

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД  
«ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
імені І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО»**

**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**

**АВТОРЕФЕРАТ**

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

**Тернопіль – 2010**

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Буковинському державному медичному університеті МОЗ України.

**Науковий керівник:** доктор медичних наук, професор  
**Роговий Юрій Євгенович**, Буковинський державний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри патологічної фізіології.

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор **Гудима Арсен Арсенович**, державний вищий навчальний заклад "Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського" МОЗ України, завідувач кафедри екстремальної і військової медицини;

доктор медичних наук, професор **Заморський Ігор Іванович**, Буковинський державний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри фармакології.

Захист відбудеться 26 березня 2010 р. о 13 год на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 58.601.01 у державному вищому навчальному закладі «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського» МОЗ України (46001, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці державного вищого навчального закладу «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського» МОЗ України (46001, м. Тернопіль, вул. Січових Стрільців, 8).

Автореферат розісланий 24 лютого 2010 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради

доктор медичних наук, професор

Я.Я. Боднар

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** На сьогоднішній день гіпоксія – один із найпоширеніших патологічних чинників, що спричиняє широкий спектр функціонально-метаболічних порушень. Різні форми гіпоксії є основною причиною розвитку захворювань головного мозку, нирок, печінки та інших органів і тканин (Шевченко Ю.Л., 2000; Шпектор В.А., 2006; Sullivan R. et al., 2008).

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 (Агаджанян Н.А., Двоеносов В.Г., 2008; Tabatabai G. et al., 2006).

На сьогодні в Україні існує високий ризик розвитку гемічної гіпоксії внаслідок масових або спорадичних отруєнь метгемоглобінутворювальними токсикантами, до яких належать нітросполуки, аміноз'єднання, окисники, окисно-відновні барвники, лікарські препарати (Гоженко А.І. та співавт., 2001; Koto T. et al., 2007). 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 (Філіпов Ю.О. та ін., 2006). 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 (Романенко А.М., 1990; Taylor C.T., 2008). 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 (Шулутко Б.И., 1995; Moreau R., Lebrec D., 2007). 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.

**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.

**Завдання дослідження:**

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 гістоензімохімічні 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, гістоензімохімічне визначення активності сукцинатдегідрогенази, лужної фосфатази), функціональні методи дослідження печінки (гістоензімохімічне 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 сукцинат-дегідрогенази 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.

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 імені 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 багатofакторного 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.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертаційну роботу викладено на 205 сторінках машинописного тексту (основний обсяг становить 117 сторінок). Вона складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, додатків. Текст дисертації ілюстровано 16 таблицями та 69 рисунками, список літератури містить 276 джерел, із них 157 – кирилицею і 119 – латиницею.

## **ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Матеріали і методи дослідження.** Експериментальні дослідження проводились на 292 статевозрілих щурах-самцях (242 тварини з гострою гемічною гіпоксією та 50 інтактних тварин) з масою 0,16–0,18 кг. Вивчали функціональний стан нирок і процеси клубочково-канальцевого та канальцево-канальцевого балансу, стан пероксидного окиснення ліпідів, антиоксидантної системи, вміст фактора некрозу пухлин-альфа в плазмі крові, стан тканинного фібринолізу та необмеженого протеолізу в розвитку ушкодження нирок і печінки при гострій гемічній гіпоксії.

Під час досліджень дотримувалися Директиви ЄЕС № 609 (1986) та наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р. «Про заходи щодо подальшого вдосконалення організаційних норм роботи з використанням експериментальних тварин». Комісією з біоетики Буковинського державного медичного університету порушень морально-етичних норм при проведенні досліджень не виявлено (протокол № 38 від 10 вересня 2009 року).

Моделювання експериментальної гемічної гіпоксії виконували за методикою Середенка М.М. і співав. (1987) шляхом одноразового підшкірного введення метгемоглобіноутворювача – 1 % розчину нітриту натрію в дозі 50 мг/кг маси тіла, що відповідало середньому ступеню тяжкості гемічної гіпоксії.

Усі тварини розподіляли на такі групи: I група – інтактні щури, які виводилися з експерименту одночасно з дослідними тваринами для визначення контрольних показників; II група – щури, яким моделювали гостру гемічну гіпоксію середнього ступеня тяжкості; III група – тварини з експериментальною гострою гемічною гіпоксією, яким вводили препарат GA-40 одразу після введення нітриту натрію; IV група – тварини з експериментальною гострою гемічною гіпоксією, яким вводили інол одразу після введення нітриту натрію.

Функція нирок вивчалася за умов водного індукованого діурезу протягом 2 год після введення метгемоглобіноутворювача нітриту натрію. Водне навантаження (50 мл/кг маси тіла) проводили підігрітою до 37 °С водогінною водою за допомогою металевого зонда, який вводили в шлунок. Евтаназію тварин здійснювали шляхом декапітації під ефірним наркозом через 2 год після моделювання гіпоксії. У сечі і плазмі крові визначали концентрації креатиніну з використанням пікринової кислоти, іонів натрію і калію методом полум'яної фотометрії за допомогою фотометра «ФПЛ-1». У сечі, крім цього, встановлювали рН, а також визначали вміст білка сульфосаліциловим методом та за Лоурі (Lowry O.H. et al., 1951), кислот, що титруються, та аміаку (Берхин Е.Б., Иванов Ю.И., 1972). На підставі отриманих даних розраховували показники функціонального стану нирок за відповідними формулами (Шюк О., 1981; Рябов С.И., Наточин Ю.В., 1997). Проводили кореляційний аналіз між окремими показниками функції нирок за умов досліджуваної гострої гемічної гіпоксії.

У кірковій і мозковій речовині, сосочку нирок і тканині печінки визначали показники пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантних систем: дієнові кон'югати (Гаврилов Б.В., Мишкорудная М.И., 1983), малоновий діальдегід (Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г., 1977), активність каталази [КФ 1.11.1.6.] (Корольок М.А. та співавт., 1988) і глутатіонпероксидази (Магальяс В.М., Міхеєв А. О., Роговий Ю.Є., 2001).

Тканинний фібриноліз у нирках і печінці визначали за лізисом азофібрину з оцінкою сумарної і неферментативної фібринолітичної активності (інкубація проб в присутності блокатора ферментативного фібринолізу  $\epsilon$ -амінокапронової кислоти) з розрахунком ферментативної фібринолітичної активності (Братчик А.М., 1993). Стан необмеженого протеолізу кіркової і мозкової речовини, сосочка нирок та тканини печінки оцінювали за лізисом азоальбуміну, азоказеїну та азоколу (Веремеєнко К.Н. та співавт., 1998).

Імуноферментне визначення вмісту фактора некрозу пухлин-альфа в плазмі крові проводилося за допомогою стандартних наборів “Amersham” (Англія) та “Immuno Nuclear



Corporation” (США).

Із гiстологiчних методiв використовували забарвлення депарафiнованих зрiзiв гематоксилином та еозином, за Слiнченком Н.З. та проводилась PAS-реакцiя (Олiйник I.Ю., 1999). Гiстоензимохiмiчно в нирках та печiнцi виявляли активнiсть сукцинатдегiдрогенази та лужної фосфатази (Берстон М., 1965).

З метою корекцiї порушень функцiонально-морфологiчного стану нирок i печiнки за умов експерименту вводили препарат GA-40 “ALEXIS” (Грузiя) одноразово внутрiшньом’язово в дозi 2 мкг/кг. Для порiвняння репаративної активностi GA-40 до моделювання гемiчної гiпоксiї використовували також синтетичний антиоксидант iонол (Росiя), який вводили одноразово внутрiшньочеревинно в дозi 120 мг/кг.

Увесь цифровий матерiал математично опрацьований методами параметричної статистики, включаючи кореляцiйний, регресiйний, багатофакторний регресiйний та мета-аналiз за допомогою програм “Statgrafics”, “Excel 7.0” та “Statistica”. Показник достовiрностi в таблицях i на рисунках вказаний тiльки для вiдмiнностей з вiрогiднiстю не менше 95 % ( $p < 0,05$ ). У таблицях кореляцiйного аналізу, у рiвняннях i на рисунках простої та багатофакторної регресiйних залежностей представленi результати тiльки з вiрогiдними ( $p < 0,05$ ) зв’язками.

### **Результати дослiджень та їх обговорення**

Функцiя нирок за умов гострої гемiчної гiпоксiї характеризувалася зниженням дiурезу (з  $3,97 \pm 0,14$  мл/(2 год·100 г) в контролi до  $1,40 \pm 0,38$  мл/(2 год·100 г) за гемiчної гiпоксiї;  $p < 0,001$ ), швидкостi клубочкової фiльтрацiї (з  $389,9 \pm 20,9$  мкл/(хв·100 г) в контролi до  $158,1 \pm 37,4$  мкл/(хв·100 г) за гемiчної гiпоксiї;  $p < 0,001$ ). Вiдносна реабсорбцiя води вiрогiдно не змiнювалася. Оцiнка показникiв транспорту iонiв натрiю за даних умов показала гальмування абсолютної (вiд  $108,9 \pm 16,2$  мкмоль/(хв·100 г) в контролi до  $67,7 \pm 5,6$  мкмоль/(хв·100 г) за гемiчної гiпоксiї;  $p < 0,05$ ), проксимальної (вiд  $6,09 \pm 0,37$  мкмоль/(2 год·100 г) в контролi до  $2,42 \pm 0,61$  мкмоль/(2 год·100 г) за гемiчної гiпоксiї;  $p < 0,001$ ) та дистальної реабсорбцiї iонiв натрiю (вiд  $563,9 \pm 21,5$  мкмоль/(2 год·100 г) в контролi до  $187,2 \pm 52,1$  мкмоль/(2 год·100 г) за гемiчної гiпоксiї;  $p < 0,001$ ).

Як свiдчать данi лiтератури, зниження проксимального транспорту iонiв натрiю може спричинити активацiю ренiн-ангiотензинової системи за механiзмом тубуло-гломерулярного зворотного зв’язку, якам у свою чергу пiд впливом вазоконстрикторного олігопептиду ангiотензину II сприятиме розвитку вторинної iшемiї кiркової речовини нирок (Федорук А.С., 1991) i поглибленню модельованого патологiчного процесу. Цим, очевидно, можна пояснити зниження клубочкової фiльтрацiї та дiурезу.

В контрольних тварин дистальна реабсорбцiя iонiв натрiю виявляла позитивнi кореляцiйнi взаємозв’язки з клубочковою фiльтрацiєю ( $r = 0,817$ ;  $p < 0,02$ ), показниками абсолютної ( $r = 0,822$ ;  $p < 0,02$ ) та проксимальної реабсорбцiї iонiв натрiю ( $r = 0,803$ ;  $p < 0,02$ ). За умов розвитку гострої

гемічної гіпоксії ці позитивні кореляційні взаємозв'язки втрачалися. Водночас, виявлено нехарактерний для контрольних тварин кореляційний взаємозв'язок між дистальною реабсорбцією іонів натрію та діурезом ( $r = 0,999$ ;  $p < 0,001$ ). Втрата вірогідних кореляційних взаємозв'язків між клубочковою фільтрацією, абсолютною, проксимальною реабсорбцією іонів натрію та дистальною реабсорбцією іонів натрію при гострій гемічній гіпоксії, ймовірно, пов'язана з енергодефіцитом ниркових каналців на тлі збереження фільтраційного завантаження нефрона іонами натрію. При цьому ушкодження проксимального відділу нефрона призводило до збільшення постачання іонів натрію до дистального каналця і зростання в ньому реабсорбції за механізмом каналцево-каналцевого балансу (Гоженко А.І., 2001).

Водночас, встановлено, що проксимальна реабсорбція цього електроліту знижувалася менш суттєво порівняно з дистальною. На наш погляд, це зумовлено тим, що реабсорбція в проксимальному відділі нефрона є менш енергозалежною порівняно з дистальним, оскільки в останньому виявлена більш висока активність ферментів циклу Кребса, зокрема сукцинатдегідрогенази, та більший вміст мітохондрій (Пішак В.П., Білоокий В.В., Роговий Ю.Є., 2005). Крім цього, у клітинах товстої висхідної частини петлі нефрона виявлена максимальна активність  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ -ази, відносна щільність розподілу якої в дистальних кіркових каналцях і мозковому сегменті висхідного коліна петлі нефрона майже в чотири рази вища, ніж у проксимальному відділі нефрона (Роговий Ю.Є., Гоженко А.І., Магальяс В.Н., 2003). Внаслідок цього, очевидно, й відбувалися розлади клубочково-каналцевого і каналцево-каналцевого балансу за рахунок домінуючої дисфункції дистального відділу нефрона. Цим же пояснюється встановлена нова позитивна кореляційна залежність між дистальною реабсорбцією іонів натрію та діурезом, оскільки істотне зниження дистальної реабсорбції іонів натрію внаслідок енергодефіциту призводило до того, що та частина первинної сечі, яка надходила до дистального каналця за умов водного навантаження, практично не реабсорбувалася при гемічній гіпоксії й складала фактично об'єм вторинної сечі з адекватною втратою іонів натрію.

За умов гострої гемічної гіпоксії відмічалася протеїнурія, яка прямо корелювала з концентрацією іонів калію ( $r = 0,808$ ;  $p < 0,02$ ) й, очевидно, була пов'язана з гіпоксичною дисфункцією проксимальних каналців і гальмуванням реабсорбції білка та зі збільшенням впливу альдостерону на рівні головних клітин кіркового відділу збірних каналців щодо стимуляції екскреції іонів калію.

Встановлені за гострої гемічної гіпоксії обернені кореляційні залежності концентрації іонів калію в сечі з діурезом ( $r = - 0,770$ ;  $p < 0,05$ ), дистальною реабсорбцією іонів натрію ( $r = - 0,762$ ;  $p < 0,05$ ) і співвідношення екскреції іонів калію до екскреції креатиніну з проксимальною реабсорбцією іонів натрію ( $r = - 0,746$ ;  $p < 0,05$ ) та пряма кореляційна залежність екскреції іонів калію з екскрецією іонів натрію ( $r = 0,804$ ;  $p < 0,02$ ) можуть бути пов'язані з гіпоксичною дисфункцією прокси-

мальних і дистальних каналців, зі збільшенням впливу альдостерону на рівні головних клітин кіркового відділу збірних каналців щодо стимуляції екскреції іонів калію (Федорук А.С., 1991).

Оцінка пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту в кірковій речовині нирок за даного патологічного процесу продемонструвала зниження рівня малонового діальдегіду (від  $(0,85 \pm 0,06)$  нмоль/мг білка в контролі до  $(0,63 \pm 0,09)$  нмоль/мг білка за гемічної гіпоксії;  $p < 0,05$ ), дієнових кон'югатів (від  $(1,16 \pm 0,07)$  нмоль/мг білка в контролі до  $(0,88 \pm 0,09)$  нмоль/мг білка за гемічної гіпоксії;  $p < 0,05$ ), активності каталази (від  $(14,5 \pm 0,7)$  мкмоль/(хв·мг білка) в контролі до  $(10,7 \pm 1,4)$  мкмоль/(хв·мг білка) за гемічної гіпоксії;  $p < 0,05$ ) та глутатіонпероксидази (від  $(0,54 \pm 0,02)$  мкмоль G-SH/(хв·мг білка) в контролі до  $(0,39 \pm 0,05)$  мкмоль G-SH/(хв·мг білка) за гемічної гіпоксії;  $p < 0,05$ ), що можна розцінювати як наслідок руйнування прооксидантних ферментів продуктами пероксидного окиснення ліпідів і протеазами на фоні антиоксидантного дефіциту.

Аналіз показників пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту в мозковій речовині нирок показав зростання рівня малонового діальдегіду (від  $(0,72 \pm 0,03)$  нмоль/мг білка в контролі до  $(0,95 \pm 0,04)$  нмоль/мг білка за гемічної гіпоксії;  $p < 0,001$ ), дієнових кон'югатів (від  $(1,02 \pm 0,04)$  нмоль/мг білка в контролі до  $(1,27 \pm 0,04)$  нмоль/мг білка за гемічної гіпоксії;  $p < 0,01$ ) за відсутності змін активності каталази та глутатіонпероксидази, що підтверджує патогенетичну роль пероксидного окиснення ліпідів в ушкодженні каналців досліджуваної ділянки нирок.

Результати дослідження стану пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту в сосочку нирок за умов гострої гемічної гіпоксії показали відсутність змін вмісту малонового діальдегіду, дієнових кон'югатів за гальмування активності каталази (від  $(11,9 \pm 0,5)$  мкмоль/(хв·мг білка) в контролі до  $(8,78 \pm 0,81)$  мкмоль/(хв·мг білка) за гемічної гіпоксії;  $p < 0,01$ ) та глутатіонпероксидази (від  $(1,23 \pm 0,09)$  мкмоль G-SH/(хв·мг білка) в контролі до  $(0,88 \pm 0,05)$  мкмоль G-SH/(хв·мг білка) за гемічної гіпоксії;  $p < 0,01$ ), оскільки рівень кисню в даній ділянці нирок є низьким у нормі і ймовірно не зазнає істотного зниження за умов розвитку досліджуваного патологічного процесу.

Проведені експерименти показали також зростання показників пероксидного окиснення ліпідів в гомогенаті печінки з боку малонового діальдегіду, дієнових кон'югатів і виснаження ферментів антиоксидантного захисту.

Встановлено, що показники фібринолітичної активності нирок достовірних змін не зазнавали, вони знаходилися на рівні контрольних величин. Протеолітична активність характеризувалася зростанням лізису азоколагену в кірковій ділянці на 42 % ( $p < 0,05$ ), лізису азоказеїну в мозковій речовині – на 20 % ( $p < 0,05$ ) та лізису азоальбуміну в сосочку – на 54,3 % ( $p < 0,01$ ) в порівнянні з групою інтактних тварин. Ці зміни вказують на роль зазначених ферментів в ушкодженні досліджуваної ділянки.

За гострої гемічної гіпоксії виявлено зростання сумарної фібринолітичної активності на 28,4 % ( $p < 0,01$ ) та неферментативної – на 32,8 % ( $p < 0,01$ ) і лізису азоколагену в печінці – на 26,9 % ( $p < 0,05$ ) в порівнянні з показниками контрольної групи.

Гістологічний стан нирок за умов гострої гемічної гіпоксії середнього ступеня тяжкості характеризувався повнокрів'ям ниркового клубочка (рис. 1), збільшенням просвіту капсули Шумлянського-Боумена (рис. 2), дистрофічними змінами нефроцитів проксимального відділу нефрона (рис. 3).

Рис. 1. Повнокрів'я капілярів ниркового клубочка за гострої гемічної гіпоксії. Забарвлення за Слінченком Н. З.  $\times 56$ .

Рис. 2. Гіперплазія ЮГА та збільшення просвіту капсули Шумлянського-Боумена за гострої гемічної гіпоксії. Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 56$ .

Морфологічні ознаки ушкодження печінки за цих умов полягали в дистрофії гепатоцитів третьої функціональної ділянки з розширенням просвіту центральної вени (рис. 4).

Рис. 3. Гідропічна дистрофія нефроцитів проксимального відділу нефрона внутрішньої ділянки кіркової речовини нирок за гострої гемічної гіпоксії. PAS-реакція.  $\times 56$ .

Рис. 4. Вакуольна дистрофія гепатоцитів третьої функціональної ділянки навколо розширеного просвіту центральної вени за гострої гемічної гіпоксії. Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 56$ .

За умов гострої гемічної гіпоксії в плазмі крові зростає вміст фактора некрозу пухлин-альфа (табл. 1).

Таблиця 1

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

Показник	Контроль (n= 10)	Гемічна гіпоксія (n=10)
Фактор некрозу пухлин-альфа в плазмі крові, пг/мл	2,27 $\pm$ 0,12	3,55 $\pm$ 0,17 $p < 0,001$
Активність сукцинатдегідрогенази в третій функціональній ділянці печінкової часточки, ум.од.	1053,8 $\pm$ 31,3	644,2 $\pm$ 21,5 $p < 0,001$
Активність сукцинатдегідрогенази в проксимальному відділі нефрона, ум.од.	352,3 $\pm$ 37,9	230,8 $\pm$ 19,1 $p < 0,01$

Активність сукцинатдегідрогенази в дистальному відділі нефрона, ум.од.	163,3±17,4	114,2±11,7 p < 0,01
Активність лужної фосфатази в третій функціональній ділянці печінкової часточки, ум.од.	278,9±5,9	227,9±4,8 p < 0,001
Активність лужної фосфатази в проксимальному відділі нефрона, ум.од.	1740,1±33,8	941,8±8,5 p < 0,001

Примітка: p – достовірність різниці порівняно з контролем; n – число спостережень.

Кількісний аналіз активності сукцинатдегідрогенази виявив її зниження в третій функціональній ділянці печінкової часточки, в проксимальному та дистальному відділах нефрона. Активність лужної фосфатази зменшувалася у проксимальному відділі нефрона та в третій функціональній ділянці печінкової часточки.

Підтвердження функціональних та морфологічних змін в досліджуваних органах за визначенням активності ферментів ми отримали за допомогою форест-графіка мета-аналізу порівняльної оцінки (рис. 5). Внаслідок цього було виявлено найбільшу чутливість до дії гострої гемічної гіпоксії активності сукцинатдегідрогенази в третій функціональній ділянці печінкової часточки, що обґрунтовує доцільність використання мета-аналізу для підвищення точності отриманих результатів.

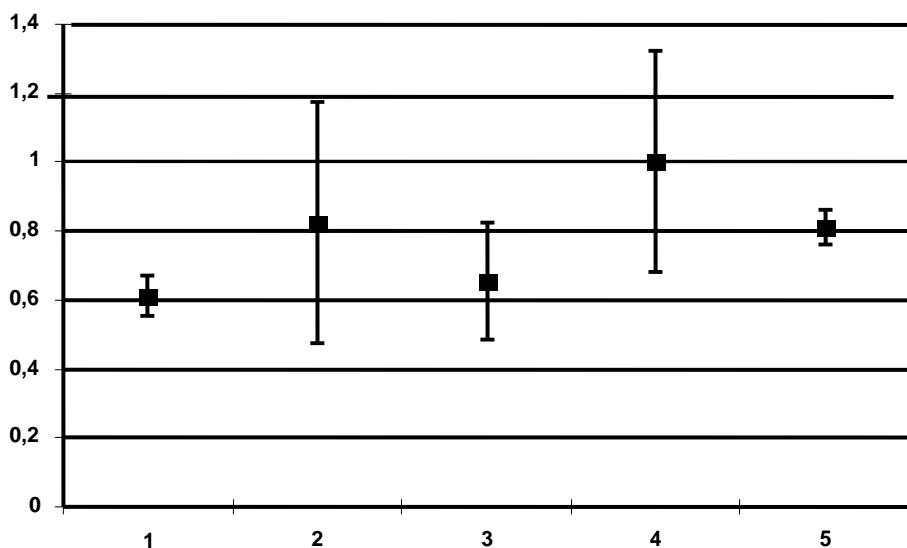


Рис. 5. Форест-графік порівняльної оцінки функціонально-морфологічних змін нирок та печінки за визначенням активності ферментів при гострій гемічній гіпоксії середнього ступеня тяжкості.

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 третій функціональній ділянці печінкової часточки. Контроль для всіх досліджень представлено у вигляді горизонтальної лінії та прийнято за 1.

Застосування препарату GA-40 мало захисну профілактичну дію щодо впливу гострої гемічної гіпоксії в кірковій речовині нирок та печінці. Так, він відновлював активність лужної фосфатази в проксимальному відділі нефрона, сукцинатдегідрогенази – у третій функціональній ділянці печінкової часточки (табл. 2).

Таблиця 2

**Корегувальний вплив препарату GA-40 за умов гострої гемічної гіпоксії ( $\bar{x} \pm Sx$ )**

Показник	Контроль (n=10)	Гемічна гіпоксія (n=10)	Гемічна гіпоксія та GA-40 (n=10)
Активність лужної фосфатази в проксимальному відділі нефрона, ум.од.	1740,1±33,8	941,8±8,5 p < 0,001	1637,0±19,8 p <sub>1</sub> < 0,001
Активність сукцинатдегідрогенази в третій функціональній ділянці печінкової часточки, ум.од.	1053,8±31,3	644,2±21,5 p < 0,001	951,5 ±12,3 p <sub>1</sub> < 0,001

Примітки. Достовірність змін порівнянь: p – з контролем; p<sub>1</sub> – з гемічною гіпоксією; n – число спостережень.

GA-40 за гемічної гіпоксії підвищував активність глутатіонпероксидази, сумарну, ферментативну фібринолітичну активність, лізис азоальбуміну, азоказеїну, азоколагену в кірковій ділянці нирок і знижував вміст дієнових кон'югатів у печінці та вміст фактора некрозу пухлин-альфа в плазмі крові (рис. 6).

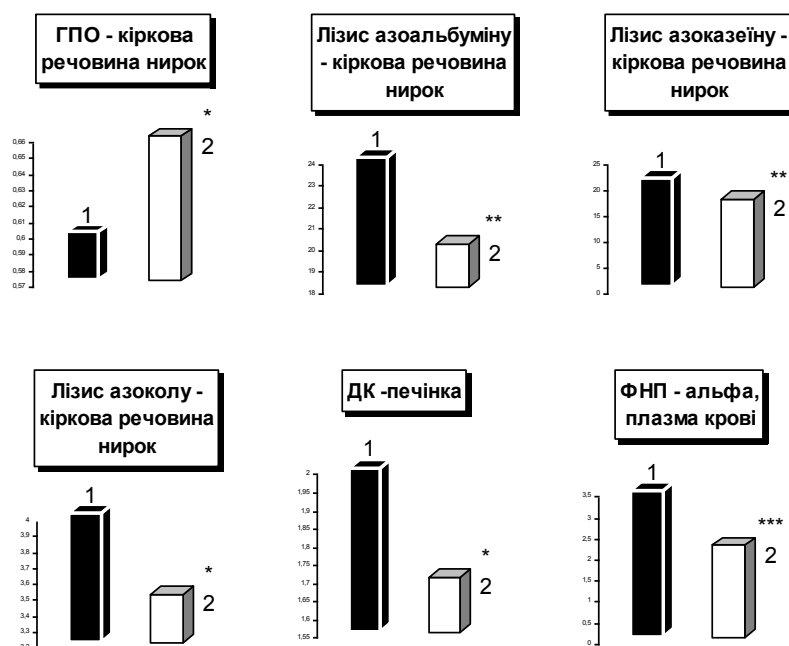


Рис 6. Вплив препарату GA-40 на активність глутатіонпероксидази (ГПО – мкмоль/хв/мг білка), лізіс азоальбуміну ( $E_{440}$ /год/г), азоказеїну ( $E_{440}$ /год/г), азоколагену ( $E_{440}$ /год/г) в кірковій ділянці нирок, вміст дієнових кон'югатів (ДК – нмоль/мг білка) у печінці та вміст фактора некрозу пухлин-альфа в плазмі крові (пг/мл) за умов гострої гемічної гіпоксії. 1 – гостра гемічна гіпоксія, 2 – гостра гемічна гіпоксія та GA-40, ГПО – глутатіонпероксидаза, ДК – дієнові кон'югати, ФНП – фактор некрозу пухлин.

Примітки. Достовірність різниць порівняно з гострою гемічною гіпоксією: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,02$ ; \*\*\* –  $p < 0,01$ .

На тлі застосування іонолу мало місце зменшення ступеня гідропічної дистрофії нефроцитів (рис. 7) та гепатоцитів (рис. 8) через 2 год розвитку гострої гемічної гіпоксії середнього ступеня тяжкості.

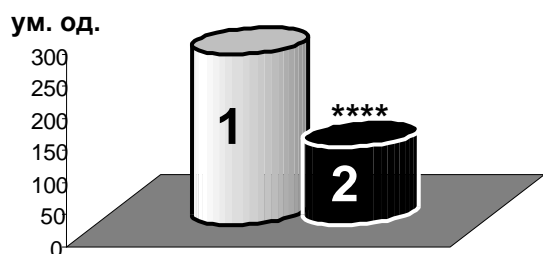


Рис. 7. Зменшення ступеня гідропічної дистрофії нефроцитів за розвитку гострої гемічної гіпоксії на фоні застосування іонолу. 1 – гостра гемічна гіпоксія, 2 – гостра гемічна гіпоксія на фоні іонолу. Достовірність різниць відзначено: \*\*\*\* –  $p < 0,001$ .

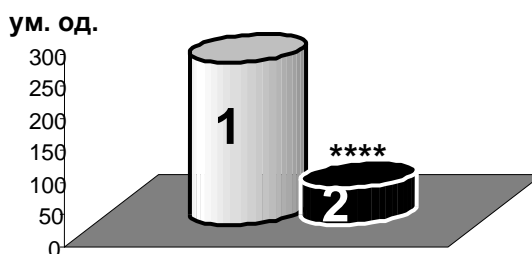


Рис. 8. Зменшення ступеня гідропічної дистрофії гепатоцитів за розвитку гострої гемічної гіпоксії на фоні застосування іонолу. 1 – гостра гемічна гіпоксія, 2 – гостра гемічна гіпоксія на фоні іонолу. Достовірність різниць відзначено: \*\*\*\* –  $p < 0,001$ .

## 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



каналців 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 ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. 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. (Здобувач самостійно здійснила експериментальні дослідження, пошук та аналіз літературних даних, написання статті).

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. 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. (Здобувач самостійно здійснила дослідження, провела статистичну обробку отриманих результатів, підготувала матеріали до видання).

4. 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.
5. Попович Г. Б. Структурні особливості гепаторенального синдрому за гострої гемічної гіпоксії / Г. Б. Попович // Буковинський медичний вісник. – 2007. – Т. 11, № 1. – С. 113–115.
6. 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.
7. 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. (Здобувач самостійно здійснила експериментальні дослідження, провела огляд літератури, проаналізувала отримані матеріали).
8. 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 (Здобувач обґрунтувала причинно-наслідковий зв'язок між сукупністю ознак і технічним результатом, що характеризують винахід).
9. 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.
10. 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. (Автор самостійно провела дослідження, здійснила статистичну обробку даних).
11. 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.
12. Патофизиологический 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. Роговий, Л. Г. Архипова, И. Л. Муравьева, Г. Б. Попович // Теоретические и клинические аспекты

применения биорезонансной и мультирезонансной терапии : XIII Международная конференция, 2007 г. : тез. докл. – Москва, 2007. – Ч. I. – С. 288–293. (Здобувач здійснила забір досліджуваного матеріалу, підбір літератури, статистичну обробку отриманих результатів, сформулювала висновки, підготувала матеріал до друку).

13. 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.

14. 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.

## АНОТАЦІЯ

**Попович Г.Б. Функціонально-морфологічні зміни нирок та печінки за умов гострої гемічної гіпоксії. – Рукопис.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.04. – патологічна фізіологія. Державний вищий навчальний заклад «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського» МОЗ України, Тернопіль, 2009.

Дисертація присвячена вивченню особливостей розвитку функціонально-морфологічних змін нирок та печінки при гострій гемічній гіпоксії середнього ступеня тяжкості та експериментальному обґрунтуванню препарату GA-40 та антиоксиданту іонолу для корекції виявлених змін.

За умов гострої гемічної гіпоксії функція нирок характеризується зниженням діурезу, зростанням екскреції білка з сечею, гальмуванням абсолютної, проксимальної та дистальної реабсорбції іонів натрію, зростанням концентрації іонів калію в сечі. У тканині нирок і печінки посилюються процеси вільнорадикального окиснення, виснажується антиоксидантний захист. Встановлено зростання лізису азоколагену в кірковій ділянці нирок, лізису азоказеїну в мозковій речовині та лізису азоальбуміну в сосочку, а також сумарної та неферментативної фібринолітичної активності і лізису азоколагену в печінці. Гістологічно у тканині нирок і печінки відмічалось збільшення просвіту капсули Шумлянського-Боумена, дистрофія каналців нефрона, дистрофія гепатоцитів. За гострої гемічної гіпоксії має місце зростання вмісту фактора некрозу пухлин-альфа в плазмі крові.

Встановлено, що препарат GA-40 у дозі 2 мкг/кг маси тіла за гемічної гіпоксії середнього ступеня тяжкості проявляє захисний вплив на збалансованість регуляторних процесів у кірковій

речовині нирок та печінці за рахунок відновлення активності лужної фосфатази в кірковій речовині нирок та сукцинатдегідрогенази – в третій функціональній ділянці печінкової часточки, антиоксидантної дії, гальмування активності протеолізу, зниження вмісту фактора некрозу пухлин-альфа в плазмі крові. Показано, що антиоксидант іонол в дозі 120 мг/кг маси тіла зменшує ступінь гідропічної дистрофії нефроцитів і гепатоцитів за умов розвитку гемічної гіпоксії.

*Ключові слова:* гемічна гіпоксія, печінка, нирка, фактор некрозу пухлин-альфа, сукцинатдегідрогеназа, препарат GA-40, іонол.

## АННОТАЦІЯ

**Попович А.Б. Функціонально-морфологічні зміни нирок і печінки при умовях гострої гемічної гіпоксії – Рукопись.**

Дисертація на соискание ученої ступені кандидата медичинських наук по спеціальності 14.03.04 – патологічна фізіологія. – Государственное высшее учебное заведение "Тернопольський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського" МЗ України, Тернополь, 2010.

Дисертаційна робота присвячена вивченню функціональних і біохімічних показателів стану коркового, мозгового речовини, сосочка нирок і печінки, клубочкового-каналцевого і каналцево-каналцевого балансу, прооксидантно-антиоксидантної системи, фібринолітичної, протеолітичної активності, морфологічних і гистоензимохімічних змін нирок і печінки, патогенетичної корекції виявлених змін при гострій гемічній гіпоксії.

Дослідження проведено на 292 білих мишах-самцях. Вперше досліджені зміни функціонального і структурного стану нирок і печінки після введення 1 % розчину нітриту натрію.

Досліджена роль функції нирок при гемічній гіпоксії, яка проявлялась зниженням діурезу, підвищенням концентрації білка і іонів калію в сечі, екскреції білка. Оцінка показателів транспорту іонів натрію супроводжувалась затриманням відносної, проксимальної і дистальної реабсорбції іонів калію в сечі.

Представляє інтерес те, що у інтактних тварин дистальна реабсорбція іонів натрію має позитивну кореляційну зв'язок з клубочковою фільтрацією, абсолютною і проксимальною реабсорбцією іонів натрію. При розвитку гострої гемічної гіпоксії втрачались позитивні кореляційні зв'язки між вказаними показателями. В той же час, виявлена нехарактерна для інтактних тварин кореляційна зв'язок між дистальною реабсорбцією іонів натрію і діурезом.

Оценка показателей состояния перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты почек показала: в корковом веществе снижение уровня малонового диальдегида, диеновых конъюгатов, активности каталазы и глутатионпероксидазы; в мозговом веществе – повышение уровня малонового диальдегида, диеновых конъюгатов при отсутствии изменений активности каталазы, глутатионпероксидазы; в сосочке – отсутствии изменений содержания малонового диальдегида, диеновых конъюгатов при снижении активности каталазы, глутатионпероксидазы. Эти изменения свидетельствуют о вероятном повреждении антиоксидантных ферментов продуктами перекисного окисления липидов и об их патогенетической роли в повреждении почек на фоне антиоксидантного дефицита.

Оценка состояния фибринолиза и протеолиза в ткани почек показала, что преобладающая роль в повреждении канальцев нефрона коркового вещества принадлежит лизису азоколлагена, мозгового – лизису азоказеина, сосочка почек – лизису азоальбумина.

Биохимическое исследование установило повышение суммарной, ферментативной и фибринолитической активности, а также лизиса азоколлагена в печени.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что при экспериментальной острой гемической гипоксии нарушается функциональное состояние антиоксидантной и прооксидантной систем почек и печени.

Впервые доказано корригирующее влияние препарата GA-40 на повреждение почек и печени за счет снижения концентрации фактора некроза опухолей-альфа, восстановления активности сукцинатдегидрогеназы и щелочной фосфатазы, торможения активности протеолиза. Антиоксидант ионол уменьшает степень гидропической дистрофии нефроцитов и гепатоцитов.

Результаты проведенных исследований раскрывают ранее неизвестные механизмы морфофункциональных изменений в почках и печени на фоне образования метгемоглобина.

*Ключевые слова:* гемическая гипоксия, печень, почки, фактор некроза опухолей-альфа, сукцинатдегидрогеназа, препарат GA-40, ионол.

## ANNOTATION

**Popovych H.B. Functional-morphological changes of the kidneys and the liver under conditions of acute hemic hypoxia.– Manuscript.**

The thesis to obtain a scientific degree of the Candidate of Medical Sciences, speciality 14.03.04.– Pathological Physiology. The higher state educational establishment “I.Ya Gorbachevskiy Ternopil State Medical University” MHS of Ukraine, Ternopil, 2009.

The thesis deals with the investigation of the peculiarities of the functional-morphological changes of the kidney and liver under condition of acute hemic hypoxia of a moderate degree, and its experimental substantiation of the medication GA-40 and antioxidant of ionol for the correction of revealed changes.

Under condition of acute hemic hypoxia the renal function is characterized by diuresis decrease, increase of the protein excretion in with urine, inhibition of the absolute, proximal and distal potassium ions reabsorbtion, increase of the sodium ions concentration in the urine. The processes of free-radical oxidation are intensified in the kidney and liver tissues. The increase of azocollagen lysis in the cortical renal region, Azocasein lysis in the renal medulla, azoalbumin lysis in the pallila have been found, as well as total and non-enzymatic fibrinolytic activity and azocollagen lysis in the liver. The increase of the lumen of Shumliansky-Bowman' capsule, nephron canals' dystrophy, dystrophy of the hepatocytes. Under conditions of acute hemic hypoxia the increase of the tumor-alpha necrosis factor (TNF) in the blood plasma can be observed

The medication GA-40 in the dose of 2mkg/kg of the body weight under condition of a moderate degree of hemic hypoxia has been found to expresses a protective influence on the balance of regulatory processes in the renal cortical substance and liver at the expense of the restoration of alkaline phosphatase activity in the renal cortical substance and succinate dehydrogenase – in the third functional region of the liver lobe, antioxidative action, proteolysis activity inhibition, decrease of the tumor necrosis factor (TNF) in the blood plasma. Antioxidant ionol in the dose of 120 mg/kg of the body weight has been indicated to reduce the degree of hydropic dystrophy of the nephrocytes and hepatocytes under condition of acute hemic hypoxia.

**Key words:** hemic hypoxia, liver, kidney, necrosis factor of the tumor necrosis factor, medication GA-40, ionol, succinate dehydrogenase.