчик. – К. : Здоров'я, 1993. – 344 с.

20. Бурых М. П. Функциональная морфология и морфометрическая классификация почечных чашек человека применительно к практической нефроурологии / М. П. Бурых, И. Я. Евтушенко, С. П. Шкляр // *Врачебная практика.* – 1999. – № 2–3. – С. 4–11.

21. Вакалюк І. П. Антиоксидантний захист та стан пероксидного окиснення ліпідів в аспекті тривалої ліпідзнижуючої та гепатопротекторної терапії / І. П. Вакалюк, В. І. Клименко // *Вісник наукових досліджень.* – 2006. – № 4. – С. 93–95.

22. Вандер А. Физиология почек / А. Вандер ; [пер. с англ.]. – СПб. : Питер, 2000. – 256 с.

23. Веремеенко К. Н. Протеолиз в норме и при патологии / К. Н. Веремеенко, О. П. Голобородько, А. И. Кизим. – К. : Здоров'я. – 1998. – 198 с.

24. Взаємозв'язок вмісту оксипроліну, активності сукцинатдегідрогенази в кірковій речовині з функцією нирок за умов розвитку тубуло-інтерстиційного синдрому / В. П. Пішак, Ю. Є. Роговий, В. Ф. Мислицький [та ін.] // *Одеський медичний журнал.* – 2001. – № 6. – С. 30–33.

25. Влияние ишемической и гипоксической тренировки на состояние митохондрий и функцию ишемизированных почек / В. И. Кирпатовский, А. В. Козаченко, Е. Ю. Плотников [и др.] // *Бюлетень экспериментальной биологии и медицины.* – 2007. – Т. 143, № 1. – С. 112–116.

26. Влияние оксиметилурацила на перекисное окисление липидов и функционально-метаболические показатели печени при интоксикации старых крыс тетрахлорметаном / В. Н. Чернов, В. А. Мышкин, Р. Б. Ибатулина [и др.] // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* – 2007. – № 4. – С. 29–30.

27. Возрастные особенности состояния почечного функционального резерва у интактных крыс / А. И. Гоженко, С. И. Доломатов, Л. В. Романив [и др.] // *Клінічна та експериментальна патологія.* – 2005. – Т. 4, № 3. – С. 42–45.

28. Гаврилов В. Б. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови / В. Б. Гаврилов, М. И. Мишкорудная // Лабораторное дело. – 1983. – № 3. – С. 33–36.

29. Гарбузенко Д. В. Механизмы компенсации структуры и функции печени при ее повреждении и их практическое значение / Д. В. Гарбузенко // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2008. – Т. XVIII, № 6. – С. 14–22.

30. Гипоксия. Адаптация, патогенез, клиника / [под ред. Ю. Л. Шевченко]. – СПб. : ООО «ЭЛБИ-СПб», 2000. – 384 с.

31. Гоженко А. И. Почечные механизмы регуляции цикла оксида азота у белых крыс при нагрузке нитритом натрия / А. И. Гоженко, С. И. Доломатов, И. Ю. Бадьин // Нефрология. – 2005. – Т. 9, № 3. – С. 95–99.

32. Гоженко А. І. “Приховане” ушкодження проксимального відділу нефрону / А. І. Гоженко, Ю. Є. Роговий, О. С. Федорук // Одеський медичний журнал. – 2001. – № 5. – С. 16–19.

33. Гоженко А. И. Реакция почек белых крыс на введение малых доз нитрита натрия / А. И. Гоженко, С. И. Доломатов, Е. А. Доломатова // Нефрология. – 2004. – Т. 8, № 2. – С. 86–89.

34. Гоженко А. І. Роль оксиду азоту у молекулярно-клітинних механізмах функції нирок / А. І. Гоженко // Український біохімічний журнал. – 2002. – Т. 74, № 4а. – С. 96–101.

35. Голод Е. А. Роль кислородных радикалов в нарушениях метаболизма в почках больных острым и хроническим пиелонефритом / Е. А. Голод, В. И. Кирпатовский // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2006. – № 1. – С. 23–27.

36. Деклараційний патент на корисну модель 13625 Україна. МПК G 01 № 27/00. Спосіб діагностики концентрації речовин у біологічних рідинах / Роговий Ю. Є., Архіпова Л. Г., Муравйова І. Л., Попович Г. Б., Бойко О. В., Савка В. Г. ; заявник і патентовласник Буковинський

державний медичний університет. – № 6754/11 ; заявл. 23.09.2005 ; опубл. 17.04.2006, Бюл. № 4.

37. Демецкая А. Часовые здоровья: антиоксиданты / А. Демецкая // Фармацевт-Практик. – 2008. – № 10. – С. 92–94.

38. Динамічна система дослідження фібринолізу / К. С. Андріанова, В. Г. Вартанов, О. Ю. Сломінський [та ін.] // Лабораторна діагностика. – 2008. – Т. 46, № 4. – С. 39–44.

39. Дікал М. В. Роль препарату GA-40 в корекції тубуло-інтерстиційного синдрому при хронічному нефриті Мазугі / М. В. Дікал, Ю. Є. Роговий // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2006. – Т. 5, № 3. – С. 14–16.

40. Дікал М. В. Роль фактора некрозу пухлин-альфа в патогенезі тубуло-інтерстиційного синдрому за хронічного нефриту Мазугі / М. В. Дікал, Ю. Є. Роговий // Вісник наукових досліджень. – 2007. – № 2. – С. 108–111.

41. Добронравов В. А. Поражение почек и хронический вирусный гепатит С / В. А. Добронравов, Н. В. Дунаева // Нефрология. – 2008. – Т. 12, № 4. – С. 9–20.

42. Долوماتов С. И. Влияние блокаторов ренин-ангиотензиновой системы на деятельность почек крыс / С. И. Долوماتов, В. С. Шпак // Одеський медичний журнал. – 2007. – № 6. – С. 13–20.

43. Долوماتов С. И. Влияние острой блокады NO-синтаз на деятельность почек белых крыс в условиях нагрузки солевым раствором / С. И. Долوماتов, В. С. Шпак // Одеський медичний журнал. – 2007. – № 5. – С. 10–13.

44. Дудченко М. А. Внутриклеточный метаболизм и повышение жизнедеятельности гепатоцитов при гипоксии / М. А. Дудченко // Український морфологічний альманах. – 2005. – Т. 3, № 4. – С. 32–36.

45. Еделев Д. А. Влияние гипоксии на углеводный обмен и неспецифическую резистентность организма / Д. А. Еделев // Вестник восстановительной медицины. – 2007. – № 1. – С. 24–26.

46. Есаян А. М. Тканевая ренин-ангиотензиновая система почки. Новая стратегия ренопротекции / А. М. Есаян // Нефрология. – 2002. – Т. 6, № 3. – С. 10–14.

47. Запорожан В. Н. Влияние тироксина на состояние почечного транспорта нитритов и нитратов у крыс / В. Н. Запорожан, С. И. Доломатов // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2007. – Т. 70, № 1. – С. 34–39.

48. Запорожан В. Н. Роль ренин-ангиотензиновой системы и цикла оксида азота в патогенезе гипертиреоидной почки / В. Н. Запорожан, С. И. Доломатов // Нефрология. – 2007. – Т. 11, № 1. – С. 92–99.

49. Зарубина И. В. Фармакологическая защита мозга, сердца и печени от острой гипоксии / И. В. Зарубина, П. Д. Шабанов // Медицинский академический журнал. – 2003. – Т. 3, № 2. – С. 49–57.

50. Захараш А. Д. Роль цитокінів в апоптозі гепатоцитів при цирозі печінки / А. Д. Захараш // Вісник Сумського державного університету. – 2006. – № 2. – С. 147–152.

51. Зв`язок пошкодження S<sub>3</sub>-сегментів проксимального відділу нефрона і внутрішньониркового колагеногенезу при сулемовій нефропатії / Ю. Є. Роговий, О. Л. Кухарчук, І. С. Давиденко [та ін.] // Буковинський медичний вісник. – 1998. – Т. 2, № 3–4. – С. 136–141.

52. Иванников И. О. Общая гепатология / И. О. Иванников, В. Е. Сюткин. – М. : Медпрактика, 2003. – 160 с.

53. Иванова А. С. Эритродиерез у крыс при нитратной интоксикации различной длительности / А. С. Иванова, О. А. Пахрова, С. Б. Назаров // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2004. – № 4. – С. 25–26.

54. Ивашкин В. Т. Механизмы иммунной толерантности и патологии печени / В. Т. Ивашкин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2009. – Т. XIX, № 2. – С. 8–14.

55. Ивашкин И. Т. Классические провоспалительные цитокины и их биологические эффекты при заболеваниях печени / И. Т. Ивашкин, Ю. О. Шульпекова, Е. А. Лукина // Молекулярная медицина. – 2003. – № 3. – С. 34–43.

56. Изменения функции почек при острой интоксикации нитритом натрия в эксперименте / А. И. Гоженко, А. С. Федорук, С. Г. Котюжинская [и др.] // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2003. – № 1. – С. 28–30.

57. Калинин Л. В. Морфологические и гистохимические изменения эпителия канальцев почек при моделировании острого отравления метанолом / Л. В. Калинин, Р. В. Бабаханян, О. Д. Ягмуров // Нефрология. – 2005. – Т. 9, № 2. – С. 93–95.

58. Козлов А. В. Определения калия и натрия в крови: проблемы выбора метода / А. В. Козлов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2003. – № 10. – С. 39–41.

59. Колесник М. О. Механізми самозахисту ниркового клубочка та їх модуляція при гломерулонефриті / М. О. Колесник, І. І. Лапчинська // Лікарська справа. – 2001. – № 3. – С. 16-21.

60. Корекція антиоксидантами активності супероксиддисмутази і каталази в умовах окиснювального стресу / Б. М. Галкін, М. Я. Головенко, І. Є. Барінова [та ін.] // Одеський медичний журнал. – 2006. – Т. 97, № 5. – С. 6–8.

61. Король Л. В. Особливості реагування антиоксидантної системи організму на розвиток захворювань нирок різної етіології / Л. В. Король, Г. Г. Нікуліна, О. В. Стребкова // Український журнал нефрології та діалізу. – 2004. – № 1. – С. 28–30.



62. Котлярова М. С. Особенности сочетанной патологии почек и органов пищеварения немикробной этиологии / М. С. Котлярова // Российский педиатрический журнал. – 2003. – № 2. – С. 19–21.

63. Кравченко Ю. В. Моделювання функціональних робочих станів при гіпоксії / Ю. В. Кравченко // Фізіологічний журнал. – 2003. – Т. 49, № 3. – С. 161–168.

64. Лекарственно-индуцированное поражение печени: универсальные структурные маркеры / В. Т. Ивашкин, Г. И. Непомнящих, С. В. Апдагулова [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2009. – Т. XIX, № 2. – С. 20–30.

65. Лопаткина Т. Лекарственные поражения печени / Т. Лопаткина, Э. Бурневич // Врач. – 2003. – № 12. – С. 18–20.

66. Лоран О. Б. Функциональное состояние почек у больных, перенесших гнойный пиелонефрит / О. Б. Лоран, Л. А. Синякова, Е. В. Берников // Урология. – 2008. – № 5. – С. 3–7.

67. Лоскутова І. В. Динаміка фактору некрозу пухлини (ФНП- $\alpha$ ) у хворих з тяжким перебігом паротитної інфекції / І. В. Лоскутова // Український медичний альманах. – 2004. – Т. 7, № 4. – С. 77–78.

68. Лукьянова Л. Д. Роль биоэнергетических нарушений в патогенезе гипоксии / Л. Д. Лукьянова // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2004. – № 2. – С. 2–11.

69. Мартинюк Л. П. Мінеральна щільність кісткової тканини і стан гемокоагуляції і фібринолізу у хворих з нирковою недостатністю / Л. П. Мартинюк // Український медичний альманах. – 2003. – Т. 6, № 5. – С. 207–209.

70. Матюшин Б. Н. Определение супероксиддисмутазной активности в материале пункционной биопсии печени при ее хроническом поражении / Б. Н. Матюшин, А. С. Логинов, В. Д. Ткачев // Лабораторное дело. – 1991. – № 7. – С. 16–19.

71. Метод определения активности каталазы / М. А. Королюк, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова [и др.] // Лабораторное дело – 1988. – № 1. – С. 16–19.

72. Мерзон А. К. Сравнительная оценка методов химической индикации креатинина / А. К. Мерзон, О. Т. Титаренко, Е. К. Андреева // Лабораторное дело. – 1970. – № 7. – С. 416–418.

73. Механизмы развития и компенсации гемической гипоксии / [М. М. Середенко, В. П. Дударев, И. И. Лановенко и др.] ; под. общ. ред. М. М. Середенко. – К. : Наук. думка, 1987. – 200 с.

74. Мещишен І. Ф. Ферменти : навч. посіб. / І. Ф. Мещишен, В. П. Пішак, Г. П. Копильчук. – Чернівці : Медінститут, 1994. – 117 с.

75. Милякова М. Н. Возможные механизмы и патофизиологическая значимость регуляции активности супероксиддисмутаза свободными радикалами кислорода / М. Н. Милякова, В. В. Шабанов // Биомедицинская химия. – 2006. – Т. 52, вып. 2. – С. 130–137.

76. Михеева А. И. К методике определения общего белка в моче на ФЭК-Н-56 / А. И. Михеева, И. А. Богодарова // Лабораторное дело. – 1969. – № 7. – С. 441–442.

77. Моргунов С. С. Коррекция гипоксии и процессов свободнорадикального окисления при гастродуоденальных кровотечениях / С. С. Моргунов // Общая реаниматология. – 2007. – Т. III, № 1. – С. 22–27.

78. Морфогенез дистрофии нефроцитов / В. В. Серов, В. А. Варшавский, Т. И. Ковтун [и др.] // Архив патологии. – 1983. – Т. 65, № 1. – С. 25–33.

79. Мясоедова Е. Е. Реакция эритроцитарной системы взрослых крыс на острую нитритную интоксикацию / Е. Е. Мясоедова, С. Б. Назаров // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2004. – № 2. – С. 16–18.

80. Нагоев Б. С. Состояние системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы у больных ВИЧ-инфекцией / Б. С.

Нагоев, Ж. Х. Сабанчиева // Терапевтический архив. – 2007. – Т. 79, № 12. – С. 70–72.

81. Наточин Ю. В. Основы физиологии почки / Ю. В. Наточин. – Л. : Медицина, 1982. – 207 с.

82. Наточин Ю. В., Крестинская Т. В. Сукцинатдегидрогеназа в реабсорбирующих натрий сегментах нефрона позвоночных / Ю. В. Наточин, Т. В. Крестинская // Физиологический журнал СССР. – 1961. – № 3. – С. 388–392.

83. Новиков Ю. В. Почки и их сосудистая система в условиях нарушения притока артериальной крови / Ю. В. Новиков, С. В. Шорманов, И. С. Шорманов // Урология. – 2006. – № 3. – С. 44–47.

84. Обратимость структурных изменений мозгового вещества почки крыс вызванных субхроническим приемом этиленгликоля / С. В. Талалаев, А. В. Лепилова, В. П. Булгаков [и др.] // Нефрология. – 2008. – Т. 12, № 1. – С. 53–57.

85. Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты / [Е. Б. Меньщиков, В. Е. Ланкин, Н. К. Зенков и др.]. – М. : Слово, 2006. – 556 с.

86. Оковитый С. В. Антигипоксанты / С. В. Оковитый, А. В. Смирнов // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2001. – Т. 64, № 3. – С. 76–80.

87. Олійник І. Ю. Методичні основи гістопатологічних і гістохімічних досліджень / І. Ю. Олійник. – Чернівці : Прут, 1999. – 74 с.

88. О роли процессов свободно-радикального окисления в развитии экспериментального нефролитиаза / Я. Ф. Зверев, В. М. Брюханов, О. С. Талалаева [и др.] // Нефрология. – 2008. – Т. 12, № 1. – С. 58–63.

89. Паніна Л. В. Дослідження функціональної активності регуляторних систем організму експериментальних тварин за умов гемічної гіпоксії / Л. В. Паніна // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2007. – № 2. – С. 16–23.

90. Патологический анализ влияния препарата Ga-40 и антиоксиданта ионола на биохимические показатели печени при острой гемической гипоксии при исследовании фрагмента печени крыс с помощью вегетативно-резонансного теста «ИМЕДИС-ТЕСТ+» / Ю. Е. Роговый, Л. Г. Архипова, И. Л. Муравьева, Г. Б. Попович // Теоретические и клинические аспекты применения биорезонансной и мультирезонансной терапии : VIII Международная конференция : тезисы докл. – Москва, 2007. – Ч. I. – С. 288–293.

91. Перекисное окисление липидов в тромбоцитах и сосудисто-тромбоцитарный гемостаз у больных хроническим первичным пиелонефритом / Т. В. Гудкова, Г. Х. Мирсаева, Ф. Х. Камилов [и др.] // Нефрология. – 2005. – Т. 9, № 3. – С. 70–74.

92. Пішак В. П. Патологія хронічного нефриту Мазугі / В. П. Пішак, Ю. Є. Роговий, М. В. Дікал. – Чернівці : «Місто», 2008. – 168 с.

93. Пішак В. П. Універсальність ушкодження проксимального каналця при захворюваннях нирок / В. П. Пішак, В. В. Білоокий, Ю. Є. Роговий // Клінічна та експериментальна патологія. – 2005. – Т. 4, № 1. – С. 72–76.

94. Показники антиоксидантної системи еритроцитів крові потенційних реципієнтів і донорів печінки / В. А. Дєєв, Т. Я. Чурілова, І. О. Швадчик [ та ін. ] // Лабораторна діагностика. – 2008. – Т. 46, № 4. – С. 19–23.

95. Полиформизм гена фактора некроза опухолей  $\alpha$  у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом / Т. А. Хабелова, В. А. Вахитов, Д. Х. Хунафина [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2006. – № 2. – С. 24–27.

96. Попович Г. Б. Гістоензимохімічні і біохімічні особливості печінки та нирок при гострій гемічній гіпоксії / Г. Б. Попович // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2007. – Т. 6, № 2. – С. 36–39.

97. Попович Г. Б. Гістологічні зміни нирок та печінки за умов гострої гемічної гіпоксії / Г. Б. Попович // Сучасні методичні підходи до аналізу стану здоров'я : II Всеукраїнська науково-практична конференція, 17–18 березня 2008 р. : тези доп. – Луганськ, 2008. – С. 51–52.

98. Попович Г. Б. Кореляційний аналіз взаємозв'язків протеїнурії з показниками функції нирок за умов гострої гемічної гіпоксії / Г. Б. Попович // Галицький лікарський вісник. – 2006. – Т. 13, № 1. – С. 61–64.

99. Попович Г. Патофізіологічний аналіз гістоензимохімічних і біохімічних змін печінки та нирок за гострої гемічної гіпоксії / Ганна Попович // XI Ювілейний міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених, присвячений 50-річчю заснування ТДМУ, 10–12 травня 2007 р. : матеріали конгресу. – Тернопіль, 2007. – С. 216.

100. Попович Г. Б. Перебіг гепато-ренального синдрому за умов токсичного впливу гострої гемічної гіпоксії під дією препарату GA-40 / Г. Б. Попович // Вікові аспекти схильності організму до шкідливого впливу ксенобіотиків : науково-практична конференція, 18–19 вересня 2008 р. : тези доп. – Чернівці, 2008. – С. 82–83.

101. Попович Г. Б. Роль фактору некрозу пухлин-альфа в патогенезі гепаторенального синдрому за умов гострої гемічної гіпоксії / Г. Б. Попович // Актуальні питання імунології, алергології та ендокринології : регіональна науково-практична конференція України, 10–11 травня 2006 р. : тези доп. – Чернівці, 2006. – С. 68–69.

102. Попович Г. Б. Роль фактору некрозу пухлин-альфа в патогенезі ушкодження 3-ї функціональної ділянки печінкової часточки та проксимального каналця за гострої гемічної гіпоксії / Г. Б. Попович // Буковинський медичний вісник. – 2008. – Т. 12, № 3. – С. 66–69.

103. Попович Г. Б. Структурні особливості гепаторенального синдрому за гострої гемічної гіпоксії / Г. Б. Попович // Буковинський медичний вісник. – 2007. – Т. 11, № 1. – С. 113–115.

104. Посохова К. А. Вплив L-аргініну на прояви гіпоксичної та гемічної гіпоксії, спричиненої газом / К. А. Посохова, О. В. Гриців, О. М. Олещук // Вісник наукових досліджень. – 2004. – № 1. – С. 95–96.

105. Процеси перекисного окиснення ліпідів у експериментальних тварин при отруєнні та дії природних антиоксидантів / Л. Малоштан, Н. Субота, П. Пашинський [ та ін. ] // Вісник фармації. – 2007. – № 1. – С. 73–75.

106. Ратнер М. Я. Ренальные дисфункции / М. Я. Ратнер, В. В. Серов, Н. А. Томилина. – М. : Медицина, 1977. – 296 с.

107. Ратникова Л. И. Антиоксидантная терапия при хроническом гепатите С / Л. И. Ратникова, А. Б. Колесников // Российский медицинский журнал. – 2009. – № 2. – С. 35–36.

108. Реутов В. П. Цикл оксида азота в организме млекопитающих и нитритредуктазная активность гемсодержащих белков / В. П. Реутов, Е. Г. Сорокина, Л. П. Каюшин // Вопросы медицинской химии. – 1994. – Т. 40, № 6. – С. 31–35.

109. Роговий Ю. Є. Вплив препарату Ga-40 на перебіг гепаторенального синдрому за умов гострої гемічної гіпоксії / Ю. Є. Роговий, Г. Б. Попович, М. Д. Перепелюк // Одеський медичний журнал. – 2009. – Т. 111, № 1. – С. 19–22.

110. Роговий Ю. Є. Методика інтегративної оцінки перекисного окислення ліпідів і антиоксидантної системи в нирках білих щурів / Ю. Є. Роговий, В. М. Магальяс // Вісник наукових досліджень. – 1998. – № 5–6. – С. 45–47.

111. Роговий Ю. Є. Механізм розвитку гепато-ренального синдрому за умов гострої гемічної гіпоксії / Ю. Є. Роговий, Г. Б. Попович // Нові діагностичні та лікувальні підходи при системних захворюваннях сполучної тканини : науково-практична конференція, 29–30 листопада 2006 р. : тези доп. – Донецьк, 2006. – С. 15.

112. Роговий Ю. Є. Механізми розвитку тубуло-інтерстиційних пошкоджень при патології нирок (експериментальне дослідження) : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук : спец. 14.03.04 «Патологічна фізіологія» / Ю. Є. Роговий. – Одеса, 2000. – 36 с.

113. Роговой Ю. Е. Патогенетическое значение перекисного окисления липидов в повреждении проксимального отдела нефрона при остром нефрите Линдемана-Мазуги / Ю. Е. Роговой, А. И. Гоженко // Физиологический журнал. – 1989. – Т. 35, № 5. – С. 18–23.

114. Роговий Ю. Є. Регресійний аналіз взаємозв'язків транспорту іонів калію з показниками функції нирок за умов гострої гемічної гіпоксії / Ю. Є. Роговий, Г. Б. Попович // Вісник наукових досліджень. – 2006. – № 1. – С. 119–12.

115. Роговий Ю. Є. Роль дисфункції дистального відділу нефрону в патогенезі гострої гемічної гіпоксії / Ю. Є. Роговий, Г. Б. Попович // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Медицина». – 2006. – Вип. 28. – С. 84–88.

116. Роговый Ю. Э. Способ определения повреждения отделов нефрона / Ю. Э. Роговый, А. И. Гоженко, В. Н. Магальяс // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2003. – Т. 1, № 2. – С. 73–74.

117. Романенко А. М. Клиническая морфология в урологии и нефрологии / Романенко А. М. – К. : Здоровья, 1990. – 192 с.

118. Рябов С. И. Функциональная нефрология / С. И. Рябов, Ю. В. Наточин. – СПб. : Лань, 1997. – 304 с.

119. Сазонтова Т. Г. Значение баланса прооксидантов и антиоксидантов – равнозначных участников метаболизма / Т. Г. Сазонтова, Ю. В. Архипенко // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2007. – № 3. – С. 2–16.

120. Самогальська О. Є. Цироз печінки / О. Є. Самогальська, Н. В. Карпенко // Сімейна медицина. – 2009. – № 2. – С. 6–8.

121. Свободнорадикальные процессы и перекисное окисление липидов при заболеваниях почек / Н. И. Неверов, Л. В. Козловская, Б. Ч. Каррыева [и др.] // Терапевтический архив. – 1992. – Т. 64, № 11. – С. 42–44.

122. Сейсембеков Т. Перекисное окисление липидов и система антиоксидантной защиты при поражении почек экзотоксической этиологии / Т. Сейсембеков, Л. Муравлева, Е. Алимбаев // Клиническая медицина. – 1997. – Т. 75, № 2. – С. 43–46.

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

124. Скакун М. П. Основы доказательной медицины / М. П. Скакун. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2005. – 244 с.

125. Скорость клубочковой фильтрации – показатель функционального состояния эндотелия на ранних стадиях развития хронической болезни почек / А. В. Смирнов, Н. Н. Петрищев, И. Ю. Панина [и др.] // Терапевтический архив. – 2007. – Т. 79, № 6. – С. 25–30.

126. Скрипниченко А. В. Состояние почечного транспорта эндогенных нитритов и нитратов на фоне комбинированного назначения крысам тироксина и каптоприла / А. В. Скрипниченко // Одесский медицинский журнал. – 2009. – Т. 111, № 1. – С. 26–33.

127. Сократов Н. В. Современные методы диагностики нарушений функциональной способности почек / Н. В. Сократов // Вестник Оренбургского госмедуниверситета. – 2003. – № 4. – С. 6–14.

128. Состояние антиоксидантного потенциала крови и свободнорадикальные окисления липидов у больных алкоголизмом, ассоциированным с поражением почек / О. Ф. Сибирева, Е. Ю. Хитринская, Е. В. Калюжина [и др.] // Нефрология. – 2009. – Т. 13, № 1. – С. 78–82.

129. Состояние лизосомальных ферментов в печени и почке при неспецифическом гнойном поражении почек / И. Р. Мавлянов, Б. Б. Мухитдинов, Н. Н. Ахмадалиев [и др.] // Лікарська справа. – 2002. – № 7. – С. 97–101.



130. Стальная И. Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И. Д. Стальная, Т. Г. Гаришвили // Современные методы в биохимии. – М. : Медицина, 1977. – С. 66 - 68.

131. Стан клубочково-канальцевого і канальцево-канальцевого балансу за умов розвитку гострої гемічної гіпоксії / В. П. Пішак, Ю. Є. Роговий, Т. Бойчук [та ін.] // Одеський медичний журнал. – 2004. – № 2. – С. 24–27.

132. Сучасні методики експериментальних та клінічних досліджень центральної науково-дослідної лабораторії Буковинської державної медичної академії : навч.-метод. посіб. / [ В. М. Магальяс, А. О. Міхеєв, Ю. Є. Роговий та ін.]. – Чернівці : Буковинська державна медична академія, 2001. – 42 с.

133. Телепанов Д. Н. Морфофункциональные изменения в почках при перитоните / Д. Н. Телепанов, В. Е. Милюков // Клиническая медицина. – 2009. – № 1. – С. 13–17.

134. Томова А. С. Роль фактора некроза опухоли  $\alpha$  во взаимодействии макро- и микроорганизма / А. С. Томова, Ю. М. Романова, А. Л. Гинцбург // Вестник Российской АМН. – 2005. – № 1. – С. 24–29.

135. Топчий И. И. Активность NO-синтаз и агрегационные свойства нейтрофилов у больных хронической болезнью почек в динамике лечения / И. И. Топчий, Т. Д. Щербань, С. В. Оксененко // Український журнал нефрології та діалізу. – 2009. – Т. 12, № 1. – С. 39–43.

136. Тугушева Ф. А. Процессы перекисного окисления липидов и защитная роль антиоксидантной системы в норме и у больных с хроническим гломерулонефритом. Часть I / Ф. А. Тугушева // Нефрология. – 2001. – Т. 5, № 1. – С. 19–27.

137. Уровень фактора некроза опухоли- $\alpha$  и интерлейкина-4 в сыворотке крови больных хроническим гепатитом / А. В. Астахин, Б. Н. Левитан, С. С. Афанасьев [и др.] // Журнал микробиологии. – 2004. – № 2. – С. 46–50.

138. Федорук А. С. Защитное воздействие  $\alpha$ -токоферола на функцию почек и перекисное окисление липидов при острой гемической гипоксии / А. С. Федорук, А. И. Гоженко, Ю. Е. Роговой // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 1998. – № 4. – С. 35–38.

139. Федорук А. С. Функция почек при гемической гипоксии : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук : спец. 14.00.16 «Патологическая физиология» / А. С. Федорук. – Львов, 1991. – 18 с.

140. Физиология и патофизиология желудочно-кишечного тракта / [С. Р. Блум, Дж. М. Полак, Дж. Д. Гарднер и др. ; пер. с англ. Е. Д. Айнгорн]. – М. : Медицина, 1989. – 496, [1] с.

141. Філіппов Ю. О. Основні показники гастроентерологічної захворюваності в Україні / Ю. О. Філіппов, І. Ю. Скирда, Л. М. Петречук // Гастроентерологія. – 2006. – № 37. – С. 3–8.

142. Филиппенко И. С. Влияние ионола и  $\alpha$ -токоферола на процессы перекисного окисления липидов в печени собак с острым панкреатитом // И. С. Филиппенко, И. С. Салий, Г. В. Потапов // Патологическая физиологии и экспериментальная терапия. – 2008. – № 2. – С. 29–31.

143. Фишер А. Физиология и экспериментальная патология печени / А. Фишер. – Будапешт : Изд-во Акад. наук Венгрии, 1961. – 216 с.

144. Хендерсон Д. Патофизиология органов пищеварения / Д. Хендерсон ; [пер. с англ]. – М. : БИИОМ – Пресс, 2005. – 272 с.

145. Цибель Б. Н., Раевская Л. Ю. Структура и распределение интерстициальных клеток мозгового вещества почки / Б. Н. Цибель, Л. Ю. Раевская // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. – 1991. – Т. 101, вып. 11–12. – С. 58–62.

146. Цистеїніл, лейкотрієни печінки та крові щурі за умов різного забезпечення організму  $\alpha$ -токоферолом / С. Б. Сілонов, Г. В. Донченко, Р. П. Морозова [та ін.] // Лабораторна діагностика. – 2008. – Т. 45, № 3. – С. 55–59.

147. Чабан Т. В. Динаміка вмісту фактора некрозу пухлин у хворих на хронічний гепатит С залежно від засобу терапії / Т. В. Чабан // Сучасні інфекції. – 2007. – № 1. – С. 4–8.

148. Чевари С. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологических материалах / С. Чевари, И. Чаба, Й. Секей // Лабораторное дело. – 1985. – № 11. – С. 678–681.

149. Швець В. І. Кореляційні зв'язки в системах регуляції водно-сольового обміну і агрегатного стану крові в білих щурів: вплив ангіотензину II / В. І. Швець // Клінічна та експериментальна патологія. – 2006. – Т. 5, № 2. – С. 90–95.

150. Шейман Д. А. Патофизиология почки / Д. А. Шейман. – М. : Восточная книжная Компания, 1997. – 224 с.

151. Шорманов И. С. Морфологические основы нарушения функции почек при расстройстве ренальной гемодинамики / И. С. Шорманов // Нефрология. – 2006. – Т. 10, № 1. – С. 62–66.

152. Шпектор В. А. Гипоксия / В. А. Шпектор // Вестник интенсивной терапии. – 2006. – № 4. – С. 82–87.

153. Шулутко Б. И. Болезни печени и почек / Б. И. Шулутко. – Изд. 2-е, испр. и доп. – Спб : Изд-во РЕНКОР, 1995. – 480 с.

154. Шюк О. Функциональное исследование почек / О. Шюк. – Прага : Авиценум, 1981. – 344 с.

155. Юлдашев А. Ю. Гистофизиология поверхностных и юкстамедуллярных сосудистых клубочков почек после острой массивной кровопотери / А. Ю. Юлдашев, Р. Р. Рахманов, А. А. Юлдашев, М. В. Таринова // Нефрология. – 2007. – Т. 11, № 2. – С. 68–71.

156. Ягмуров О. Д. Гистогематический барьер нефрона как биологическая система при патологии почек / О. Д. Ягмуров // Нефрология. – 2003. – Т. 7, № 1. – С. 7–12.

157. Ягода А. В. Регуляторы фибринолиза при хронической вирусной патологии печени / А. В. Ягода, П. В. Короп // Терапевтический архив. – 2009. – Т. 81, № 2. – С. 50–54.

158. Activation of PKC modulates blood-brain barrier endothelial cell permeability changes induced by hypoxia and posthypoxic reoxygenation / M. A. Fleegal, S. Hom, L. K. Borg [et al.] // *Physiology Heart Circ Physiology*. – 2005. – Vol. 289, № 5. – P. 2012–2019.

159. Afdhal N. M. Evaluation of liver fibrosis A concise review / N. M. Afdhal, D. Nunes // *Am. J. Gastroenterology*. – 2004. – Vol. 99, № 6. – P. 1160–1174.

160. Angeli P. Pathogenesis and management of hepatic and renal in patients / P. Angeli, C. Merkel // *Journal of Hepatology*. – 2008. – Vol. 48, № 1. – P. S93–S103.

161. Angiotensin subtype-2 receptors inhibit renin biosynthesis and angiotensin II formation / Siragy Helmy, Xue Chun, Abadir Peter [et al.] // *Hypertension*. – 2005. – Vol. 45, № 1. – P. 133–137.

162. Antioxidant administration attenuates mechanical ventilation-induced rat diaphragm muscle atrophy independent of protein kinase B (PKB Akt) signalling / J. M. McClung, A. N. Kavazis, M. A. Whidden [et al.] // *Physiology*. – 2007. – Vol. 585, № 1. – P. 203–215.

163. Arendshorst W. J. A novel mechanism of renal blood flow autoregulation and the autoregulatory role of A1 adenosine receptors in mice / W. J. Arendshorst, A. Just // *Am. J. Physiol. Renal Physiol*. – 2007. – Vol. 293, № 5. – P. 1489–1500.

164. Arroyo V. The liver and the kidney: mutual clearance or mixed intoxication / V. Arroyo // *Contrib. Nephrology*. – 2007. – Vol. 156. – P. 17–23.

165. Autocrine IL-10 partially prevents differentiation of neonatal dendritic epidermal leukocytes into Langerhans cells / S. Chang-Rodriguez, R. Ecker, G. Stingl [et al.] // *Journal of Leukocyte Biology*. – 2004. – Vol. 76. – P. 657–666.

166. Basic Pathology / [V. Kumar, R. Mitchell, A. K. Abbas et al.]. – Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo : Bsevier Inc., 2007. – 960 p.
167. Betrosian A. P. Acute renal dysfunction in liver diseases / A. P. Betrosian, B. Agarwal, E. E. Douzinas // *Gastroenterology*. – 2007. – Vol. 13, № 42. – P. 5552–5559.
168. Brown N. J. The renin-angiotensin-aldosterone system and fibrinolysis in progressive renal disease / N. J. Brown, D. E. Vaughan, A. B. Fogo // *Nephrology*. – 2002. – Vol. 22, № 5. – P. 399–406.
169. Burgess E. Renal effects of angiotensin II reseptor antagonists / E. Burgess // *Blood Press*. – 2001. – Vol. 10, № 1. – P. 17–20.
170. Calcium signaling stimulates translation of HIF- $\alpha$  during hypoxia / A. S. Hui, A. L. Bauer, J. B. Striet [et al.] // *FASEB*. – 2006. – Vol. 20, № 3. – P. 466–475.
171. Carretero A. Intracellular pH regulates superoxide production by the macula densa / A. Carretero, R. Liu, O. Ren // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* – 2008. – Vol. 295, № 3. – P. 851–856.
172. Carretero A. Kidney Androgen-Regulated Protein Transgenic Mice Show Hypertension and Renal Alterations Mediated by Oxidative Stress / A. Carretero, G. Pascual, M. Barreiro // *Circulation*. – 2009. – Vol. 119, № 14. – P. 1908–1917.
173. Case of Cerebello-oculo-renal Syndrome with Situs Inversus Totalis: A New Phenotype / S. Aydinoz, A. Ersen, F. Karademir [et al.] // *Child Neurology*. – 2007. – Vol. 22, № 2. – P. 204–207.
174. Cattel V. Nitric oxide and glomerulonephritis / V. Cattel // *Nephrology*. – 1999. – Vol. 19, № 3. – P. 277–287.
175. CCAAT/enhancer-binding protein  $\alpha$  antagonizes transcriptional activity of hypoxia-inducible factor 1  $\alpha$  with direct protein-protein interaction / L. Yang, Y. Jiang, S. Wu [et al.] // *Carcinogenesis*. – 2008. – Vol. 29, № 2. – P. 291–298.

176. Characterizing Vascular Parameters in Hypoxic Regions: A Combined Magnetic Resonance and Optical Imaging Study of a Human Prostate Cancer Model / V. Raman, D. Artemov, A. P. Pathak [et al.] // *Cancer Res.* – 2006. – Vol. 66, № 20. – P. 9929–9936.

177. Cited1 Is a Bifunctional Transcriptional Cofactor That Regulates Early Nephronic Patterning / S. Plisov, M. Tsang, G. Shi [et al.] // *Nephrology.* – 2005. – Vol. 16, № 6. – P. 1632–1644.

178. Cleavage of CD14 on Human Gingival Fibroblasts Cocultured with Activated Neutrophils Is Mediated by Human Leukocyte Elastase Resulting in Down-Regulation of Lipopolysaccharide-Induced IL-8 Production / E. Nemoto, S. Sugawara, H. Tada [et al.] // *The Journal of Immunology.* – 2000. – Vol. 165. – P. 5807–5813.

179. Constitutive/Hypoxic Degradation of HIF- $\alpha$  Proteins by the Proteasome Is Independent of von Hippel Lindau Protein Ubiquitylation and the Transactivation Activity of the Protein / X. Kong, B. Alvarez-Castelao, Z. Lin [et al.] // *Biol. Chem.* – 2007. – Vol. 282, № 21. – P. 15498–15505.

180. D'Amico G. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies / G. D'Amico, G. Garcia-Tsao, L. Pagliaro // *Hepatology.* – 2006. – Vol. 44, № 1. – P. 217–231.

181. Davis C. L. Impact of pretransplant renal failure: When is listing for kidney-liver indicated? / C. L. Davis // *Liver Transpl.* – 2005. – Vol. 11, № S2. – P. S35–S44.

182. Delayed Neutrophil Elastase Inhibition Prevents Subsequent Progression of Acute Lung Injury Induced by Endotoxin Inhalation in Hamsters / K. Kawabata, T. Hagio, S. Matsumoto [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2000. – Vol. 161, № 6. – P. 2013–2018.

183. Demetriou A. A. Prospective, randomized, multicenter. controlled trial of a bioartificial liver in treating acute liver failure / A. A. Demetriou, R. S. Brown, R. W. Busuttil // *Ann. Surg.* – 2004. – Vol. 239, № 5. – P. 66–67.

184. Deshayes F. Endothelin-1, angiotensin II and cancer / Deshayes F, Cazaubon S, Couraud P // *Med Sci.* – 2006. – Vol. 22, № 4. – P. 416–422.

185. Differential prognostic impact of hypoxia induced and diffuse HIF-1alpha expression in invasive breast cancer / M. M. Vleugel, A. E. Greijer, A. Shvarts [et al.] // *Clin. Pathology.* – 2005. – Vol. 58, № 2. – P. 172–177.

186. Differential Regulation of Hypoxia-Induced CXCR4 Triggering during B-Cell Development and Lymphomagenesis / E. Piovan, V. Tosello, S. Indraccolo [et al.] // *Cancer Res.* – 2007. – Vol. 67, № 18. – P. 8605–8614.

187. Effect of connective tissue growth factor on hypoxia-inducible factor 1alpha degradation and tumor angiogenesis / C.-C. Chang, M. T. Lin, B.-R. Lin [et al.] // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2006. – Vol. 98, № 14. – P. 984–995.

188. Effect of Tumor Microenvironment Modulation on the Efficacy of Oncolytic Virus Therapy / K. Kurozumi, J. Hardcastle, R. Thakur [et al.] // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2007. – Vol. 99, № 23. – P. 1768–1781.

189. Endothelin Antagonism Prevents Diabetic Retinopathy in NOD Mice: A Potential Role of the Angiogenic Factor Adrenomedullin / S. G. Shaw, J. P. Boden, E. Biecker [et al.] // *Experimental Biology and Medicine.* – 2006. – Vol. 231, № 6. – P. 1101–1105.

190. Felder B. Aldosterone acts centrally to increase brain renin-angiotensin system activity and oxidative stress in normal rats / B. Felder, Z.-H. Zhang // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2008. – Vol. 294, № 2. – P. 1067–1074.

191. Ferrario C. Renin Inhibition Attenuates Insulin Resistance, Oxidative Stress, and Pancreatic Remodeling in the Transgenic Ren2 Rat / C. Ferrario, J. Habibi, A. Whaley-Connell // *Endocrinology.* – 2008. – Vol. 149, № 11. – P. 5643–5653.

192. Garin G. Tissue-Resident Bone Marrow-Derived Progenitor Cells: Key Players in Hypoxia-Induced Angiogenesis / G. Garin, M. Mathews, B. C. Berk // *Circ. Res.* – 2005. – Vol. 97, № 10. – P. 955–957.

193. Gerbes A. L. Benefit of TIPS for patients with refractory or recidivant ascites: serum bilirubin may make the difference / A. L. Gerbes, V. Gulberg // *Hepatology*. – 2005. – Vol. 41, № 1. – P. 217.

194. Glutathione, glutathione peroxidase, and selenium status in HIV-positive and HIV-negative adolescents and young adults / C. B. Stephensen, G. S. Marquis, S. D. Douglas [et al.] // *Am. J. Clinical Nutrition*. – 2007. – Vol. 85, № 1. – P. 173–181.

195. Han M. K. Advances in critical care management of hepatic failure and insufficiency / M. K. Han, R. Hyzy // *Crit Care Medicina*. – 2006. – Vol. 34, № 9. – P. 225–231.

196. Heidelbaugh J. J. Cirrhosis and chronic liver failure: part II. Complications and treatment / J. J. Heidelbaugh, M. Sherbondy // *Am. Fam. Physician*. – 2006. – Vol. 74, № 5. – P. 767–776.

197. Helwig F. C. A liver kidney syndrome. Clinical pathological and experimental studies / F. C. Helwig, C. B. Schutz // *Surg. Gynecol. Obstet*. – 1932. – Vol. 55. – P. 570–580.

198. Herrera M. Physiological actions of renal collecting duct endothelin / M. Herrera, J. Garvin // *Am. J. Physiol. Renal Physiol*. – 2005. – Vol. 288, № 5. – P. 910–911.

199. Hoelzinger D. B. Autocrine Factors That Sustain Glioma Invasion and Paracrine Biology in the Brain Microenvironment / D. B. Hoelzinger, T. Demuth, M. E. Berens // *Natl. Cancer Inst*. – 2007. – Vol. 99, № 21. – P. 1583–1593.

200. Human tumor nanoparticles induce apoptosis of pancreatic cancer cells / E. Ristorcelli, E. Beraud, P. Verrando [et. al] // *Faseb*. – 2008. – Vol. 22, № 9. – P. 3358–3369.

201. Hypoxia and Hypoxia-Inducible Factor-1{alpha} Modulate Lipopolysaccharide-Induced Dendritic Cell Activation and Function / J. Jantsch, D. Chakravorty, N. Turza [et al.] // *The Journal of Immunology*. – 2008. – Vol. 180, № 7. – P. 4697–4705.



202. Hypoxia Disrupts the Barrier Function of Neural Blood Vessels through Changes in the Expression of Claudin-5 in Endothelial Cells / T. Koto, K. Takubo, S. Ishida [et al.] // *Pathology*. – 2007. – Vol. 170, № 4. – P. 1389–1397.

203. Hypoxia-induced Endothelial Proliferation Requires Both mTORC1 and mTORC2 / W. Li, M. Petrimpol, K. D. Molle [et al.] // *Circ. Res.* – 2007. – Vol. 100, № 1. – P. 79–87.

204. Hypoxia-induced resistance to anticancer drugs is associated with decreased senescence and requires hypoxia-inducible factor-1 activity / R. Sullivan, G. C. Pare, L. J. Frederiksen [et al.] // *Molecular Cancer Therapeutics*. – 2008. – Vol. 7. – P. 1961–1973

205. Hypoxia-inducible Expression of a Natural cis-Antisense Transcript Inhibits Endothelial Nitric-oxide Synthase / J. E. Fish, C. C. Matouk, E. Yeboah [et al.] // *The Journal of Biological Chemistry*. – 2007. – Vol. 282, № 21. – P. 15652–15666.

206. Hypoxia-inducible Factor-1{alpha}, a Key Factor in the Keratinocyte Response to UVB Exposure / H. R. Rezvani, S. Dedieu, S. North [et al.] // *The Journal of Biological Chemistry*. – 2007. – Vol. 282, № 22. – P. 16413–16422.

207. Hypoxia-inducible Factor-1{alpha} Expression Predicts a Poor Response to Primary Chemoendocrine Therapy and Disease-Free Survival in Primary Human Breast Cancer / D. Generali, A. Berruti, M. P. Brizzi [et al.] // *Clin. Cancer Res.* – 2006. – Vol. 12, № 15. – P. 4562–4568.

208. Hypoxia-inducible Factor-1{alpha} Inactivation Unveils a Link between Tumor Cell Metabolism and Hypoxia-Induced Cell Death / E. Favaro, G. Nardo, L. Persano [et al.] // *Pathology*. – 2008. – Vol. 173, № 4. – P. 1186–1201.

209. Hypoxia-inducible Factor 1{alpha} in Clear Cell Renal Cell Carcinoma / T. Klatte, D. B. Seligson, S. B. Riggs [et al.] // *Clin. Cancer Res.* – 2007. – Vol. 13, № 24. – P. 7388–7393.

210. Hypoxia, leukocytes, and the pulmonary circulation / K. R. Stenmark, N. J. Davie, J. T. Reeves [et al.] // *J. Appl. Physiology.* – 2005. – Vol. 98. – P. 715–721.

211. Hypoxia Modifies the Transcriptome of Primary Human Monocytes: Modulation of Novel Immune-Related Genes and Identification Of CC-Chemokine Ligand 20 as a New Hypoxia-Inducible Gene / M. C. Bosco, M. Puppo, C. Santangelo [et al.] // *J. Immunol.* – 2006. – Vol. 177, № 3. – P. 1941–1955.

212. Hypoxia Promotes Luteal Cell Death in Bovine Corpus Luteum / R. Nishimura, J. Komiyama, Y. Tasaki [et al.] // *Biology Reprod.* – 2008. – Vol. 78, № 3. – P. 529–536.

213. Hypoxia reduces the output of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in monocytes by inhibiting its secretion and elevating membranal association / M. A. Rahat, B. Marom, H. Bitterman [et al.] // *Journal of Leukocyte Biology.* – 2006. – Vol. 79. – P. 706–718.

214. Hypoxia regulates TSC1/2 mTOR signaling and tumor suppression through REDD1-mediated 14-3-3 shuttling / M. P. DeYoung, P. Horak, A. Sofer [et al.] // *Genes & Dev.* – 2008. – Vol. 22, № 2. – P. 239–251.

215. Hypoxia transcriptionally induces macrophage-inflammatory protein-3{alpha}/CCL-20 in primary human mononuclear phagocytes through nuclear factor (NF)-{kappa}B / F. Battaglia, S. Delfino, E. Merello [et al.] // *Journal of Leukocyte Biology.* – 2008. – Vol. 83, № 3. – P. 648–662.

216. Identification of a novel PEX14 mutation in Zellweger syndrome / S. J. Huybrechts, P. P. Van Veldhoven, I. Hoffman [et al.] // *Journal of medical genetics.* – 2008. – Vol. 45, № 6. – P. 376–383.

217. Inhibition of Calpain Cleavage of Huntingtin Reduces Toxicity: Accumulation of calpain / caspase fragments in the nucleus / J. Gafni, E. Hermel, J. E. Young [et al.] // *Biology Chem.* – 2004. – Vol. 279, № 19. – P. 20211–20220.

218. Irradiation and hypoxia promote homing of haematopoietic progenitor cells towards gliomas by TGF- $\beta$ -dependent HIF-1 $\alpha$ -mediated induction of CXCL12 / G. Tabatabai, B. Frank, R. Mohle [et al.] // *Brain*. – 2006. – Vol. 129, № 9. – P. 2426–2435.

219. Iwakiri Y. The hyperdynamic circulation of chronic liver diseases: from the patient to the molecule / Y. Iwakiri, R. Groszmann // *Hepatology*. – 2006. – Vol. 43, № S1. – P. S121–S131.

220. Kim G. J. Mitochondrial dysfunction, persistently elevated levels of reactive oxygen species and radiation-induced genomic instability: a review Mutagenesis / G. J. Kim, K. Chandrasekaran, W. F. Morgan // *Cell Sci*. – 2006. – Vol. 21, № 6. – P. 361–367.

221. Lack of Apoptotic Protease Activating Factor-1 Expression and Resistance to Hypoxia-Induced Apoptosis in Cervical Cancer / C. Leo, L.-C. Horn, C. Rauscher [et al.] // *Clin. Cancer Res*. – 2007. – Vol. 13, № 4. – P. 1149–1153.

222. Lack of Hypoxic Response in Uterine Leiomyomas despite Severe Tissue Hypoxia / A. Mayer, M. Hockel, A. Wree [et al.] // *Cancer Res*. – 2008. – Vol. 68, № 12. – P. 4719–4726.

223. Lack of renal improvement with nonselective endothelin antagonism with tezosentan / F. Wong, K. Moore, J. Dingemans [et al.] // *Hepatology*. – 2008. – Vol. 47, № 1. – P. 160–168.

224. Land S. C. Hypoxia-inducible Factor 1 $\alpha$  Is Regulated by the Mammalian Target of Rapamycin (mTOR) via an mTOR Signaling Motif / S. C. Land and A. R. Tee // *J. Biol. Chem*. – 2007. – Vol. 282, № 28. – P. 20534–20543.

225. Li H. An androgen-inducible proximal tubule-specific Cre recombinase transgenic model / H. Li, X. Zhou, D. Davis // *Am. J. Physiol. Renal Physiol*. – 2008. – Vol. 294, № 6. – P. 1481–1486.

226. Lin Q. Differentiation Arrest by Hypoxia / Q. Lin, Y.-J. Lee, Z. Yun // *J. Biol. Chem*. – 2006. – Vol. 281, № 31. – P. 30678–30683.

227. Lingrel J. B. Ouabain Inhibits Tubuloglomerular Feedback in Mutant Mice with Ouabain-Sensitive  $\alpha$ 1 Na,K-ATPase / J. B. Lingrel, J. N. Lorenz // *J. Am. Soc. Nephrol.* . – 2006. – Vol. 17, № 9. – P. 2457–2463.

228. Lopez-Lazaro M. Hypoxia-Inducible Factor 1 as a Possible Target for Cancer Chemoprevention / M. Lopez-Lazaro // *Cancer Epidemiology, Biomarkers Prev.* – 2007. – Vol. 15, № 12. – P. 2332–2335.

229. Management of cirrhosis and ascites / P. Ginès, A. Cardenas, V. Arroyo [et al.] // *The New England Journal of Medicine.* – 2004. – Vol. 350, № 16. – P. 1646–1654.

230. Mechanisms of extrahepatic vasodilation in portal hypertension / M. Hennenberg, J. Trebicka, T. Sauerbruch [et al.] // *Gut.* – 2008. – Vol. 57, № 9. – P. 1300–1314.

231. Mitochondrial Reactive Oxygen Species Trigger Hypoxia-Inducible Factor-Dependent Extension of the Replicative Life Span during Hypoxia / E. L. Bell, T. A. Klimova, J. Eisenbart [et al.] // *Mol. Cell. Biol.* – 2007. – Vol. 27, № 16. – P. 5737–5745.

232. Model for end-stage liver disease score and systemic inflammatory response are major prognostic factors in patients with cirrhosis and acute functional renal failure / D. Thabut, J. Massard, A. Gangloff [et al.] // *Hepatology.* – 2007. – Vol. 46, № 6. – P. 1872–1882.

233. Moller S. The systemic circulation in cirrhosis / S. Moller, J. Henriksen // *Ascites and Renal Dysfunction in Liver Disease* ; [ed. by P. Gines, V. Arroyo, J. Rodes et al.]. – Oxford : Blackwell Publishing. – 2005. – P. 139–155.

234. Moreau R. Diagnosis and treatment of acute renal failure in patients with cirrhosis / R. Moreau, D. Lebrec // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterology.* – 2007. – Vol. 21, № 1. – P. 111–123.

235. Moreau R. The use of vasoconstrictors in patients with cirrhosis: type 1 HRS and beyond / R. Moreau, D. Lebrec // *Hepatology.* – 2006. – Vol. 43, № 3. – P. 385–394.

236. Murdoch C. Hypoxia Regulates Macrophage Functions in Inflammation / C. Murdoch, M. Muthana, C. E. Lewis // *The Journal of Immunology*. – 2005. – Vol. 175. – P. 6257–6263.

237. Neuroimaging of peroxisome biogenesis disorders (Zellweger spectrum) with prolonged survival / P. G. Barth, C. B. Majoie, J. Gootjes [et al.] // *Neurology*. – 2004. – Vol. 62. – P. 439–444.

238. Nitric oxide mediates the reduced vasoconstrictor response to angiotensin II in patients with preascitic cirrhosis / A. Helmy, D. E. Newby, R. Jalan [et al.] // *Journal of Hepatology*. – 2003. – Vol. 38, № 1. – P. 44–50.

239. Nolpas B. Changes to hepatocyte ploidy and binuclearity profiles during human chronic viral hepatitis / B. Nolpas, H. Toyoda, O. Bregerie // *Gut*. – 2005. – Vol. 54, № 2. – P. 297–302.

240. O'Grady J. G. Clinical disorders of renal function in acute liver failure / J. G. O'Grady // *Ascites and Renal Dysfunction in Liver Disease: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment (Second Edition)*. – Oxford : Blackwell Publishing. – 2005. – P. 383–393.

241. Overexpression of Peroxisome Proliferator-activated Receptor- $\{\alpha\}$  (PPAR $\{\alpha\}$ )-regulated Genes in Liver in the Absence of Peroxisome Proliferation in Mice Deficient in both L- and D-Forms of Enoyl-CoA Hydratase/Dehydrogenase Enzymes of Peroxisomal  $\{\beta\}$ -Oxidation System / Y. Jia, C. Qi, Z. Zhang [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2003. – Vol. 278, № 47. – P. 47232–47239.

242. Pathophysiological effects of albumin dialysis in acute-on-chronic liver failure: a randomized controlled study / S. Sen, N. A. Davies, R. P. Mookerjee [et al.] // *Liver Transpl.* – 2004. – Vol. 10, № 9. – P. 1109–1119.

243. Plasma concentrations of nitric oxide and asymmetric dimethylarginine in human alcoholic cirrhosis / P. Llach, B. Torondel, P. Medina [et al.] // *Journal of Hepatology*. – 2004. – Vol. 41, № 1. – P. 55–59.

244. Powers S. K. Oxidative stress and disuse muscle atrophy / S. K. Powers, A. N. Kavazis, J. M. McClung // *J. Appl. Physiology*. – 2007. – Vol. 102, № 6. – P. 2389–2397.

245. Prediction of liver fibrosis in patients with features of the metabolic syndrome regardless of alcohol consumption / F. Laine, C. Bendavid, R. Moirand [et al.] // *Hepatology*. – 2004. – Vol. 39, № 6. – P. 1639–1646.

246. Prerazella M. A. Diagnostic Value of Urine Microscopy for Differential Diagnosis of Acute Kidney Injury in Hospitalized Patients / M. Prerazella, A. Coca // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol*. – 2008. – Vol. 3. – P. 1615–1619.

247. Protein measurement with Folin phenol reagent / O. H. Lowry, N. I. Rosebrough, A. L. Parr [et al.] // *J. Biol. Chem*. – 1951. – Vol. 193, № 1. – P. 265–275.

248. Renal failure in patients with cirrhosis and sepsis unrelated to spontaneous bacterial peritonitis: value of MELD score / C. Terra, M. Guevara, A. Torre [et al.] // *Gastroenterology*. – 2005. – Vol. 129, № 6. – P. 1944–1953.

249. Renal function after orthotopic liver transplantation is predicted by duration of pretransplantation creatinine elevation / M. S. Campbell, D. S. Kotlyar, C. M. Brensinger [et al.] // *Liver Transpl*. – 2005. – Vol. 11. – P. 1048–1055.

250. Review: Implications of In Vitro Research on the Effect of Radiotherapy and Chemotherapy Under Hypoxic Conditions / A. Wouters, B. Pauwels, F. Lardon [et al.] // *Oncologist*. – 2007. – Vol. 12, № 6. – P. 690–712.

251. Role of hypoxia in the pathogenesis of renal disease / K. Eckardt, C. Rosenberger, J. Jurgensen [et al.] // *Blood Purif*. – 2003. – Vol. 21, № 3. – P. 253–257.

252. Roles of the HIF-1 hypoxia-inducible factor during hypoxia response in *Caenorhabditis elegans* / C. Shen, D. Nettleton, M. Jiang [et al.] // *J. Biol. Chem*. – 2005. – Vol. 280, № 21. – P. 20580–20588.

253. Runyon B. A. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis / B. A. Runyon // *Hepatology*. – 2004. – Vol. 39, № 3. – P. 841–856.

254. Salerno F. Drug-induced renal failure in cirrhosis / F. Salerno, S. Badalamenti // *Ascites and renal dysfunction in liver disease*; eds. P. Gines, V. Arroyo, J. Rodes, R. W. Schrier. – 2nd edn. – Oxford : Blackwell Publishing. – 2005. – P. 372–382.

255. Silbernagl S. Why is D-serine nephrotoxic and  $\alpha$ -aminoisobutyric acid protective? / S. Silbernagl, A. Krug, K. Volker // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* – 2007. – Vol. 293, № 1. – P. 382–390.

256. Silencing of Hypoxia Inducible Factor-1 $\alpha$  by RNA Interference Attenuates Human Glioma Cell Growth In vivo / D. L. Gillespie, K. Whang, B. T. Ragel [et al.] // *Clin. Cancer Res.* – 2007. – Vol. 13, № 8. – P. 2441–2448.

257. Small Interfering RNA-Mediated Knockdown of Notch Ligands in Primary CD4<sup>+</sup> T Cells and Dendritic Cells Enhances Cytokine Production / Y. Stallwood, E. Briend, K. M. Ray [et al.] // *Immunology*. – 2006. – Vol. 177, № 2. – P. 885–895.

258. Sphingosine Kinase 1 Is Up-regulated during Hypoxia in U87MG Glioma Cells: Role of hypoxia-inducible factors 1 AND 2 / V. Anelli, C. R. Gault, A. B. Cheng [et al.] // *J. Biology Chem.* – 2008. – Vol. 283, № 6. – P. 3365–3375.

259. Stem Cell-like Glioma Cells Promote Tumor Angiogenesis through Vascular Endothelial Growth Factor / S. Bao, Q. Wu, S. Sathornsumetee [et al.] // *Cancer Res.* – 2006. – Vol. 66, № 16. – P. 7843–7848.

260. Supinski G. S. The extrinsic caspase pathway modulates endotoxin-induced diaphragm contractile dysfunction / G. S. Supinski, X. Ji, W. Wang // *J. Appl. Physiology*. – 2007. – Vol. 102, № 4. – P. 1649–1657.

261. Survival of liver transplant candidates with acute renal failure receiving renal replacement therapy / L. P. Wong, M. P. Blackley, K. A. Andreoni [et al.] // *Kidney Int.* – 2005. – Vol. 68, № 1. – P. 362–370.

262. Taylor C. T. Interdependent roles for hypoxia inducible factor and nuclear factor- $\kappa$  B in hypoxic inflammation / C. T. Taylor // *Physiology*. – 2008. – Vol. 586, № 17. – P. 4055–4059.

263. The emergence of ErbB2 expression in cultured rat hepatocytes correlates with enhanced and diversified EGF-mediated signaling / L. A. Scheving, L. Zhang, M. C. Stevenson [et al.] // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 2006. – Vol. 291, № 1. – P. 16–25.

264. The Expression and Function of Cathepsin E in Dendritic Cells / B. M. Chain, P. Free, P. Medd [et. al] // *The Journal of Immunology*. – 2005. – Vol. 174, № 4. – P. 1794–1800.

265. The Opposing Effect of Hypoxia-Inducible Factor-2 $\alpha$  on Expression of Telomerase Reverse Transcriptase / F. Lou, X. Chen, M. Jalink [et al.] // *Mol. Cancer Res.* – 2007. – Vol. 5, № 8. – P. 793–800.

266. TNF- $\alpha$  acts via TNFR1 and muscle-derived oxidants to depress myofibrillar force in murine skeletal muscle / B. J. Hardin, K. S. Campbell, J. D. Smith [et al.] // *J. Appl. Physiology*. – 2008. – Vol. 104, № 3. – P. 694–699.

267. TNF- $\alpha$ -dependent bilateral renal injury is induced by unilateral renal ischemia-reperfusion / K. K. Meldrum, D. R. Meldrum, X. Meng [et al.] // *Amer. J. Physiol.* – 2002. – Vol. 282, № 2. – P. 540–546.

268. Toxic effects of X-linked adrenoleukodystrophy-associated, very long chain fatty acids on glial cells and neurons from rat hippocampus in culture / S. Hein, P. Schonfeld, S. Kahlert [et al.] // *Hum. Mol. Genet.* – 2008. – Vol. 17, № 12. – P. 1750–1761.

269. Tumor Angiogenic and Hypoxic Profiles Predict Radiographic Response and Survival in Malignant Astrocytoma Patients Treated With Bevacizumab and Irinotecan / S. Sathornsumetee, Y. Cao, J. E. Marcello [et al.] // *Clin. Oncology*. – 2008. – Vol. 26, № 2. – P. 271–278.

270. Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ -stimulated Cell Proliferation Is Mediated through Sphingosine Kinase-dependent Akt Activation and Cyclin D



Expression / J. Radeff-Huang, T. M. Seasholtz, J. W. Chang [et. al] // *J. Biol. Chem.* – 2007. – Vol. 282, № 2. – P. 863–870.

271. Weidekmann C. Effects of AT1, AT2 reseptor blocade on angiotensin II induced apoptosis of human renal proximal tubular epithelial cells / C. Weidekmann, P. Hauzer, C. Hansmann // *J. Pharm. Pharmacol.* – 2002. – Vol. 114, № 16. – P. 725–729.

272. Wolf G. Role of reactive oxygen species in angiotensin II-mediated renal growth, differentiation, and apoptosis / G. Wolf // *Antioxid. Redox Signal.* – 2006. – Vol. 7, № 9–10. – P. 1337–1345.

273. Worsening of cerebral hyperemia by the administration of terlipressin in acute liver failure with severe encephalopathy / D. L. Shawcross, N. A. Davies, R. P. Mookerjee [et al.] // *Hepatology.* – 2004. – Vol. 39, № 2. – P. 471–475.

274. Xiao Y. Effect of ishemia-reperfusion on the renal brush-border membrane sodium-dependent phosphate cotransporter NaPi-2 / Y. Xiao, R. Desrosiers, R. Beliveau // *Can. J. Physiology and Pharmacology.* – 2001. – Vol. 79, № 3. – P. 206–212.

275. Yu P. Dynamics of the Hypoxia-inducible Factor-1-Vascular Endothelial Growth Factor Promoter Complex / P. Yu, T. Kodadek // *J. Biol. Chem.* – 2007. – Vol. 282, № 48. – P. 35035–35045.

276. Zhu Ning. Removal of tumor necrosis factor-J and interleukin-1 by plasma exchange in patients with diffuse proliferative glomerulonephritis / Ning Zhu, Zhi-yong Zheng, Xiang-mei Chen // *J. Mod. Med.* – 2004. – Vol. 14, № 9. – P. 24–30.



**"ЗАТВЕРДЖУЮ"**

Перший проректор  
ДВНЗ "Тернопільський державний  
медичний університет  
імені І.Я. Горбачевського  
д.мед.н., професор

І. Р. Мисула

" 3 " 09 2009 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Гістоензімохімічні та біохімічні показники морфофункціонального стану нирок і печінки при гострій гемічній гіпоксії.
2. **Заклад, де проведена розробка, ПП авторів:** Буковинський державний медичний університет, кафедра патологічної фізіології, 58000, Чернівці, Театральна площа, 2, Попович Г. Б.
3. **Джерело інформації:** Попович Г. Б. Гістоензімохімічні і біохімічні особливості печінки та нирок при гострій гемічній гіпоксії / Г. Б. Попович // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2007. – Т. 6, № 2. – С. 36–39.
4. **Де впроваджено:** впроваджено в навчальний процес кафедри патологічної фізіології Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського при проведенні лекцій та практичних занять по темі "Гіпоксії".
5. **Термін впровадження:** 2009 рік.
6. **Короткий зміст основних положень, які внесені в лекційний курс та практичні заняття:** гостра гемічна гіпоксія гальмує активність сукцинатдегідрогенази в проксимальних і дистальних відділах нефрона та лужної фосфатази в проксимальному каналці з посиленням в цих структурах лізису колагену.
7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації:** поглиблення знань про патогенез дисфункції нирок та печінки при гострій гемічній гіпоксії.
8. **Зауваження та пропозиції:** не вносилися.

Відповідальний за впровадження:  
завідувач кафедри патологічної фізіології,  
доктор медичних наук, професор

*М. Р. Хара* М. Р. Хара

**"ЗАТВЕРДЖУЮ"**

Перший проректор  
ДВНЗ "Тернопільський державний  
медичний університет  
імені І.Я. Горбачевського  
д.мед.н./професор



*I. P. Misyula*  
І. Р. Мисула

" 29 " 2009 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Дизрегуляторні впливи гострої гемічної гіпоксії на функцію дистального відділу нефрона.
2. **Заклад, де проведена розробка, ПІП авторів:** Буковинський державний медичний університет, кафедра патологічної фізіології. 58000, Чернівці, Театральна площа, 2, Попович Г. Б.
3. **Джерело інформації:** Роговий Ю. Є. Роль дисфункції дистального відділу нефрону в патогенезі гострої гемічної гіпоксії / Ю. Є. Роговий, Г. Б. Попович // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Медицина». – 2006. – Вип. 28. – С. 84–88
4. **Де впроваджено:** впроваджено в навчальний процес кафедри патологічної фізіології Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського при проведенні лекцій та практичних занять по темі "Гіпоксія".
5. **Термін впровадження:** 2009 рік.
6. **Короткий зміст основних положень, які внесені в лекційний курс та практичні заняття:** гостра гемічна гіпоксія зумовлює дисфункцію дистального відділу.
7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації:** поглиблення знань про патогенез дисфункції нирок при гострій гемічній гіпоксії.
8. **Зауваження та пропозиції:** не вносилися.

Відповідальний за впровадження:  
завідувач кафедри патологічної фізіології,  
доктор медичних наук, професор

*M. P. Khara*  
М. Р. Хара



"ЗАТВЕРДЖУЮ"  
 Проректор з наукової роботи  
 ДВНЗ "Тернопільський  
 державний медичний університет  
 імені І.Я. Горбачевського"

проф. Швед М.І.

14 " 09 2009 року

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Спосіб діагностики концентрації речовин у біологічних рідинах.
2. Заклад, де проведена розробка, ПІП авторів: Буковинський державний медичний університет, професор Ю.С. Роговий, Л.Г. Архіпова, І.Л. Муравйова, Г.Б. Попович, О.В. Бойко, В.Г. Савка.
3. Джерело інформації: Патент на корисну модель № 13625.
4. Місце впровадження: ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського", кафедра патологічної фізіології.
5. Область застосування методу: проведення педагогічного процесу та наукових досліджень, що передбачають визначення концентрації речовин в біологічних рідинах.
6. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації: підвищення точності і розширення функціональних можливостей визначення концентрації речовин у біологічних рідинах при моделюванні патологічного процесу на тваринах.
7. Термін впровадження: 2009 рік .
8. Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Відповідальний за впровадження  
 завідувач кафедри патологічної фізіології,  
 доктор медичних наук, професор

М.Р. Хара

**"ЗАТВЕРДЖУЮ"**

Перший проректор  
ДВНЗ "Тернопільський державний  
медичний університет  
імені І.Я. Горбачевського  
д.мед.н., професор



*I. P. Misula*  
I. P. Мисула

" 19 " 09 2009 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Роль фактора некрозу пухлин- $\alpha$  в механізмах ранніх порушень функції нирок та печінки за умов гострої гемічної гіпоксії.
2. **Заклад, де проведена розробка, ПІП авторів:** Буковинський державний медичний університет, кафедра патологічної фізіології. 58000, Чернівці, Театральна площа, 2, Попович Г. Б.
3. **Джерело інформації:** Попович Г. Б. Роль фактору некрозу пухлин-альфа в патогенезі ушкодження третьої функціональної ділянки печінкової часточки та проксимального каналця за гострої гемічної гіпоксії // Буковинський медичний вісник. – 2008. – Т. 12, № 3. – С. 66–69.
4. **Де впроваджено:** впроваджено в навчальний процес кафедри патологічної фізіології Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського при проведенні лекцій та практичних занять по темі "Гіпоксії".
5. **Термін впровадження:** 2009 рік.
6. **Короткий зміст основних положень, які внесені в лекційний курс та практичні заняття:** гостра гемічна гіпоксія супроводжується зростанням у плазмі крові фактора некрозу пухлин- $\alpha$ , вміст якого взаємозв'язаний з активністю сукцинатдегідрогенази в третій функціональній ділянці печінкової часточки та в проксимальному відділі нефрона.
7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації:** поглиблення знань про патогенез дисфункції нирок та печінки при гострій гемічній гіпоксії.
8. **Зауваження та пропозиції:** не вносилися.

Відповідальний за впровадження:  
завідувач кафедри патологічної фізіології,  
доктор медичних наук, професор

*M. P. Khara*  
М. Р. Хара



"ЗАТВЕРДЖУЮ"  
 Перший проректор  
 Івано-Франківського  
 національного медичного  
 університету, професор  
  
 Л. В. Глушко  
 2009 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Дизрегуляторні впливи гострої гемічної гіпоксії на функцію проксимального і дистального відділів нефрона.
2. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:** Буковинський державний медичний університет, кафедра патологічної фізіології. 58000, Чернівці, Театральна площа, 2, Попович Г. Б., Роговий Ю. Є.
3. **Джерела інформації:** Попович Г.Б., Роговий Ю. Є. Регресійний аналіз взаємозв'язків транспорту іонів калію з показниками функції нирок за умов гострої гемічної гіпоксії / Ю. Є. Роговий, Г. Б. Попович // Вісник наукових досліджень. – 2006. – № 1. – С. 119–122.
4. **Де впроваджено:** впроваджено в навчальний процес кафедри патологічної фізіології Івано-Франківського національного медичного університету при проведенні практичних занять та лекцій по темі "Гіпоксія".
5. **Термін впровадження** з 04. 2009 р. по 10. 2009 р.
6. **Короткий зміст основних положень, які внесені в лекційний курс та практичні заняття:** гостра гемічна гіпоксія порушує проксимальну і дистальну реабсорбцію іонів натрію та екскрецію іонів калію.
7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації:** поглиблення знань про патогенез дизрегуляторних впливів гострої гемічної гіпоксії на функцію нирок.
8. **Зауваження та пропозиції:** Зауваження не вносились. Запропоновано для використання в навчальному процесі кафедр патологічної фізіології, урології.

Відповідальний за впровадження:  
 Зав. кафедри патологічної фізіології,  
 доктор медичних наук, професор



Л. М. Заяць

**"ЗАТВЕРДЖУЮ"**

Перший проректор  
Івано-Франківського  
національного медичного  
університету, професор



Л. В. Глушко  
2009 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Дизрегуляторні впливи гострої гемічної гіпоксії на функцію дистального відділа нефрона.
2. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:** Буковинський державний медичний університет, кафедра патологічної фізіології. 58000, Чернівці, Театральна площа, 2, Попович Г. Б.
3. **Джерела інформації:** Роговий Ю. Є. Роль дисфункції дистального відділу нефрону в патогенезі гострої гемічної гіпоксії / Ю. Є. Роговий, Г. Б. Попович // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Медицина». – 2006. – № 28. – С. 84–88
4. **Де впроваджено:** впроваджено в навчальний процес кафедри патологічної фізіології Івано-Франківського національного медичного університету при проведенні практичних занять та лекцій по темі "Гіпоксії".
5. **Термін впровадження:** з 04. 2009 р. по 10. 2009 р.
6. **Короткий зміст основних положень, які внесені в лекційний курс та практичні заняття:** гостра гемічна гіпоксія зумовлює дисфункцію дистального відділу нефрона.
7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації:** поглиблення знань про патогенез дисфункції нирок при гострій гемічній гіпоксії.
8. **Зауваження та пропозиції:** Зауваження не вносились. Запропоновано для використання в навчальному процесі кафедр патологічної фізіології, урології.

Відповідальний за впровадження:  
Зав. кафедри патологічної фізіології,  
доктор медичних наук, професор

Л. М. Заяць

**"ЗАТВЕРДЖУЮ"**  
 Перший проректор  
 Івано-Франківського  
 національного медичного  
 університету, професор  
 Л. В. Глушко  
 2009 р.



#### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Патогенез порушення функцій нирок за умов гострої гемічної гіпоксії.
2. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:** Буковинський державний медичний університет, кафедра патологічної фізіології, 58000, Черніаці, Театральна площа, 2, Попович Г. Б.
3. **Джерела інформації:** Попович Г. Б. Кореляційний аналіз взаємозв'язків протеїнурії з показниками функцій нирок за умов гострої гемічної гіпоксії // Галицький лікарський вісник. – 2006. – Т. 13, № 1. – С. 61–64.
4. **Де впроваджено:** впроваджено в навчальний процес кафедри патологічної фізіології Івано-Франківського національного медичного університету при проведенні практичних занять та лекцій по темі "Гіпоксії".
5. **Термін впровадження** з 04. 2009 р. по 10. 2009 р.
6. **Короткий зміст основних положень, які внесені в лекційний курс та практичні заняття:** гостра гемічна гіпоксія супроводжується протеїнурією, яка взаємозв'язана з дисфункцією проксимального і дистального відділів нефрона, а саме – порушенням реабсорбції іонів натрію.
7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації:** поглиблення знань про патогенез дисфункції нирок при гострій гемічній гіпоксії.
8. **Зауваження та пропозиції:** Зауваження не вносились. Запропоновано для використання в навчальному процесі кафедр патологічної фізіології, урології.

Відповідальний за впровадження:  
 Зав. кафедри патологічної фізіології,  
 доктор медичних наук, професор

Л. М. Заяць



"ЗАТВЕРДЖУЮ"  
 проректор з наукової роботи  
 Луганського державного  
 медичного університету  
 професор

В. І. Лузін  
 " 10 " 2009 р.



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження:** Спосіб діагностики концентрації речовин у біологічних рідинах.
2. **Розробники:** Буковинський державний медичний університет професор Ю. С. Роговий, Л. Г. Архіпова, І. Л. Муравйова, Г. Б. Попович, О. В. Бойко, В. Г. Савка.
3. **Джерело інформації:** Патент на корисну модель № 13625
4. **Впроваджено:** кафедра патологічної фізіології Луганського державного медичного університету
5. **Область застосування методу:** в педагогічний процес
6. **Термін впровадження:** з 04. 2009 р. по 10. 2009 р.
7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації:** Може бути використаний для підвищення точності і розширення функціональних можливостей діагностики концентрації речовин у біологічних рідинах.
8. **Зауваження та пропозиції:** Зауваження не вносились.

Зав. кафедри патологічної фізіології,  
 доктор медичних наук, професор

Н. К. Казімірко

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

194

Ректор

Львівського національного  
медичного університету ім.

Данила Галицького

акад. Б.С.Зіменковський



09

2009 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження: Спосіб діагностики концентрації речовин у біологічних рідинах.
2. Розробники: Буковинський державний медичний університет професор Ю.С. Роговий, Л.Г. Архіпова, Л.Л. Муравйова, Г.Б. Попович, О.В. Бойко, В.Г. Савка.
3. Джерело інформації: Патент на корисну модель № 13625
4. Впроваджено: кафедра патологічної фізіології Львівського національного медичного університету ім. Д. Галицького
5. Область застосування методу: в педагогічний процес
6. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації: Може бути використаний для підвищення точності і розширення функціональних можливостей діагностики концентрації речовин у біологічних рідинах.

Зав. кафедри патологічної фізіології,  
доктор медичних наук, професор

M.S. Peregda

"ЗАТВЕРДЖУЮ"  
 проректор з наукової роботи  
 Буковинського державного  
 медичного університету  
 з мед.н. професор  
 О. І. Іващук  
 20\_\_р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження: Спосіб діагностики концентрації речовин у біологічних рідинах.
2. Розробники: Буковинський державний медичний університет професор Ю. С. Роговий, Л. Г. Архіпова, І. Л. Муравіова, Г. Б. Попович, О. В. Бойко, В. Г. Савка.
3. Джерело інформації: Патент на корисну модель № 13625
4. Впроваджено: кафедра патологічної фізіології Буковинського державного медичного університету
5. Область застосування методу: в педагогічний процес
6. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації: Може бути використана для підвищення точності і розширення функціональних можливостей діагностики концентрацій речовин у біологічних рідинах.

Зав. кафедри патологічної фізіології  
 доктор медичних наук, професор



Ю.С. Роговий

"ЗАТВЕРДЖУЮ"  
 директор наукової роботи  
 Буковинського державного  
 медичного університету  
 І.М.Ш. професор  
 О. І. Іванчук  
 2009 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження: Спосіб діагностики концентрації речовин у біологічних рідинах.
2. Розробники: Буковинський державний медичний університет професор Ю. Є. Роговий, Л. Г. Архіпова, І. Л. Муравйова, Г. Б. Попович, О. В. Бойко, В. Г. Савка.
3. Джерело інформації: Патент на користь модель № 13625
4. Впроваджено: кафедра фармакології Буковинського державного медичного університету
5. Область застосування методу: в педагогічний процес
6. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації: Може бути використана для підвищення точності і розширення функціональних можливостей діагностики концентрації речовин у біологічних рідинах.

Зав. кафедри фармакології  
 доктор медичних наук, професор



І. І. Заморський



ЗАТВЕРДЖУЮ"  
 Проректор з наукової роботи  
 Буковинського державного  
 медичного університету  
 д.м.н., професор  
 О. І. Іващук  
 09 / 2009р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження: Спосіб діагностики концентрації речовин у біологічних рідинах.
2. Розробники: Буковинський державний медичний університет професор Ю. Є. Роговий, Л. Г. Архіпова, І. Л. Муравйова, Г. Б. Попович, О. В. Бойко, В. Г. Савка.
3. Джерело інформації: Патент на корисну модель № 13625.
4. Впроваджено: кафедра медичної хімії Буковинського державного медичного університету
5. Область застосування методу: в педагогічний процес
6. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації: Може бути використана для підвищення точності і розширення функціональних можливостей діагностики концентрації речовин у біологічних рідинах.

Зав. кафедри медичної хімії  
 доктор біологічних наук, професор

*Г. Ф. Мешишен*  
 Г. Ф. Мешишен

*Г. Ф. Мешишен*  
 Буковинський державний медичний університет  
 кафедра медичної хімії



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Множерів Ю.І.  
керівник установи, в якій

проведено впровадження

« 3 » листопада 2009 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження: Спосіб діагностики концентрації речовин у біологічних рідинах.
2. Розробники: Буковинський державний медичний університет професор Ю. Є. Роговий, Л. Г. Архіпова, І. Л. Муравйова, Г. Б. Попович, О. В. Бойко, В. Г. Савка.
3. Джерело інформації: Деклараційний патент: Спосіб діагностики концентрації речовин у біологічних рідинах № 13625
4. Де впроваджено: Калитавський базовий медико-фармацевтичний факультет
5. Даний акт складений про те, що на кафедрі природничо-математичних наук з 2009 р. до навчального процесу впроваджено результати досліджень Попович Г. Б. «Спосіб діагностики концентрації речовин у біологічних рідинах» при читанні лекцій та проведенні практичних занять з тем: «Велике про розливи», «Кислотно-основна рівновага у біологічних рідинах», «Буферні системи, механізми дії»



Відповідальний за впровадження

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

керівник установи, в якій

проведено впровадження

« 14 » 05 2009 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження: Спосіб діагностики концентрації речовин у біологічних рідинах.
2. Розробники: Буковинський державний медичний університет професор Ю. Є. Роговий, Л. Г. Архіпова, І. Л. Муравйова, Г. Б. Попович, О. В. Бойко, В. Г. Савка.
3. Джерело інформації: Деклараційний патент: Спосіб діагностики концентрації речовин у біологічних рідинах № 13625
4. Де впроваджено: Полтавський державний медичний університет
5. Даний акт складений про те, що на кафедрі професуро-кадрових дисциплін з 2009 р. до навчального процесу впроваджено результати досліджень Попович Г. Б. «Спосіб діагностики концентрації речовин у біологічних рідинах» при читанні лекцій та проведенні практичних занять з тем: «Видно-саломовий, мікроаналітичний облік», «Методи визначення катрію і кальцію в біологічних рідинах», «Визначення вмісту сироваткової кількості в сироватці крові».

Відповідальний за впровадження

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

директор інституційно  
керівник установи, в якій

кафедри Загальної  
проведено впровадження  
Лабораторний курс "ЗФД"  
04 2009 р.

*Відп.*

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження: Спосіб діагностики концентрації речовин у біологічних рідинах.
2. Розробники: Буковинський державний медичний університет професор Ю. Є. Роговий, Л. Г. Архіпова, І. Л. Муравйова, Г. Б. Попович, О. В. Боїко, В. Г. Савка.
3. Джерело інформації: Деклараційний патент: Спосіб діагностики концентрації речовин у біологічних рідинах № 13625
4. Де впроваджено: Лабораторний курс
5. Даний акт складений про те, що на кафедрі лабораторних дисциплін з 2009 р. до навчального процесу впроваджено результати досліджень Попович Г. Б. «Спосіб діагностики концентрації речовин у біологічних рідинах» при читанні лекцій та проведенні практичних занять з тем: «Вплив активності А-амілази і сиріотаксини крові та сечі», «Вплив активності КФК сироватки та кислої фосфатази лейкоцитів крові та сечі».

Відповідальний за впровадження

*Роговий*



«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
Ректор Житомирського  
інституту медсестринства  
Шатило В. Й.  
« 11 » \_\_\_\_\_ 2009 р.



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження:** Спосіб діагностики концентрації речовин у біологічних рідинах.
2. **Розробники:** Буковинський державний медичний університет професор Ю. Є. Роговий, Л. Г. Архіпова, І. Л. Муравйова, Г. Б. Попович, О. В. Бойко, В. Г. Савка.
3. **Джерело інформації:** Деклараційний патент: Спосіб діагностики концентрації речовин у біологічних рідинах № 13625
4. **Де впроваджено:** Житомирський інститут медсестринства
5. Даний акт складений про те, що на кафедрі біохімії, спеціальність 6.110100 «Сестринська справа» з 2009 р. до навчального процесу впроваджено результати досліджень Попович Г. Б. «Спосіб діагностики концентрації речовин у біологічних рідинах» при читанні лекцій та проведенні практичних занять з тем:  
«Білки, їх ф-ції, структура та хімічний склад», «Хімія вуглеводів», «Хімія ліпідів», «Біохімія крові», «Аналіз сечі. Якісне та кількісне визначення нормальних і патологічних складових сечі».

Зав. відділенням

«Медсестра-бакалавр»



О.М. Прушковська

Проректор з

наукової роботи



В.З. Свиридюк



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження: Спосіб діагностики концентрації речовин у біологічних рідинах.
2. Розробники: Буковинський державний медичний університет професор Ю. С. Роговий, Л. Г. Архіпова, І. Л. Муравйова, Г. Б. Попович, О. В. Бойко, В. Г. Савка.
3. Джерело інформації: Деклараційний патент: Спосіб діагностики концентрації речовин у біологічних рідинах № 13625
4. Де впроваджено: Чернівецька обласна клінічна лікарня
5. Область застосування методу: діагностична робота
6. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації: Дає можливість розширити функціональні можливості та забезпечити підвищення точності діагностики хвороб без використання токсичних реактивів.

Відповідальний за впровадження

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

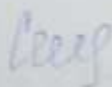
керівник установи, в якій

проведено впровадження

« 26 » 06 2009 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження: Спосіб діагностики концентрації речовин у біологічних рідинах.
2. Розробники: Буковинський державний медичний університет професор Ю. Є. Роговий, Л. Г. Архіпова, І. Л. Муравйова, Г. Б. Попович, О. В. Бойко, В. Г. Савка.
3. Джерело інформації: Деклараційний патент: Спосіб діагностики концентрації речовин у біологічних рідинах № 13625
4. Де впроваджено: Клинічна обласна дитяча лікарня № 2
5. Область застосування методу: фрагментична робота
6. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації: Дає можливість розширити функціональні можливості та забезпечити підвищення точності діагностики хвороб без використання токсичних реактивів.



Відповідальний за впровадження

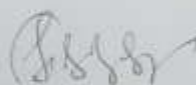
«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
Трубіцький І. І.  
 керівник установи, в якій

проведено впровадження

«9» 04 2009 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження: Спосіб діагностики концентрації речовин у біологічних рідинах.
2. Розробники: Буковинський державний медичний університет професор Ю. С. Роговий, Л. Г. Архіпова, І. Л. Муравйова, Г. Б. Попович, О. В. Бойко, В. Г. Савка.
3. Джерело інформації: Деклараційний патент: Спосіб діагностики концентрації речовин у біологічних рідинах № 13625
4. Де впроваджено: міська клінічна лікарня №2
5. Область застосування методу: діагностична робота
6. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації: Дає можливість розширити функціональні можливості та забезпечити підвищення точності діагностики хвороб без використання токсичних реактивів.



Відповідальний за впровадження



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження: Спосіб діагностики концентрації речовин у біологічних рідинах.
2. Розробники: Буковинський державний медичний університет професор Ю. Є. Роговий, Л. Г. Архіпова, І. Л. Муравйова, Г. Б. Попович, О. В. Бойко, В. Г. Савка.
3. Джерело інформації: Деклараційний патент: Спосіб діагностики концентрації речовин у біологічних рідинах № 13625
4. Де впроваджено: Обласний шкірно-венерологічний диспансер
5. Область застосування методу: діагностична робота
6. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації: Дає можливість розширити функціональні можливості та забезпечити підвищення точності діагностики хвороб без використання токсичних реактивів.

Відповідальний за впровадження