

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

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

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

ПИСКЛИВЕЦЬ ТЕТЯНА ІГОРІВНА

УДК 616.83-008-092:616.748-005.1/-005.4-08

**РОЛЬ КРОВОВТРАТИ В ПАТОГЕНЕЗІ МЕТАБОЛІЧНИХ ТА
ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПОРУШЕНЬ ПЕЧІНКИ І НИРОК
ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ**

222 «Медицина»

22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії.

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело _____ Т. І. Пискливець

Науковий керівник: **Шульгай Аркадій Гаврилович**, доктор медичних наук, професор

Тернопіль – 2023

АНОТАЦІЯ

Пискливець Т. І. Роль крововтрати в патогенезі метаболічних та функціональних порушень печінки і нирок та їх корекція. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (22 «Охорона здоров'я»). – Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, 2023.

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, 2023.

У дисертаційній роботі проведено теоретичне узагальнення і новий підхід до вирішення актуального наукового завдання, яке полягає у з'ясуванні ролі гострої крововтрати в обсязі 1 і 2 % від маси тіла у проявах метаболічних та функціональних порушень печінки та нирок за умов поєднаної скелетної травми в гострій період та період ранніх проявів травматичної хвороби та доведенні ефективності 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату в корекції виявлених порушень.

В експериментах використано 114 білих статевозрілих щурів-самців лінії Вістар із масою тіла 180-200 г. Усі експерименти із нанесення травм виконували в умовах тіопенталонатрієвого наркозу (40 мг·кг⁻¹). Піддослідних тварин поділили на п'ять груп: контрольну та чотири дослідних. Контрольну групу склали інтактні щури; в дослідній групі 1 щурам наносили скелетну травму; у дослідній групі 2 – моделювали скелетну травму, ускладнену гострою крововтратою в об'ємі 1 % від маси тіла; в дослідній групі 3 – моделювали скелетну травму, ускладнену гострою крововтратою в об'ємі 2 % від маси тіла; в дослідній групі 4 – моделювали скелетну травму, ускладнену гострою крововтратою в об'ємі 2 % від маси, і з метою корекції щоденно внутрішньоочеревинно вводили 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат у дозі 100 мг/кг, починаючи з 1 доби після нанесення травми.

З експериментів щурів 1, 2 та 3 дослідних груп виводили через 1, 3 і 7 діб посттравматичного періоду, щурів 4 дослідної групи – через 7 діб в умовах тіопенталонатрієвого наркозу методом тотального кровопускання з серця. Попередньо в усіх щурів визначали функціональний стан нирок методом водного навантаження. Сечу збирали протягом 2 год і визначали діурез. Далі під тіопенталонатрієвим наркозом ($60 \text{ мг}\cdot\text{кг}^{-1}$), щурам катетеризували загальну жовчну протоку, забирали жовч протягом 60 хв й розраховували швидкість жовчовиділення. Для досліджень брали кров, сечу та жовч, а також нирку і печінку. Готували 10 % гомогенат печінки, кіркового і мозкового шарів нирки.

В сироватці крові визначали аланін- і аспартатамінотрансферазну активність, вміст молекул середньої маси фракції 238, 254, 260 та 280 нм, концентрацію креатиніну; у сечі – вміст креатиніну; у жовчі – вміст сумарних жовчних кислот, холестеролу, загального білірубіну та його фракцій. За цими даними розраховували швидкість клубочкової фільтрації, холато-холестероловий коефіцієнт та ступінь кон'югації білірубіну. У гомогенаті печінки та кірковому і мозковому шарах нирок визначали концентрацію реагентів до тіобарбітурової кислоти, супероксидисмутазу та каталазну активність, розраховували антиоксидантно-прооксидантний індекс.

Дослідження показали, що внаслідок моделювання лише скелетної травми в печінці, кірковому і мозковому шарах нирки відмічали статистично значуще зростання порівняно з контролем вмісту реагентів до тіобарбітурової кислоти, у сироватці крові – аланінамінотрансферазної та каталазної активності, концентрації досліджуваних фракцій молекул середньої маси. В жовчі зменшувався вміст сумарних жовчних кислот, швидкість жовчовиділення та екскреції досліджуваних компонентів жовчі. Відмічали сповільнення діурезу та швидкості клубочкової фільтрації. Порушення наведених показників були найбільшими через 3 доби експерименту і в подальшому змінювалися в бік контрольної групи. Супероксидисмутазна та каталазна активність печінки, кіркового та

мозкового шарів нирки спершу компенсаторно зростала (через 1-3 доби), а далі знижувалася і досягала рівня контрольної групи.

Ускладнення поєднаної скелетної травми гострою крововтратою в обсязі 1 % від маси тіла порівняно з дослідною групою зі самою скелетною травмою супроводжувалося більшим порушеннями досліджуваних показників. В печінці через 1 і 7 діб експерименту зростав вміст реагентів до тіобарбітурової кислоти, в кірковому шарі нирки – через 7 діб, у мозковому шарі ширки у всі терміни експерименту. В усі терміни експерименту суттєво зменшувалася супероксиддисмутазна та каталазна активність. Посилювалися процеси цитолізу та ендогенної інтоксикації. Відмачали суттєве зменшення вмісту в жовчі сумарних жовчних кислот та кон'югованого білірубну, величини холато-холестеролового коефіцієнта та ступеня кон'югації білірубину. Поступово з 1 до 7 діб експерименту знижувався діурез та швидкість клубочкової фільтрації. В усі терміни експерименту показники були статистично вірогідно меншими порівняно дослідною групою зі самою скелетною травмою.

Найбільші порушення процесів ліпідної пероксидації виникали після моделювання скелетної травми з гострою крововтратою в обсязі 2 % від маси тіла. Порівняно з дослідною групою зі скелетною травмою та 1 % гострою крововтратою в печінці та кірковому шарі нирки відмічали більший вміст реагентів до тіобарбітурової кислоти у всі терміни експерименту, у мозковому шарі – через 1 добу. Ще більше знижувалися в печінці, кірковому і мозковому шарах нирки супероксиддисмутазна та каталазна активність, зростали аланін- і аспартатамінотрансферазна активність та вміст в сироватці крові досліджуваних фракцій молекул середньої маси. За цих умов суттєво меншим ставав рівень сумарних жовчних кислот у жовчі, через 3 і 7 діб експерименту – вміст холестеролу, через 3 доби експерименту – вміст кон'югованого білірубну, через 1 добу експерименту – ступінь кон'югації білірубину. Так само зі збільшенням обсягу крововтрати істотно зменшувалася швидкість жовчовиділення та екскреції досліджуваних

компонентів жовчі, а також діурез та швидкість клубочкової фільтрації.

Застосування з метою корекції протягом 6 діб 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату в дозі $100 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ у щурів зі скелетною травмою та гострою крововтратою в об'ємі 2 % від маси тіла порівняно зі щурами без корекції супроводжувалося зниженням активності процесів ліпідної пероксидації, вищим рівнем показників ензимної ланки антиоксидантного захисту в печінці, кірковому та мозковому шарах нирки. За цих умов зменшувалися прояви цитолізу та ендотоксикозу, порушення показників жовчоутворювальної та жовчовидільної функцій печінки, діурезу та фільтраційної здатності нирок.

Наукова новизна отриманих результатів. У дисертації вперше наведено порівняльний вплив гострої крововтрати в обсязі 1 і 2 % від маси тіла на перебіг поєднаної скелетної травми в гострій період та період початкових проявів травматичної хвороби. Вперше наведено динаміку порушень показників ліпідної пероксидації та ензимної ланки антиоксидантного захисту в печінці, кірковому та мозковому шарах нирки, маркерів цитолізу та ендогенної інтоксикації, а також функціонального стану печінки та нирок через 1, 3, та 7 діб після нанесення поєднаної скелетної травми та її ускладнення гострою крововтратою в обсязі 1 і 2 % від маси тіла щура. Вперше доведено ефективність 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату в корекції метаболічних і функціональних порушень з боку печінки та нирок в динаміці модельованої патології.

Вперше встановлено, що ускладнення скелетної травми гострою крововтратою в обсязі 1 % від маси тіла сприяє посиленню активності процесів ліпідної пероксидації в печінці, кірковому і мозковому шарах нирки, що виявляють статистично вірогідним зростанням вмісту реагентів до тіобарбітурової кислоти з 1 до 7 діб експерименту. Найбільші порушення процесів ліпідної пероксидації виникають після моделювання скелетної травми та гострої крововтрати в обсязі 2 % від маси тіла.

Вперше показано, що додаткове моделювання гострої крововтрати в

обсязі 1 % від маси тіла на тлі скелетної травми в печінці, кірковому і мозковому шарах нирки супроводжується порушенням показників ензимної ланки антиоксидантного захисту, що у всі терміни експерименту в печінці, кірковому і мозковому шарах нирки виявляють суттєвим зменшенням супероксиддисмутазної та каталазної активності. Ускладнення скелетної травми гострою крововтратою в обсязі 2 % від маси тіла викликає ще більше зниження досліджуваних показників, які у всі терміни експерименту статистично вірогідно менші порівняно з дослідною групою з 1 % крововтратою.

Вперше доведено, що ускладнення скелетної травми гострою крововтратою в об'ємі 1 % від маси тіла порівняно з дослідною групою зі самою скелетною травмою викликає посилення процесів цитолізу та ендогенної інтоксикації. Моделювання скелетної травми та гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси тіла викликає поступове зростання в сироватці крові амінотрансферазної активності та вмісту фракцій молекул середньої маси (238, 254, 260 та 280 нм) з 1 до 7 діб посттравматичного періоду, величини яких у всі терміни посттравматичного періоду статистично вірогідно більші, порівняно зі щурами з 1 % крововтратою.

Вперше доведено, що моделювання скелетної травми та гострої крововтрати в обсязі 1 % від маси тіла порівняно з дослідною групою зі самою скелетною травмою зумовлює суттєві порушення показників жовчоутворювальної та жовчовидільної функцій печінки, які наростають з 1 до 7 діб і стають більшими після ускладнення скелетної травми гострою крововтратою в обсязі 2 % від маси тіла.

За умов скелетної травми та гострої крововтрати в обсязі 1 % від маси тіла вперше показано поступове зниженням діурезу та швидкості клубочкової фільтрації з 1 до 7 діб експерименту, які в усі терміни експерименту статистично вірогідно менші порівняно дослідною групою зі самою скелетною травмою. Ускладнення скелетної травми гострою крововтратою в обсязі 2 % від маси тіла викликає більше порушення

досліджуваних показників, які стають статистично вірогідно меншими порівняно з дослідною групою з 1 % крововтратою з максимумом порушень через 7 діб.

Застосування з корегувальною метою протягом 6 діб 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату в дозі $100 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ у щурів зі скелетною травмою та гострою крововтратою в об'ємі 2 % від маси тіла порівняно зі щурами без корекції зменшує порушення досліджуваних показників процесів ліпідної пероксидації, ензимної ланки антиоксидантного захисту, цитолізу та ендотоксикозу, забезпечує протекцію жовчоутворювальної та жовчовидільної функцій печінки, діурезу та фільтраційної здатності нирок. І це робить 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридин сукцинат перспективним засобом комплексної терапії системних порушень поєднаної скелетної травми та гострої крововтрати.

Практичне значення одержаних результатів. Отримані експериментальні дані дозволяють розширити існуючі уявлення про вплив гострої крововтрати різного ступеня на перебіг поєднаної скелетної травми в гострий період та період ранніх проявів травматичної хвороби, що є теоретичним підґрунтям для покращення методів діагностики, моніторингу та комплексної інтенсивної терапії з урахуванням об'єму крововтрати.

Доведена за цих умов ефективність 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату є теоретичною основою для включення засобів з антиоксидантними та антигіпоксантиними властивостями для корекції метаболічних та функціональних порушень печінки і нирок в комплексній інтенсивній терапії тяжкої скелетної травми з гострою крововтратою, що варто враховувати в клініці.

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

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

Ключові слова: скелетна травма, крововтрата, оксидативний стрес, антиоксидантна система, цитоліз, ендотоксикоз, печінка, нирки, жовчовиділення, жовчоутворення, діурез, швидкість клубочкової фільтрації, 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат.

ABSTRACT

Pysklyvets T. I. The role of blood loss in the pathogenesis of metabolic and functional disorders of the liver and kidneys and their correction. – Qualifying scientific work on manuscript rights.

Dissertation for the Doctor of Philosophy degree in specialty 222 «Medicine» (22 «Health Care»). – Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, 2023.

Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, 2023.

The dissertation provides a theoretical generalization and a new solution to an actual scientific task, which consists in clarifying the role of acute blood loss in the amount of 1 and 2 % of body weight in the manifestations of metabolic and functional disorders of the liver and kidneys under the conditions of combined skeletal trauma in the acute period and the period of early manifestations of a traumatic disease and proving the effectiveness of 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate in the correction of detected disorders.

Experimental studies were conducted on 114 white, sexually mature male Wistar rats with a body weight of 180-200 g. All injury experiments were performed under thiopental sodium anesthesia (40 mg·kg⁻¹). The experimental animals were divided into five groups: a control group and four experimental

groups. The control group consisted of intact rats; in the first experimental group, rats were subjected to skeletal trauma; in the second research group, a skeletal injury complicated by acute blood loss in the volume of 1 % of body weight was simulated; in the third experimental group – a skeletal injury complicated by acute blood loss in the volume of 2 % of body weight was simulated; in the fourth experimental group, a skeletal injury complicated by acute blood loss in the volume of 2 % of the mass was simulated, and for the purpose of correction, 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate was administered intraperitoneally daily at a dose of $100 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, starting from the first days after the injury.

From the experiments, rats of the first, second, and third experimental groups were removed after 1, 3, and 7 days of the post-traumatic period, rats of the fourth experimental group – after 7 days under thiopental sodium anesthesia by the method of total heart bleeding. Previously, the functional state of the kidneys was determined in all rats by the method of water stress. Urine was collected for 2 hours and diuresis was determined. Next, the rats were anesthetized with sodium thiopental ($60 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$), the common bile duct was catheterized, bile was collected for 60 min, and the rate of bile secretion was calculated. Blood, urine and bile, kidney and liver were taken for research. A 10 % homogenate of the liver, cortical and medullary layers of the kidney was prepared.

Alanine and aspartate aminotransferase activity, the content of molecules of the average mass fraction of 238, 254, 260 and 280 nm, creatinine concentration were determined in blood serum; in urine – creatinine content; in bile – the content of total bile acids, cholesterol, total bilirubin and its fractions. Glomerular filtration rate, cholate-cholesterol ratio and degree of bilirubin conjugation were calculated from these data. The concentration of reagents to thiobarbituric acid, superoxide dismutase and catalase activity were determined in the liver homogenate and cortical and medulla layers of the kidneys, and the antioxidant-prooxidant index was calculated.

Studies have shown that as a result of modeling only a skeletal injury compared to the control, in the liver, cortical and brain layers of the kidneys, a

statistically significant increase was noted compared to the control in the content of reagents to thiobarbituric acid, in the blood serum – alanine aminotransferase and catalase activity, and the concentration of the studied fractions of medium-weight molecules. The content of total bile acids, the rate of bile secretion and the excretion of the studied bile components decreased in the bile. Slowing down of diuresis and glomerular filtration rate was noted. Violations of the above indicators were greatest after 3 days of the experiment and subsequently changed towards the control group. Superoxide dismutase and catalase activity of the liver, cortical and medullary layers of the kidney initially increased in a compensatory manner (after 1-3 days), and then decreased and reached the level of the control group.

Complication of combined skeletal trauma with acute blood loss in the amount of 1 % of body weight compared to the experimental group with only skeletal trauma was accompanied by greater violations of the studied parameters. In the liver, after 1 and 7 days of the experiment, the content of reagents to thiobarbituric acid increased, in the cortical layer of the kidney – after 7 days, in the medulla – during all periods of the experiment. During all periods of the experiment, superoxide dismutase and catalase activity significantly decreased. The processes of cytolysis and endogenous intoxication increased. A significant decrease in the content of total bile acids and conjugated bilirubin in bile, the value of the cholate-cholesterol ratio and the degree of conjugation of bilirubin was noted. Diuresis and glomerular filtration rate decreased gradually from 1 to 7 days of the experiment. In all terms of the experiment, the indicators were statistically significantly lower compared to the experimental group with one skeletal injury.

The greatest disturbances in the processes of lipid peroxidation occurred after modeling skeletal trauma and acute blood loss in the amount of 2 % of body weight. Compared with the experimental group with a skeletal injury and 1 % acute blood loss, a higher content of thiobarbituric acid reagents was noted in the liver and cortical layer of the kidneys throughout the experiment, in the cerebral layer – after 1 day. Superoxide dismutase and catalase activity decreased even more in the liver, cortical and medullary layers of the kidney, alanine and aspartate

aminotransferase activity and the content of the studied fractions of medium-weight molecules in the blood serum increased. Under these conditions, the content of total bile acids in the bile became significantly lower, after 3 and 7 days of the experiment – cholesterol content, after 3 days of the experiment – the content of conjugated bilirubin, after 1 day of the experiment – the degree of conjugation of bilirubin. Similarly, with an increase in the volume of blood loss, the rate of bile secretion and excretion of the studied bile components, as well as diuresis and the rate of glomerular filtration, significantly decreased.

The use of 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate at a dose of 100 mg·kg⁻¹ for six days for the purpose of correction in rats with skeletal trauma and acute blood loss in the volume of 2 % of body weight compared to rats without correction was accompanied by a decrease in the activity of lipid peroxidation processes, a higher level of indicators of the enzyme link of antioxidant protection in the liver, cortical and medullary layers of the kidney. Under these conditions, manifestations of cytolysis and endotoxicosis, violations of indicators of bile-forming and bile-excreting functions of the liver, diuresis and filtration capacity of the kidneys decreased.

Scientific novelty of the obtained results. In the dissertation, for the first time, the comparative effect of acute blood loss in the amount of 1 and 2 % of body weight on the course of combined skeletal trauma in the acute period and the period of early manifestations of the traumatic disease is given. For the first time, the dynamics of disturbances in indicators of lipid peroxidation and the enzyme link of antioxidant protection in the liver, cortical and medullary layers of the kidney, markers of cytolysis and endogenous intoxication are given. Also, for the first time, the dynamics of the functional state of the liver and kidneys on the first, third, and seventh days after the combined skeletal injury and its complication by acute blood loss in the amount of 1 and 2 % of the rat's body weight are given. For the first time, the effectiveness of 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate in the correction of metabolic and functional disorders on the part of the liver and kidneys in the dynamics of simulated pathology was proven.

For the first time, it was established that the complication of skeletal trauma with acute blood loss in the amount of 1 % of body weight contributes to the strengthening of the activity of lipid peroxidation processes in the liver, cortical and medullary layers of the kidney, which is revealed by a statistically probable increase in the content of reagents to thiobarbituric acid from the first to the seventh day of the experiment. The largest disturbances of lipid peroxidation processes occur after simulation of skeletal trauma and acute blood loss in the amount of 2 % of body weight.

For the first time, it was shown that additional simulation of acute blood loss in the amount of 1 % of body weight against the background of skeletal trauma in the liver, cortical and medullary layers of the kidney is accompanied by a violation of the indicators of the enzyme link of antioxidant protection, which in all terms of the experiment in the liver, cortical and medullary layers of the kidneys is found to be significant by decreasing superoxide dismutase and catalase activity. Complication of skeletal trauma with acute blood loss in the amount of 2 % of body weight causes an even greater decrease in the studied parameters, which are statistically significantly lower in all terms of the experiment compared to the experimental group with 1 % blood loss.

For the first time, it was proved that the complication of skeletal trauma with acute blood loss in the volume of 1 % of body weight compared to the experimental group with the skeletal trauma itself causes an increase in the processes of cytolysis and endogenous intoxication. Simulation of skeletal trauma and acute blood loss in a volume of 2 % of body weight causes a gradual increase in serum aminotransferase activity and the content of fractions of medium mass molecules (238, 254, 260 and 280 nm) from the first to the seventh day of the post-traumatic period. The values of these indicators at all times of the post-traumatic period are statistically significantly higher, compared to rats with 1 % blood loss.

It was proven for the first time that simulation of skeletal injury and acute blood loss in the amount of 1 % of body weight compared to the experimental group with only skeletal injury causes significant violations of the bile-forming

and bile-excreting functions of the liver. These indicators increase from the first to the seventh day and become larger after the complication of a skeletal injury with acute blood loss in the amount of 2 % of body weight.

Under the conditions of skeletal injury and acute blood loss in the amount of 1 % of body weight, a gradual decrease in diuresis and glomerular filtration rate from the first to the seventh day of the experiment was first described, which were statistically significantly lower in all experimental periods compared to the experimental group with only skeletal injury. Complication of skeletal trauma with acute blood loss in the amount of 2 % of body weight causes more violations of the studied indicators, which become statistically significantly smaller compared to the experimental group with 1 % blood loss with a maximum of violations after seven days.

Corrective use of 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate at a dose of 100 mg kg⁻¹ for 6 days in rats with skeletal trauma and acute blood loss in a volume of 2 % of body weight compared to rats without correction reduces violation of the investigated indicators of the processes of lipid peroxidation, enzymatic link of antioxidant protection, cytolysis and endotoxiosis, provides protection of the bile-forming and bile-excreting functions of the liver, diuresis and filtering capacity of the kidneys; which makes 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate a promising means of complex therapy of systemic disorders combined skeletal trauma and acute blood loss.

Practical significance of the obtained results. The obtained experimental data allow us to expand the existing ideas about the influence of acute blood loss of various degrees on the course of combined skeletal trauma in the acute period and the period of early manifestations of the traumatic disease, which is a theoretical basis for improving the methods of diagnosis, monitoring and complex intensive therapy, taking into account the volume of blood loss.

The proven effectiveness of 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate under these conditions is a theoretical basis for the inclusion of agents with antioxidant and antihypoxant properties for the correction of metabolic and

functional disorders of the liver and kidneys in the complex intensive therapy of severe skeletal trauma with acute blood loss, which is worth to consider in the clinic.

The materials of the dissertation were incorporated into the scientific work and educational process in the central research laboratory, at the departments of pathological physiology and pharmacology with clinical pharmacology of the I. Horbachevsky Ternopil National Medical University Ministry of Health of Ukraine, at the Departments of Pathological Physiology of Ivano-Frankivsk National Medical University and of Bukovinian State Medical University, at the State institution «Ukrainian Scientific and Practical Center of Emergency Medical Care and disaster medicine of the Ministry of Health of Ukraine».

Key words: skeletal trauma, blood loss, oxidative stress, antioxidant system, cytolysis, endotoxycosis, liver, kidneys, bile secretion, cholestasis, diuresis, glomerular filtration rate, 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковано основні результати дисертації:

1. Пискливець Т. І., Шульгай А. Г. Функціональні та метаболічні порушення печінки за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою різного ступеня, та їх корекція. *Вісник морської медицини*. 2023. № 3 (100). С. 181–190. DOI: 10.5281/zenodo.10053121
2. Пискливець Т. І., Шульгай А. Г. Функціональні й метаболічні порушення нирок за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою різного ступеня тяжкості, та ефективність 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату в корекції виявлених порушень. *Медична та клінічна хімія*. 2023. Т. 25. № 3 (97). С. 43–54. DOI 10.11603/mcch.2410-681X.2023.i3.14130
3. Пискливець Т. І., Шульгай А. Г. Динаміка показників цитолізу та ендогенної інтоксикації за умов скелетної травми, ускладненої гострою

крововтратою різного ступеня, та їх корекція. *Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука*. 2023. № 3 (103) . С. 51–63. DOI 10.11603/2414-4533.2023.3.14151

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

4. Пискливець Т. І. Вплив крововтрати різного ступеня на динаміку показників ензимної ланки антиоксидантного захисту в печінці, кірковому та мозковому шарах нирок за умов поєднаної скелетної травми в ранній період травматичної хвороби. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини: матеріали LXIV підсумкової наук.-практ. конф.*, 11 черв. 2021 р. Тернопіль : ТНМУ, 2021. С. 170–171.

5. Пискливець Т. І. Вплив крововтрати різного ступеня на динаміку показників пероксидного окиснення в печінці, кірковому та мозковому шарах нирок за умов поєднаної скелетної травми. *Матеріали XXV міжнар. мед. конгр. студентів і молодих вчених*, 12-14 квітня 2021 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2021. С. 286.

6. Пискливець Т. І. Вплив крововтрати різного ступеня на динаміку показників ендогенної інтоксикації за умов поєднаної скелетної травми. *Матеріали XXVI міжнар. мед. конгр. студентів і молодих вчених*, 13-15 квітня 2022 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2022. С. 160–161.

7. Пискливець Т. І. Вплив крововтрати різного ступеня на прояви синдрому цитолізу за умов поєднаної скелетної травми. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини : матеріали LXV підсумкової наук.-практ. конф.*, 9 черв. 2022 р. Тернопіль : ТНМУ, 2022. С. 99.

8. Пискливець Т. І. Вплив скелетної травми, ускладненої крововтратою різного ступеня, на функціональний стан нирок в експерименті. *Особливості науково-педагогічного процесу в період пандемії COVID-19 : матеріали пленуму Українського наукового товариства патофізіологів*, 15–17 вересн. 2022 р. Тернопіль : ТНМУ, 2022. С. 65–66.

9. Шульгай А. Г., Пискливець Т. І. Вплив крововтрати різного ступеня на прояви дисфункції печінки за умов поєднаної скелетної травми та їх корекція. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : матеріали LXVI підсумкової науко-практ. конф., 16–17 черв. 2023 р. Тернопіль : ТНМУ, 2023. С. 145–146.

10. Пискливець Т. І. Вплив крововтрати різного ступеня на прояви дисфункції нирок за умов поєднаної скелетної травми. *XXII-і читання В. В. Підвисоцького* : Бюлетень матеріалів наукової конференції, 18–19 травня 2023 р. Одеса : УкрНДІ медицини транспорту, 2023. С. 116–117.

ЗМІСТ

	Стор.
Перелік умовних скорочень	19
Вступ	20
Розділ 1 Роль гострої крововтрати в патогенезі ураження печінки та нирок за умов поєднаної скелетної травми та його корекція (огляд літератури)	29
1.1 Епідеміологія травматизму в світі та в Україні	29
1.2 Механізми локальних і системних порушень за умов скелетної травми та гострої крововтрати	31
1.3 Механізми ураження печінки та нирок за умов поєднаної скелетної травми та гострої крововтрати	38
1.4 Сучасні дані щодо застосування похідних 3-гідроксипіридину	48
Розділ 2 Матеріали і методи дослідження	53
2.1 Формування експериментальних груп	53
2.2 Методики експериментальних досліджень	55
Розділ 3 Метаболічні порушення в печінці за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою та ефективність корекції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом	59
3.1 Динаміка показників ліпідної пероксидації та антиоксидантного захисту печінки	59
3.2 Динаміка показників цитолізу	73
3.3 Динаміка показників ендогенної інтоксикації	80
Розділ 4 Функціональні порушення в печінці за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою, та ефективність корекції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату	99

4.1 Динаміка показників жовчоутворювальної функції печінки	99
4.2 Динаміка показників жовчовидільної функції печінки	119
Розділ 5 Функціональні порушення в нирці за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою, та ефективність корекції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату	139
5.1 Динаміка показників ліпідної пероксидації та антиоксидантного захисту нирки	139
5.2 Динаміка показників функціонального стану нирки	166
Розділ 6 Аналіз та узагальнення результатів досліджень	185
Висновки	209
Список використаних джерел	212
Додатки	237

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АлАТ	– аланінамінотрансфераза
АсАТ	– аспартатамінотрансфераза
ГУН	– гостре ураження нирок
ДК	– дієнові кон'югати
АПІ	– антиоксидантно-прооксидантний індекс
АФО	– активні форми кисню
МСМ	– молекули середньої маси
ПОЛ	– пероксидне окиснення ліпідів
СОД	– супероксиддисмутаза
ТБК	– тіобарбітурова кислота

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Травма в умовах мирного часу залишається однією з основних причин смерті від зовнішніх причин в Україні й усьому світі. Травма охоплює осіб різних вікових груп, проте суттєво переважає в працездатних осіб. Існують дані про те, що 40 % травм припадає на людей віком від 20 до 39 років, серед яких близько половини – молоді люди віком від 20 до 24 років [1, 2].

В умовах сучасної війни у структурі бойової травми стабільно високою залишається питома вага поранення кінцівок. За даними [3] їх частка становить 52,0 %; причому ураження нижніх кінцівок відмічають у 58,8 %, верхніх – у 41,2 %. Вогнепальні поранення кінцівок, зокрема, внаслідок вибухової травми, у 24,2 %, супроводжуються гемодинамічною нестабільністю і вимагають заходів інтенсивної терапії [4].

Травми є однією з ключових причин масивної крововтрати. За даними окремих авторів, у понад 60 % випадків масивних переливань в умовах травматологічного центру пов'язані з травмою. На таких пацієнтів затрачають понад 75 % препаратів крові [5]. Доведено, що постраждалі, які вижили після первинного геморагічного ураження, мають погані функціональні результати і значно підвищену довгострокову смертність [6].

Геморагічний шок внаслідок зменшення доставки до клітин кисню, потрібного для аеробного метаболізму, супроводжується накопиченням молочної кислоти, неорганічних фосфатів та кисневих радикалів [7]. Вивільнення асоційованих з ушкодженням молекулярних структур (відомих як DAMPs або аларміни), включаючи мітохондріальну ДНК та формільні пептиди, провокує системну відповідь організму на запалення [8].

Гостра масивна крововтрата неминуче призводить до зниження об'єму циркулюючої крові з компенсаторним периферичним ангіоспазмом, порушенням мікроциркуляції та розвитком гіпоксії. За цих умов виникають передумови гіпоперфузії та ураження нирок, печінки, кишок та скелетних

м'язів, з формуванням органної дисфункції, що стає основною причиною загибелі поранених і постраждалих [7]. Гостра постгеморагічна гіпоксія зумовлює розвиток оксидативного стресу, виснаження систем антиоксидантного захисту організму, появу прооксидантної активності сироватки крові та ініціює процеси ліпідної пероксидації білків і ліпідів клітинних мембран з втратою їх функцій та збільшенням клітинної проникності [9]. Внаслідок цього, в крові накопичуються компоненти внутрішньоклітинного вмісту та аномального метаболізму, які формують синдром цитолізу та ендогенної інтоксикації [10, 11]. Поява ендотоксинів у крові збільшує навантаження на органи детоксикації та виділення і замикає чергове «хибне» патологічне коло, яке поглиблює синдром системної відповіді на запалення і належить до пускових моментів розвитку поліорганної недостатності [12].

Як свідчать дослідження окремих авторів, одними з органів мішеней за умов гострої крововтрати є печінка та нирки. У ряді досліджень встановлено, що моделювання гострої крововтрати обсягом 20 % від об'єму циркулюючої крові викликало суттєве зниження показників жовчоутворювальної та жовчовидільної функцій печінки [13, 14]. Гостра крововтрата поглиблює функціональні порушення печінки за умов експериментальної механічної травми, зокрема – краніоскелетної травми [15] та тупої травми живота [16].

Гіпоперфузія нирок та гіпоксія сприяють активізації процесів ліпідної пероксидації у кірковому та мозковому шарах нирок [17, 18]. На тлі розвитку оксидативного стресу у функціональних шарах нирок суттєво знижується супероксиддисмутазна активність, порушуються процеси гломерулярної фільтрації [19, 20], знижується діурез та екскреція креатиніну [21], порушується проксимальний і дистальний транспорт натрію [22, 23].

Однак інтенсивність метаболічних та функціональних порушень з боку печінки та нирок на тлі скелетної травми в залежності від тяжкості крововтрати вивчена недостатньо.

Стратегія боротьби з гіповолемічним шоком сьогодні фокусується на на пермісивній гіпотензії, гемостатичній реанімації та контролі кровотечі для адекватного лікування «смертельної тріади»: коагулопатії, ацидозу та гіпотермії [24].

Однак, успішне виведення постраждалого з шоку не гарантує розвитку ускладнень у віддалений період після травми. Відповідно до концепції «травматичної хвороби», викликані травмою порушення важливих функцій і параметрів гомеостазу носять пролонгований характер і нерідко стають основною причиною загибелі організму внаслідок розвитку синдрому поліорганної недостатності [25]. Все це змушує вести пошук додаткових засобів протекції тканин від гіпоксичного впливу та оксидативного стресу, які належать до ключових патогенних чинників при травмі та гострій крововтраті. Останнім часом серед комплексних засобів антиоксидантної та антигіпоксикантної дії широко використовують 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат [26, 27]. Препарат володіє прямою антиоксидантною дією (зв'язує активні форми кисню та гідропероксили ліпідів, які утворюються в умовах гіпоксії), що сприяє протекції клітинних мембран та мембранозв'язаних ферментів. Препарату також притаманна непряма антиоксидантна дія завдяки активації власної антиоксидантної системи організму, зокрема супероксиддисмутазної та каталазної активності, а також посилення біосинтезу глутатіону. Крім цього препарат активує провідну ланку циклу Кребса – фермент сукцинатдегідрогеназу і пов'язані з нею сукцинатзалежні реакції, які визначають накопичення макроергічних фосфатів (АТФ, АДФ) і зниження концентрації лактату.

Проте протекторний вплив цього препарату на печінку та нирки за умов травми та гострої крововтрати вивчено недостатньо.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.
Дисертаційна робота є фрагментом комплексної науково-дослідної теми ННІ моделювання та аналізу патологічних процесів Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ

України «Патогенетичні особливості системних та органних порушень за дії надзвичайних факторів на організм» (№ державної реєстрації 0121U100071). Автор була співвиконавцем даної НДР.

Мета дослідження: з'ясувати роль крововтрати різної тяжкості в патогенезі метаболічних та функціональних порушень печінки і нирок за умов поєднаної скелетної травми та оцінити ефективність 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату в корекції виявлених порушень.

Завдання дослідження:

1. Встановити показники процесів ліпідної пероксидації в печінці та кірковому і мозковому шарах нирки через 1, 3 і 7 діб після поєднаної скелетної травми та її ускладнення гострою крововтратою в обсязі 1 і 2 % від маси тіла.

2. Дослідити динаміку показників ензимної ланки антиоксидантного захисту в печінці та кірковому і мозковому шарах нирки за умов скелетної травми та гострої крововтрати різної тяжкості.

3. Вивчити вплив модельованої патології на динаміку показників процесів цитолізу та ендогенної інтоксикації.

4. Встановити вплив гострої крововтрати різної тяжкості на жовчоутворювальну та жовчовидільну функції печінки в ранній період після нанесення скелетної травми.

5. Дослідити діурез та фільтраційну функцію нирок в динаміці скелетної травми та гострої крововтрати різної тяжкості

6. Оцінити ефективність 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату в корекції метаболічних і функціональних порушень з боку печінки та нирок в динаміці модельованої патології.

Об'єкт дослідження: метаболічні та функціональні порушення з боку печінки та нирок після скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою в обсязі 1 і 2 % від маси тіла.

Предмет дослідження: антиоксидантні та прооксидантні порушення в печінці, кірковому і мозковому шарах нирки, жовчовидільна та

жовчоутворювальна функція печінки, діурез та фільтраційна здатність нирок, рівень цитолізу та ендотоксикозу за умов модельованої патології та після застосування 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату.

Методи дослідження: експериментальні – для моделювання поєднаної скелетної травми, гострої крововтрати в обсязі 1 і 2 % від маси тіла; функціональні – для оцінки функціонального стану печінки методом визначення жовчоутворювальної та жочовидільної функцій печінки (швидкість жовчовиділення, вміст у жовчі сумарних жовчних кислот, холестеролу, фракцій білірубину та швидкість їх екскреції) та для оцінки функції нирок (діурез, швидкість клубочкової фільтрації); біохімічні – для визначення в печінці, кірковому і мозковому шарах нирки показників ліпідної пероксидації (реагенти до тіобарбітурової кислоти), антиоксидантного захисту печінки (супероксиддисмутазна та каталазна активність), маркерів цитолізу (аланін- і аспартатамінотрансферазна активність сироватки крові); маркерів ендогенної інтоксикації (вміст у сироватці крові фракцій молекул середньої маси 238, 254, 260 та 280 нм); математико-статистичні – для обробки отриманих результатів.

Наукова новизна одержаних результатів. У дисертації вперше наведено порівняльний вплив гострої крововтрати в обсязі 1 і 2 % від маси тіла на перебіг поєднаної скелетної травми в гострий період та період ранніх проявів травматичної хвороби. Вперше наведено динаміку порушень показників ліпідної пероксидації та ензимної ланки антиоксидантного захисту в печінці, кірковому та мозковому шарах нирки, маркерів цитолізу та ендогенної інтоксикації, а також функціонального стану печінки та нирок через 1, 3, та 7 діб після нанесення поєднаної скелетної травми та її ускладнення гострою крововтратою в обсязі 1 і 2 % від маси тіла щура. Вперше доведено ефективність 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату в корекції метаболічних і функціональних порушень з боку печінки та нирок в динаміці модельованої патології.

Вперше встановлено, що ускладнення скелетної травми гострою крововтратою в обсязі 1 % від маси тіла сприяє посиленню активності процесів ліпідної пероксидації в печінці, кірковому і мозковому шарах нирки, що виявляють статистично вірогідним зростанням вмісту реагентів до тіобарбітурової кислоти з 1 д 7 діб експерименту. Найбільші порушення процесів ліпідної пероксидації виникають після моделювання скелетної травми та гострої крововтрати в обсязі 2 % від маси тіла.

Вперше показано, що додаткове моделювання гострої крововтрати в обсязі 1 % від маси тіла на тлі скелетної травми в печінці, кірковому і мозковому шарах нирки супроводжується порушенням показників ензимної ланки антиоксидантного захисту, що у всі терміни експерименту в печінці, кірковому і мозковому шарах нирки суттєвим зменшенням супероксиддисмутазної та каталазної активності. Ускладнення скелетної травми гострою крововтратою в обсязі 2 % від маси тіла викликає ще більше зниження досліджуваних показників, які у всі терміни експерименту статистично вірогідно менші порівняно з дослідно групою з 1 % крововтратою.

Вперше доведено, що ускладнення скелетної травми гострою крововтратою в об'ємі 1 % від маси тіла порівняно з дослідною групою зі самою скелетною травмою викликає посилення процесів цитолізу та ендогенної інтоксикації. Моделювання скелетної травми та гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси тіла викликає поступове зростання в сироватці крові амінотрансферазної активності та вмісту фракцій молекул середньої маси (238, 254, 260 та 280 нм) з 1 до 7 діб посттравматичного періоду, величини яких у всі терміни посттравматичного періоду статистично вірогідно більші, порівняно зі щурами з 1 % крововтратою.

Вперше доведено, що моделювання скелетної травми та гострої крововтрати в обсязі 1 % від маси тіла порівняно з дослідною групою зі самою скелетною травмою зумовлює суттєві порушення показників жовчоутворювальної та жовчовидільної функцій печінки, які наростають з 1

до 7 діб і стають більшими після ускладнення скелетної травми гострою крововтратою в обсязі 2 % від маси тіла.

За умов скелетної травми та гострої крововтрати в обсязі 1 % від маси тіла вперше показано поступове зниженням діурезу та швидкості клубочкової фільтрації з 1 до 7 діб експерименту, які в усі терміни експерименту статистично вірогідно менші порівняно з дослідною групою зі самою скелетною травмою. Ускладнення скелетної травми гострою крововтратою в обсязі 2 % від маси тіла викликає більше порушення досліджуваних показників, які стають статистично вірогідно меншими порівняно з дослідною групою з 1 % крововтратою з максимумом порушень через 7 діб.

Застосування з корегувальною метою протягом 6 діб 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату в дозі $100 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ у щурів зі скелетною травмою та гострою крововтратою в об'ємі 2 % від маси тіла порівняно зі щурами без корекції зменшує порушення досліджуваних показників процесів ліпідної пероксидації, ензимної ланки антиоксидантного захисту, цитолізу та ендотоксикозу, забезпечує протекцію жовчоутворювальної та жовчовидільної функцій печінки, діурезу та фільтраційної здатності нирок. І це робить 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридин сукцинат перспективним засобом комплексної терапії системних порушень поєднаної скелетної травми та гострої крововтрати.

Практичне значення одержаних результатів. Отримані експериментальні дані дозволяють розширити існуючі уявлення про вплив гострої крововтрати різного ступеня на перебіг поєднаної скелетної травми і гострий період та період ранніх проявів травматичної хвороби, що є теоретичним підґрунтям для покращення методів діагностики, моніторингу та комплексної інтенсивної терапії з урахуванням об'єму крововтрати.

Доведена за цих умов ефективність 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату є теоретичною основою для включення засобів з

антиоксидантними та антигіпоксантиними властивостями для корекції метаболічних та функціональних порушень печінки і нирок в комплексній інтенсивній терапії тяжкої скелетної травми з гострою крововтратою, що варто враховувати в клініці.

Матеріали дисертаційної роботи впроваджено в наукову роботу і навчальний процес у центральній науково-дослідній лабораторії, на кафедрах патологічної фізіології та фармакології з клінічною фармакологією Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України (Додатки А.1-А.3), на кафедрах патологічної фізіології Івано-Франківського національного медичного університету (Додаток А.4) та Буковинського державного медичного університету (Додаток А.5), в Державному закладі «Український науково-практичний центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф МОЗ України» (Додаток А.6).

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є повністю самостійним науковим дослідженням здобувача. Особисто автором проведено інформаційний пошук, проаналізовано зібрані літературні джерела, визначено план досліджень, проведено усі експерименти із моделювання скелетної травми, гострої крововтрати в обсязі 1 і 2 % від маси тіла щура; встановлено функцію нирок методом водного навантаження; вивчено функціональний стан печінки шляхом дослідження жовчоутворювальної та жовчовидільної функцій; визначено показники ліпопероксидації та ензимної ланки антиоксидантного захисту в печінці та нирках, маркери цитолізу, ендотоксикозу – в сироватці крові.

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

Автор самостійно узагальнила етапи дослідження та результати дисертаційної роботи в цілому. Разом із науковим керівником сформулювала основні наукові положення та висновки.

Автор провела статистичний аналіз результатів дослідження, написала й оформила розділи дисертації, усі наукові публікації, упровадила результати дослідження в практику. Дисертант не використовувала результатів та ідей співавторів публікацій. У наукових працях, які опубліковано у співавторстві, здобувачу належать співучасть у виконанні експериментальної частини роботи, статистична обробка та узагальнення одержаних даних, підготовка матеріалів до друку.

Апробація результатів дослідження. Основні положення дисертаційної роботи оприлюднено на підсумкових LXIV, LXV та LXVI науково-практичній конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (Тернопіль, 2021, 2022, 2023); XXV і XXVI Міжнародних медичних конгресах студентів та молодих вчених (Тернопіль, 2021, 2022); пленумі Українського наукового товариства патофізіологів України «Особливості науково-педагогічного процесу в період пандемії COVID-19» (Тернопіль, 2022); XXII читаннях імені В. В. Підвисоцького (Одеса, 2023).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 10 наукових праць, з них 3 статті у наукових фахових виданнях України, 7 публікацій у матеріалах науково-практичних конференцій і конгресів.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів досліджень, висновків, списку використаних джерел та додатків. Роботу викладено на 243 сторінках комп'ютерного тексту і проілюстровано 68 рисунками і 35 таблицями. Список використаних джерел, що налічує 213 найменувань та додатки розміщені на 34 сторінках.

РОЗДІЛ 1

РОЛЬ ГОСТРОЇ КРОВОВТРАТИ В ПАТОГЕНЕЗИ УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ ТА НИРОК ЗА УМОВ ПОЄДНАНОЇ СКЕЛЕТНОЇ ТРАВМИ ТА ЙОГО КОРЕКЦІЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Епідеміологія травматизму в світі та в Україні

Травматизм продовжує залишатися основною причиною тимчасової втрати працездатності, розвитку інвалідності, а також смертності серед осіб працездатного віку [28]. Численними дослідженнями доведено, що за умов тяжкої скелетної травми виникає сукупність системних порушень, які призводять до розвитку поліорганної недостатності, що стає основною причиною загибелі постраждалих після виведення їх з шоку [29]. Травма є основною причиною смерті у віці до 40 років, основною причиною втрати років активного життя та поступається лише серцево-судинним захворюванням за витратами на охорону здоров'я в країнах з високим рівнем доходу [30]. У країнах з низьким і середнім рівнем доходу на смертність від травматизму припадає понад 90 % смертей [31]. Додаткова крововтрата на цьому тлі завдяки механізму взаємного обтяження сприяє поглибленню системних порушень і прискоренню поліорганної недостатності й у більшості випадків є визначальною причиною загибелі поранених і постраждалих [5, 32].

Загальні популяційні дослідження показали, що велика частка людей у розвинених країнах мали травму хоча б один раз протягом свого життя (за оцінками від 28 до 90 %), причому найпоширенішими причинами були дорожньо-транспортні пригоди та травматизм під час пограбування [33, 34]. Дослідники зазначають, що дорожній травматизм є 10-ю основною причиною смертності в розвинених країнах і 8-ю основною причиною в країнах, що розвиваються [35]. Встановлено, що низький соціально-економічний статус, статус расової/етнічної меншини та молодість були

пов'язані з підвищеним травматизмом [36]. Результати досліджень показали [37-39], що протягом останніх 20-ти років дорожньо-транспортний травматизм став більш поширеним у всьому світі, окрім країн з високим соціально-демографічним індексом. Система охорони здоров'я європейських країн стикається зі значним економічним тягарем через дорожньо-транспортний травматизм. Dhondt S та співавт. показали автомобілістів, велосипедистів і пішоходів найбільш вразливими учасниками дорожнього руху [40]. Встановлено, що більшість постраждалих – це особи старшого віку [41, 42].

В умовах сучасної війни у структурі бойової травми суттєво зросла питома вага поранення кінцівок. За даними [30] їх частка становить 52,0 %; причому ураження нижніх кінцівок відмічають у 58,8 %, верхніх – у 41,2 %. Вогнепальні поранення кінцівок, зокрема, внаслідок вибухової травми, у 24,2 %, супроводжуються гемодинамічною нестабільністю і вимагають заходів інтенсивної терапії внаслідок супутньої травми та масивної зовнішньої кровотечі [31]. Встановлено, що за умов тяжкої травми мирного часу, неконтрольована масивна крововтрата належить до основних причин загибелі постраждалих у гострий період травматичної хвороби [43]. Хоменко та співавт. показали, що в структурі хірургічного травматизму ушкодження кінцівок складають 56,7 %, грудної клітки – 10,1 %, живота – 5,1 %, тазу – 3,0 % [44]. За даними Денисюка та співавт. серед травматичних пошкоджень переважають травми кінцівок та кісток тазу (43,7 %), грудної клітки (20,5 %), голови та шиї (17,9 %), живота та органів малого тазу (12,6 %), обличчя (5,3 %) [45]. При цьому автори зазначають, що у 39,3 % пацієнтів виявляють ураження двох та більше анатомічних ділянок. Науково встановлено, що низька фізична підготовка і низька стійкість до гіпоксії виступають чинниками ускладненого перебігу травм опорно-рухового апарату під час військової підготовки [37].

Серед тяжких травматичних ушкоджень переважають поєднані ураження, при яких втягнуто кілька анатомічних ділянок тіла, що призводить

до 80 % летальних наслідків. Травматичне захворювання може призвести до поліорганної дисфункції внаслідок вторинного ураження органів, що загрожує життю [39, 40]. Крім цього, травми є однією з ключових причин масивної крововтрати. За даними окремих авторів, у понад 60 % випадків масивних переливань в умовах травматологічного центру пов'язані з травмою. На таких пацієнтів затрачають понад 75 % препаратів крові [5]. Доведено, що постраждалі, які вижили після первинного геморагічного ураження, мають погані функціональні результати і значно підвищену довгострокову смертність [6].

1.2 Механізми локальних і системних порушень за умов скелетної травми та гострої крововтрати

Як зазначалося – травма є основною причиною виникнення інтенсивної кровотечі [46]. Гостра крововтрата, що виникає при цьому, запускає в організмі комплекс патологічних і компенсаторно-приспосувальних реакцій, співвідношення і вираженість яких визначаються швидкістю і загальним обсягом крововтрати, умовами навколишнього середовища, реактивністю і функціональними резервами організму (стать, вік, генетичні особливості, супутня патологія та ін.).

Пусковою ланкою патогенезу гострої крововтрати є зменшення об'єму циркулюючої крові (ОЦК), що послідовно призводить до зменшення венозного повернення і серцевого викиду, зниження системного артеріального тиску і гіперфузії органів і тканин [34]. Останній чинник у поєднанні з порушеннями реологічними властивостями крові призводить до розладів у системі мікрогемоциркуляції і розвитку капіляротрофічної недостатності, що є безпосередньою причиною гіпоксії клітин [47]. Кровотеча, що триває, і неспроможність компенсаторних реакцій організму і лікувальних заходів сприяють появі патологічних «вадних» кіл, активації процесів ліпідної пероксидації, прогресування гіпоксії змішаного типу,

тяжких метаболічних порушень (ацидоз, водноелектролітні порушення, виснаження енергетичних і пластичних ресурсів клітин).

Геморагічний шок – це крайній ступінь перерахованих вище гемодинамічних і метаболічних розладів у результаті гострої масивної крововтрати. Він є різновидом гіповолемічного шоку і для його розвитку необхідна низка умов: проміжок часу для розвитку відповідних реакцій організму; неадекватна перфузія тканин; розлади клітинного метаболізму; потенційно смертельний характер уражень [7].

Порушення кровообігу на мікроциркуляторному рівні, що виникають при гострій крововтраті і завжди виражені при геморагічному шоці, є ключовим патогенним розвитку гіпоксії та дисфункції органів [48]. За цих умов виникає виснаження внутрішньосудинного об'єму внаслідок крововтрати до такої міри, що він не може відповідати потребам тканин у кисні. Як наслідок, мітохондрії більше не здатні підтримувати аеробний метаболізм для виробництва кисню і переключаються на менш ефективний анаеробний метаболізм для задоволення клітинної потреби в аденозинтрифосфаті. В останньому процесі виробляється піруват, який перетворюється на молочну кислоту для регенерації нікотинамід-аденіндинуклеотиду (NAD⁺), що дозволяє підтримувати певний рівень клітинного дихання за відсутності кисню. Крім цього, внаслідок зростаючого кисневого боргу починають накопичуватися молочна кислота, неорганічні фосфати та кисневі радикали. Вивільнення асоційованих з ушкодженням молекулярних структур (відомих як DAMPs або аларміни), включаючи мітохондріальну ДНК та формільні пептиди, провокує системну реакцію на запалення [8].

Організм компенсує втрату об'єму шляхом збільшення частоти серцевих скорочень і скоротливості, після чого відбувається активація барорецепторів, що призводить до активації симпатичної нервової системи і звуження периферичних судин. Зазвичай спостерігається незначне підвищення діастолічного артеріального тиску зі звуженням пульсового

тиску. Оскільки діастолічне наповнення шлуночків продовжує знижуватися і серцевий викид зменшується, систолічний артеріальний тиск падає [1].

Через активацію симпатичної нервової системи кров відводиться від некритичних органів і тканин, щоб зберегти кровопостачання життєво важливих органів, таких як серце і мозок. Подовжуючи роботу серця і мозку, це також призводить до того, що інші тканини ще більше позбавляються кисню, що спричиняє збільшення вироблення молочної кислоти і посилення ацидозу. Останнє разом з гіпоксемією, якщо його не коригувати, врешті-решт призводить до втрати периферичної вазоконстрикції, погіршення гемодинамічного компромісу та летального результату [49].

Отже, основними компенсаторно-приспосувальними реакціями при гострій крововтраті є активізація системи згортання крові та симпатoadреналової системи, стимуляція роботи серця, централізація кровообігу, аутогемодилуція, активізація синтезу білка і гемопоезу.

У разі декомпенсації гострої крововтрати та розвитку гіповолемічного шоку прогресують порушення системної гемодинаміки (гіповолемія, зниження скоротливості міокарда, артеріальна гіпотензія) і мікроциркуляції (зниження щільності капілярів, що перфузуються, уповільнення кровотоку, згущення і стаз крові, парез мікросудин, ДВЗ-синдром та ін.) [50]. Зниження доставки кисню до тканин нижче критичного рівня призводить до перемикання клітинного метаболізму на анаеробний шлях, виснаження енергетичних і пластичних ресурсів клітин, розвитку ацидозу, пероксидного окиснення ліпідів і білків та пошкодження клітинних мембран. Підсумком декомпенсації гострої крововтрати є загибель клітин за механізмом некрозу або апоптозу з розвитком поліорганної недостатності.

Останнім часом у розумінні механізмів системного впливу гострої крововтрати з розвитком поліорганної недостатності все більшу увагу звертають на активізацію процесів ліпідної пероксидації. Так, в експертменті досліджували активність процесів ліпідної пероксидації та антиоксидантного захисту в печінці та нирках на тлі гострої крововтрати з кінчика хвоста в

об'ємі 7-15 % об'єму циркулюючої крові, або 0,5–1 % від загальної маси досліджуваної тварин [51]. Обстеження виконували через 3, 7, 14 і 21 добу після моделювання гострої крововтрати. Встановлено, що в динаміці гострої крововтрати відмічали зростання активності процесів ліпідної пероксидації в досліджуваних органах. В нирках відмічали статистично вірогідне збільшення вмісту дієнових кон'югатів та основ Шиффа через 7, 14 та 21 добу експерименту, в печінці – основ Шиффа та малонового діальдегіду – через 3 і 7 діб. Максимальний вміст досліджуваних показників відмічали через 7 діб експерименту. Крім цього, відмічали статистично вірогідне зменшення порівняно з контролем СОД- та каталазної активності нирок з максимумом порушень – через 7 діб експерименту. Автори роблять висновок, що в зазначених модельованих умовах виникає збільшення генерації вільних радикалів з одночасним порушенням систем їх перехоплення і збільшенням кількості продуктів ліпопероксидації. Отже, при гострій крововтраті в обсязі 0,5-1 % від маси порушується здатність організму адекватно реагувати на гемічну гіпоксію.

У роботі [52] моделювали гостру крововтрату в обсязі 2 % від маси тіла шляхом пункції стегнової вени. Через 1 добу статистично значуще зменшувалися показники периферичної крові: рівень еритроцитів – на 32 %, гемоглобіну – на 40 %, гематокрит – на 31 %. За цих умов відмічають посилення процесів ліпідної пероксидації, що виявляли зростанням вмісту дієнових кон'югатів у кірковому шарі нирки – на 30 %, у мозковому шарі нирки – на 50 %, малонового діальдегіду в кірковому шарі нирки – на 50 %, у мозковому – на 80 %. Таким чином, вміст стабільних продуктів вільнорадикального окиснення ліпідів у тканинах нирок при гострій крововтраті зростає. Причому в більшій мірі вміст цих речовин зростає в мозковому шарі нирки, де переважно розміщені структури каналцевого апарату в тому числі юкстамедулярних нефронів і збиральних трубочок.

Після гострої крововтрати в обсязі 25 % від об'єму циркулюючої крові, яку моделювали методом пункції серця, в організмі піддослідних щурів через

З год відмічали зменшення вмісту заліза в плазмі крові та кістковому мозку (відповідно на 58,8 та 22,9 %) [53], що поглиблює постгеморагічну анемію і зменшує спроможність кісткового мозку до гемопоезу.

Встановлено, що за умов гострої кровоовтари в організмі відмічають ураження ендотелію судин [47]. У місці пошкодженої судини відразу формується тромб. Однак розвиток гіпоксії і надмірний викид катехоламінів в кінцевому результаті призводять до системної втрати захисного глікокаліксового бар'єру ендотеліоцитів [50], викликаючи ендотеліопатію. Все це викликає як адаптивні, так і дезадаптивні зміни у крові з активацією згортання крові на місці пошкодження судин та одночасним зростанням фібринолітичної активності віддалено від місця урження, імовірно, для запобігання мікротромбозу [54]. Однак, завдяки викиду плазміну та виділення аутогепарину з глікокалексу можуть призвести до патологічного гіперфібринолізу, дифузної коагулопатії та відновлення кровотечі [55]. За цих умов виснажується вміст тромбоцитів та знижується їх активність, що також сприяє коагулопатії, посиленню крововтрати та підвищенню смертності [56].

Ятрогенні фактори також можуть ще більше загострити коагулопатію в пацієнтів з активною кровотечею [57, 58]. Надмірно старанна реанімація кристалоїдами розбавляє кисневу ємність і фактори згортання крові. Інфузія холодних рідин посилює втрату тепла при кровотечі і також призводить до коагулопатії. Так само застосування кислих кристалоїдів посилює ацидозвикликаний гіперперфузією. Все це ще більше погіршує функції факторів згортання, що призводить до «смертельної» тріади: коагулопатії, гіпотермії та ацидозу.

Як було констатовано, гостра крововтрата найчастіше поєднується із механічним ушкодженням кісток скелету, м'яких тканин та внутрішніх органів. В сучасних умовах різко зросла частота високоенергетичних травм, за яких має місце збільшення частки множинних і поєднаних уражень, що трактують як політравму з високою смертністю переважно осіб

працездатного віку [39, 59]. Основними причинами високої смертності при тяжкій скелетній травмі є розвиток тяжкого шоку з формування синдрому системної відповіді на запалення. Смерть на місці пригоди частіше зумовлена значним ушкодженням черепа й головного мозку або масивною крововтратою, то пізню летальність зумовлює вторинне ушкодження життєво важливих органів і систем, а також глибока дисфункція імунної системи [25].

За умов політравми внаслідок первинного механічного пошкодження тканин та гіпоксії відмічають активацію імунокомпетентних клітин з викидом у кровотік активних форм кисню, їх метаболітів, цитокінів, метаболітів арахідонової кислоти, гострофазових білків та інших медіаторів [60, 61], які ініціюють розвиток системної реакції організму з розвитком поліорганного ураження, зниження резистентності до інфекції, особливо у пізній посттравматичний період [62-64].

Окрім метаболічних змін, запальна імунна відповідь може активувати прямі чи непрямі цитотоксичні механізми [65]. Науково доведено, що цитокіни є основними як у прозапальній, так і в протизапальній реакції на травму [62, 65]. Додаткова крововтрата на цьому тлі завдяки механізму взаємного обтяження сприяє поглибленню системних порушень і прискоренню поліорганної недостатності й у більшості випадків є визначальною причиною загибелі поранених і постраждалих [5].

Отже, в патогенезі порушень зумовлених скелетною травмою і гострою крововтратою, лежить гіперперфузія органів і тканин, гіпоксія і, як наслідок, – накопичення АФК, пероксидація білків і ліпідів клітинних мембран з втратою їх функцій та збільшенням клітинної проникності [7]. Внаслідок цього, в крові накопичуються компоненти внутрішньоклітинного вмісту та аномального метаболізму, які формують синдром цитолізу та ендогенної інтоксикації [10, 11]. Поява ендотоксинів у крові збільшує навантаження на органи детоксикації та виділення і замикає чергове «хибне» патологічне

коло, яке поглиблює синдром системної відповіді на запалення та поліорганну недостатність [12].

Ще одним із чинників, який призводить до розвитку поліорганної недостатності при тяжкій скелетній травмі, як і при гострій крововтраті, є коагулопатія [66]. За даними окремих авторів коагулопатію, зумовлену травмою, у 46 % пацієнтів виявляють відразу при наданні допомоги бригадами екстреної медичної допомоги [67]. У 60 % травмованих пацієнтів коагулопатія виникає на ранньому госпітальному етапі. Оновлені клінічні практичні рекомендації щодо лікування політравми/важких ушкоджень тепер визнають коагулопатію, спричинену травмою, як незалежну патологію з помітним впливом на виживання [68, 69].

Встановлено [69, 70], що системи гемостазу активуються відразу після оголення субендотеліального шару стінки кровоносних судин [71-73]. За цих умов активуються чинники агрегації і адгезії тромбоцитів [74].

На першому етапі розвитку коагулопатії при травмі відмічають зниження рівня загального фібриногену [75]. Вважають, що фібриноген є першим фактором, який досягає критичної концентрації. Зниження його концентрації, виміряне на догоспітальному етапі, тісно пов'язане із підвищенням смертності та поганим результатом лікування під час госпіталізації.

На сьогодні вважають, що травма-індукована коагулопатія пов'язана з тим, що в результаті утворення ендотелій-зв'язаного тромбін-тромбомодулінового комплексу активується так званий шлях білка-C і інактивуються фактори згортання крові FV і FVII з супутнім гіперфібринолізом в результаті посилення активації тканинного плазміногену [76-78]. Крім цього, за умов самої травми і значного пошкодження тканин вивільняються тканинні активатори плазміногену. Одночасно пошкодження глікокалікса виділяється субендотеліальний гепарин з розвитком аутогепаринізації. Всі наведені вище чинники можуть призвести до втрати здатності тромбоцитів до агрегації, що сприяє посиленню крововтрати та ризику поліорганного ураження.

Отже, спільними механізмами гострої крововтрати і скелетної травми є гіпоксія, дефіцит поживних речовин та інтоксикація продуктами власного обміну. Все це зумовлює системні порушення з ушкодженням тканин і органів віддалених від місця безпосереднього ураження [79]. В умовах гіпоксії виникають передумови для утворення активних форм кисню (АФО). Одночасно активовані лейкоцити та макрофаги, які мігрують у вогнище пошкоджених тканин, теж генерують АФО для утилізації уражених тканин та мікроорганізмів [80]. Закономірним наслідком впливу АФО є розвиток оксидативного стресу, який клінічно виявляють у переважній більшості травмованих пацієнтів [81, 82]. Крім АФО, з біохімічної точки зору, найбільш важливими є вільні радикали ліпідів та активні форми азоту. Окремі автори стверджують, що оксидативний стрес є причиною підвищеної смертності у тяжкохворих пацієнтів з політравмою [83].

Таким чином, у результаті гострої крововтрати та тяжкої скелетної травми, гострої гіповолемії та компенсаторної централізації кровообігу, погіршується тканинна перфузія з розвитком гіпоксії. В цих умовах відбувається посилена генерація АФО та інших реакційно здатних метаболітів, що, у свою чергу, мобілізує систему антиоксидантного захисту з подальшим її виснаженням. Все це на початковому етапі призводить до активації імунної системи, посиленого синтезу медіаторів запалення, додаткового утворення АФО нейтрофілами та макрофагами в зоні пошкодження, поглиблення ураження клітинних мембран з виходом у кров продуктів нормального і аномального метаболізму і, в кінцевому результаті, до розвитку поліорганної недостатності.

1.3 Механізми ураження печінки та нирок за умов поєднаної скелетної травми та гострої крововтрати

Гостра масивна крововтрата, як зазначалося, неминуче призводить до зниження об'єму циркулюючої крові з компенсаторним периферичним ангіоспазмом, порушенням мікроциркуляції та розвитком гіпоксії. За цих умов виникають передумови системного ураження всіх органів і тканин з формуванням органної дисфункції, що є основною причиною загибелі поранених і постраждалих [7]. Гостра постгеморагічна гіпоксія зумовлює розвиток оксидативного стресу, виснаження систем антиоксидантного захисту організму, появу прооксидантної активності сироватки крові та ініціює процеси ліпідної пероксидації у внутрішніх органах, що посилює поліорганну дисфункцію [9].

Як свідчать дослідження окремих авторів, одним з органів мішеней за умов гострої крововтрати є печінка [84]. Значний внесок у розумінні механізмів ураження печінки за умов скелетної травми (перелом стегнової кістки) та гострої крововтрати (20 % ОЦК із внутрішньочеревинною гематомою) дали роботи Козак Д.В. (2013-2015). Авторкою вперше було показано, що в печінці під впливом модельованої травми суттєво зростає вміст продуктів ліпідної пероксидації [85-87]. За цих умов відмічали порушення показників антиоксидантного захисту, що призводило зміщення антиоксидантно-прооксидантного балансу в бік домінування прооксидантних механізмів [88-91]. Завдяки цьому виникає ураження клітинних мембран, що виявляли статистично вірогідним підвищенням аланін- і аспартатактивності (АлАТ-, АсАТ-активність) сироватки крові [92, 93]. Підвищена проникність клітинних мембран та порушення метаболізму печінки сприяють накопиченню в сироватці крові молекул середньої маси (МСМ), що свідчить про розвиток синдрому ендогенної інтоксикації [64, 95]. За цих умов виникало порушення функціонального стану печінки зі зниженням показників жовчоутворювальної та жовчовидільної функцій печінки [96, 97].

Виявлені метаболічні та функціональні порушення з боку печінки знайшли свої кореляти і у структурних та ультраструктурних змінах печінкових часточок та гепатоцитів [98, 99]. Авторкою було вперше доведено, що в

динаміці досліджуваних показників прослідковувалася певна закономірність з досягненням найбільшого рівня порушень через 1-7 діб посттравматичного періоду, періоду тимчасового благополуччя – через 14 діб і повторного, але меншого за амплітудою, порушення – через 21 добу експерименту. До 28 доби більшість показників змінювалися в бік покращення, проте не досягали рівня контролю.

У роботах Бориса Р. М. [100] показано, що ускладнення краніоскелетної травми гострою крововтратою в обсязі 20 % від ОЦК порівняно з моделюванням лише краніоскелетної травми сприяло більшій активації в печінці процесів ліпідної пероксидації, зниженню показників глутатіонової антиоксидантної системи, посиленню процесів цитолізу з максимумом порушень через 14 діб і поступовим покращенням до 25 доби, яке не досягало рівня контролю.

У роботах Заєць Т. А. [101-104] було встановлено, що після моделювання краніоскелетної травми у щурів в гострий період та період ранніх проявів травматичної хвороби виникають порушення жовчоутворювальної і жовчовидільної функцій печінки, що проявляється зниженням вмісту у жовчі загальних жовчних кислот, прямого білірубіну та ступеня кон'югації білірубіну зі зменшенням холато-холестеролового співвідношення через 3 і 7 діб. В ці терміни також сповільнюється швидкість жовчовиділення та екскреції досліджуваних компонентів жовчі. Крім цього, за умов модельованої травми збільшувалася тривалість виділення бромсульфалеїну, а також зниженням вмісту глікогену в печінці. Авторкою вперше доведено, що ускладнення краніоскелетної травми додатковою крововтратою поглиблювало і прискорювало дисфункцію печінки. Максимум порушень досліджуваних показників наставав через 1 добу, залишався на такому ж рівні до 7 доби експерименту і в усі терміни спостереження істотно відрізнявся від аналогічних показників травмованих тварин без крововтрати.

У дослідженнях Сікіринської Д. О. [105-107] проведено дослідження

впливу гострої крововтрати в обсязі 20-22 % об'єму циркулюючої крові на перебіг краніоскелетної травм у щурів з різною стійкістю до гіпоксії.

Авторкою встановлено, що у відповідь на краніоскелетну травму через 1, 3 та 7 діб посттравматичного періоду порівняно з контролем у печінці високо- і низькостійких до гіпоксії тварин зростала інтенсивність процесів ліпідної пероксидації, яке посилювалося після додаткового моделювання гострої крововтрати, особливо у низькостійких до гіпоксії щурів [105]. Одночасно відмічали зниження супероксиддисмутазної та каталазної активності, вмісту SH-груп у печінці зі зростанням вмісту церулоплазміну в сироватці крові з максимумом через 3 доби [106].

За умов моделювання краніоскелетної травми у групі низькостійких до гіпоксії щурів відмічали більше посилення процесів цитолізу та ендотоксикозу. Додаткова гостра крововтрата сприяла посиленню виявлених порушень [107].

У низькостійких до гіпоксії щурів під впливом краніоскелетної травми відмічали істотне зменшення вмісту у жовчі сумарних жовчних кислот і кон'югованого білірубіну, спривільнення виделння жовчі та її компонентів, що посилювалося після гострої крововтрати [15, 108].

Мікроскопічне дослідження печінки у групах щурів з різною стійкістю до гіпоксії за умов краніоскелетної травми та травми, ускладненої гострою крововтратою, виявило наростання судинних і дистрофічно-некротичних розладів у тканинах печінки через 7 діб посттравматичного періоду, які були найбільше вираженими після гострої крововтрати у групі низькостійких до гіпоксії щурів [109].

У дослідженнях Волотовської Н. М. [110-113] показано, що ускладнення скелетної травми (перелом стегнової кістки) гострою крововтратою близько 40 % ОЦК в гострий період та період ранніх проявів травматичної хвороби супроводжувалося більшим посиленням процесів ліпідної пероксидації та окисної модифікації білків в печінці, нирках, легенях та серці, порівняно з нанесенням травм окремо.

Також було встановлено більші порушення ензимної ланки антиоксидантного захисту, зокрема супероксиддисмутазної та каталазної активності [114], ферментів глутатіонової антиоксидантної системи та вмісту відновленого глутатіону [115-117].

Авторка вперше показала, що в механізмах більшого посилення процесів ліпідної пероксидзації та виснаження антиоксидантного захисту у внутрішніх органах за умов поєднання скелетної травми та гострої крововтрати лежало збільшення кількості лейкоцитів – продуцентів АФО [118].

Зазначені порушення супроводжувалися більшим посиленням процесів цитолізу та ендогенної інтоксикації, що виявляли підвищенням АлАТ- та АсАТ-активності сироватки крові та накопиченням продуктів ендогенної інтоксикації, зокрема фракцій МСМ [119].

У дослідженнях Кузьмінського І. В. [120] на моделі тупої травми живота, ускладненої гострою крововтратою в обсязі 20 % ОЦК, в гострий період та період ранніх проявів травматичної хвороби виявлено аналогічні закономірності. Додаткове моделювання гострої крововтрати на тлі закритої травми порівняно з ізольованим ураження живота супроводжувалося більшим посиленням у печінці процесів ліпідної пероксидзації (зростав вміст малонового діальдегіду та дієнових кон'югатів), виснаженням антиоксидантного захисту – суттєво знижувалися супероксиддисмутаза (СОД) та каталазна активність [9], вміст SH-груп [121, 122], посилювалися процеси цитолізу, що виявлялося поступовим зростанням до 7 доби АлАТ- та АсАТ-активності сироватки крові [123]. За цих умов виникали більші порушення жовчоутворювальної і жовчовидільної функцій печінки [16, 124, 125].

На перебіг посттравматичного періоду впливає дисфункція печінки, пов'язана з травмою, незалежно від інших органів, залучених до патологічного процесу [126, 127]. В основі посттравматичної дисфункції печінки лежать складні патофізіологічні процеси: ішемія та реперфузійне пошкодження, локальне печінкове (і системне) запалення, ендотоксемія, активація вільнорадикального окиснення, загибель клітин через

пошкодження та втрату клітинної функції [128, 129]. У 5-10 % хворих з політравмою або геморагічним шоком розвивається печінкова недостатність внаслідок різних факторів, у тому числі порушення макро- та мікроперфузії та гіпоксичних умов, що веде до порушення печінкового бар'єру, апоптозу клітин, некроптозу або некрозу (як це спостерігається при посттравматичних розладах печінки), а також безпосереднього пошкодження [130-132]. Оцінка та моніторинг функції печінки (визначення концентрації печінкових трансаміназ, лужної фосфатази і протеїну печінкового типу, що зв'язує жирні кислоти (L-FABP)) під час посттравматичного періоду мають вирішальне значення для прогнозування наслідків пошкодження.

Отримані дані свідчать про те, що розвиток гострої печінкової недостатності може бути наслідком зниження активності специфічних ферментів, таких як лужної фосфатази та аденозіндезамінази [133], які беруть участь у патологічному процесі. Деякі автори відзначають, що при політравмі печінкова недостатність асоціювалась з підвищенням рівнів лужної фосфатази та гаммаглутамілтранспептидази особливо у ранньому посттравматичному періоді, тоді як концентрації трансаміназ залишалися близькими до норми [134]. Руйнування каналцевої мембрани гепатоцитів викликає підвищення рівня лужної фосфатази у сироватці крові [135]. Великі кількості розчинного білка, відомого як L-FABP, присутні в печінці у цитоплазмі гепатоцитів і в нирках у проксимальних каналцевих епітеліальних клітинах [136-138]. Науково доведено, що постгіпоксичне пошкодження тканин можна виявити за допомогою вимірювання концентрації L FABP у сироватці крові [139].

Загальним патофізіологічним проявом після політравми є феномен ішемії-реперфузії [140]. Через свою чутливість до гіпоксії за умови політравми, печінка також є одним з таргетних метаболізувальних органів. Кисневий дисбаланс при травмі пов'язаний зі зниженням рівня АТФ і глікогену в гепатоцитах. Під час процесу реперфузії виробництво системних і мітохондріальних активних форм кисню (АФК) може призвести до

підвищеного ризику пошкодження печінки. Під час ішемії-реперфузії організм виробляє печінкові хемокіни і хемоаттрактанти, які, у свою чергу, рекрутують більше периферичних імунних клітин. Однак ця стимуляція також посилює загальну відповідь на ішемію, що відображає чергове «вadne коло» пошкодження печінки [141, 142].

Гостре ураження нирок (ГУН) є поширеною причиною органної недостатності у пацієнтів із тяжкою травмою та гострою крововтратою. Після розробки консенсусних рекомендацій щодо ГУН кілька досліджень повідомляли про частоту ГУН у пацієнтів з травмами на основі різних діагностичних критеріїв [143-145]. Haynes R. W. та співавт. продемонстрували загальну частоту ГУН після політравми, яка складала 20,4 % [146]. Крім того, автори виявили тенденцію до збільшення смертності з погіршенням стадії ГУН, що відповідає іншим групам критично хворих пацієнтів. Søvik та співавт. повідомили про частоту ГУН приблизно в 24 % у пацієнтів з травмами, які були госпіталізовані до відділення інтенсивної терапії. Лише 4 % мали тяжке ГУН, і менше 2 % усіх пацієнтів із травмами отримували замісну ниркову терапію [147, 148]. Це незалежно асоціюється з підвищенням захворюваності та смертності та подовжує тривалість перебування в лікарні [149-151]. Було виявлено, що ряд факторів ризику, таких як гіпотензія, гіперфузія, гіповолемія, запалення, рабдоміоліз і нефротоксичні ефекти лікування, пов'язані з ГУН [142]. Lehman L.-W. та співавт. встановили, що тяжкість і тривалість артеріальної гіпотензії є значущими факторами ризику розвитку ГУН у пацієнтів з політравмою у ВІТ [152]. Було апробовано кілька профілактичних стратегій, але ступінь, до якого можна запобігти розвитку ГУН, пов'язаного з травмою, залишається нез'ясованим [145].

У ранньому посттравматичному періоді внаслідок гострої втрати об'єму крові в організмі спостерігається інтенсивна вазоконстрикція, яка забезпечує об'єм крові до життєво важливих органів, як серце і мозок, за рахунок кровотоку до вісцеральних органів та ниркового кровообігу. Це

явище виникає через центральну симпатичну стимуляцію з подальшим вивільненням катехоламінів з надниркових залоз, викликаючи ці захисні ефекти. Після цього внутрішньосудинне збереження рідини відбувається через чутливі до тиску барорецептори, які також знаходяться в ниркових артеріях, що призводить до секреції різних гормонів з гіпофіза, а саме адренкортикотропного гормону (АКТГ), гормону росту та вазопресину, таким чином, спричиняючи утримання солі та води для відновлення втраченого об'єму крові [88].

Ще одним з механізмів, залучених у перебіг посттравматичного періоду є стимуляція системи ренін-ангіотензину за рахунок стимуляції нейрогенних рецепторів, розташованих у юкстагломерулярному апараті ниркових аферентних артеріол. Вони стимулюються зменшенням циркулюючого об'єму, АКТГ, вазопресину, глюкагонів та простагландинів. Цей процес вивільняє ренін, який перетворює ангіотензиноген на ангіотензин I у присутності ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), який у свою чергу перетворюється на ангіотензин II в тканині легенів. Ангіотензин – це потужний судинозвужувач, який також підвищує скоротливість міокарда та судинну стійкість. Ангіотензин додатково активує вивільнення альдостерону з кори надниркових залоз, що стимулює затримку солі та води в дистальних звивистих каналцях [153, 154].

Таким чином, тривалість гіпотензії у ранньому посттравматичному періоді визначає ризик розвитку ниркової недостатності [155]. Нирки є заочеревинними органами, захищеними шаром навколониркової жирової клітковини та фасцією Герота. При цьому вони залишаються третім найбільш часто (в 10 % пацієнтів) ураженим органом при травмі живота [156]. В діагностиці залучення нирок у патологічний процес при травмі сприяють такі клінічні ознаки, як гематурія, яка спостерігається у 90 % пацієнтів, хоча її інтенсивність не корелює прямо зі ступенем ураження нирок [157]. Показники гемодинаміки у пацієнтів із травмою солідних органів черевної порожнини, в тому числі й печінки, стають орієнтиром для діагностики та алгоритму

лікування, що визначає або виключає селективне консервативне лікування [158].

У механізмах політравми характерним є дефіцит вуглеводів і кисню, що призводить до утворення кетонів, ацетону або оксимасляної кислоти внаслідок завершення їх окиснення жирними кислотами при порушенні мікроциркуляції. Розвиток гіперкетонемії, кетонурії, руйнування мембран, пригнічення більшості ферментів зумовлені цим станом, який лабораторно характеризується гіперферментемією [159, 160]. Дослідники спостерігають зростання активності АсАТ та АлАТ у сироватці крові протягом тривалого часу, особливо під час експериментального посттравматичного періоду на 28 добу спостереження [120].

Варто також зазначити, що внаслідок зниження фільтраційного тиску зменшується перфузія нирки, ішемія активує вільнорадикальні процеси та порушує цілісність мембран епітелію [21, 50, 161]. При цьому встановлено, що гіперазотемія є основною у генезі уремичної ендогенної інтоксикації [162], що також поглиблює системні порушення внаслідок гострої крововтрати.

У роботах Ковальова В. В. [17, 18] встановлено особливості функціональних і структурних порушень нирок у ранній період скелетної травми різної тяжкості, ускладненої крововтратою. Скелетну травму моделювали шляхом перелому одного або обох стегон, гостру крововтрату шляхом кровотечі зі стегнової вени. Автором показано, що модельовані травми викликали зростання у кірковому і мозковому шарах нирки дієвих кон'югатів і ТБК-активних продуктів ПОЛ. За умов досліджуваної патології у функціональних шарах нирок відмічали зниження СОД- та каталазної активності [19]. Найбільші порушення виникали після нанесення перелому обох стегон та гострої крововтрати через 7 діб посттравматичного періоду. Виявлені порушення призводили до посилення процесів ендогенної інтоксикації, що проявлялося порівняно з контролем збільшенням вмісту в сироватці крові фракцій молекул середньої маси [163]. Моделювання гострої

крововтрати та перелому обох стегон супроводжувалося поступовим зростанням вмісту досліджуваних фракцій молекул середньої маси, які через 7 діб істотно перевищували інші дослідні групи.

Пропорційно до тяжкості скелетної травми відмічали зниження діурезу та швидкості клубочкової фільтрації, проксимального і дистального транспорту іонів натрію, збільшенням вмісту іонів калію в сироватці крові, підвищенням екскреції іонів натрію, калію та білка, зниженням відносної реабсорбції води [164]. За умов супутньої крововтрати наведені порушення значно поглиблювалися й домінували в усі терміни спостереження [21, 165].

Вивлені функціональні та метаболічні порушення нирок за умов модельованих травм супроводжувалися й структурними змінами кіркового і мозкового шарів [161] з максимумом при переломі обох стегон та крововтраті через 7 діб посттравматичного періоду.

Таким чином, за умов супутньої крововтрати настає посилення ураження нирок, що було підтверджено і на морфологічному рівні. Додатковий негативний вплив здійснює перелом суміжного стегна, який поглиблює травму і зумовлює найбільші порушення через 7 діб посттравматичного періоду.

У роботах Шацького В. В. [166, 167] встановлено, що за умов гострої крововтрати в обсязі 20-22 % ОЦК в кірковому і мозковому шарах нирки збільшується вміст первинних і вторинних продуктів ПОЛ, знижується діурез, швидкість клубочкової фільтрації, проксимальний і дистальний транспорт з максимумом порушень через 1 добу експерименту, та наступним зниження до 14 доби, яке не досягало [168, 169, 170]. За цих умов посилювалися морфологічні зміни в нирках які до 14 діб частково зменшувалися, відмічали посилення регенераторної активності.

Отже, скелетна травма і гостра крововтрата викликають посилення в кірковому і мозковому шарах нирки процесів ліпідної пероксидації, зниження активності антиоксидантної системи, що супроводжується порушенням діурезу та фільтраційної функції нирки, проксимального і

дистального транспорту. Доведено, що глибина порушень пропорційна до тяжкості травми і стає більшою на тлі додаткової крововтрати.

Однак порівняльний вплив крововтрати різного ступеня тяжкості на тлі скелетної травми на формування оксидативного стресу, синдромів цитолізу та ендогенної інтоксикації та функціональні порушення з боку нирок і печінки залишаються недостатньо вивченими.

1.4 Сучасні дані щодо застосування похідних 3-гідроксипіридину

Стратегія боротьби з гіповолемічним шоком сьогодні фокусується на пермісивній гіпотензії, гемостатичній реанімації та контролі кровотечі для адекватного лікування «смертельної тріади»: коагулопатії, ацидозу та гіпотермії [24].

Однак, успішне виведення постраждалого з шоку не гарантує відсутності розвитку ускладнень у віддалений період після травми. Відповідно до концепції «травматичної хвороби», викликані травмою порушення важливих функцій і параметрів гомеостазу носять пролонгований характер і нерідко стають основною причиною загибелі організму внаслідок розвитку синдрому поліорганної недостатності [171]. Все це змушує вести пошук додаткових засобів протекції тканин від гіпоксичного впливу та оксидативного стресу, які належать до ключових патогенних чинників при травмі та гострій крововтраті.

Все більшого поширення в клініці набувають метаболічні препарати з антиоксидантними, антигіпоксичними та мембраностабілізуючими властивостями. Останнім часом серед комплексних засобів антиоксидантної та антигіпоксичної дії широко використовують 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат [26, 27]. Варто зазначити, що використання традиційної інтенсивної терапії не завжди швидко усуває гіпоксію, а реперфузійні процеси тканин поглиблюють гіпоксію, що обґрунтовує додаткове застосування препаратів з антиоксидантною та антигіпоксичною дією.

Ефективність застосування 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату підтверджена при гострому інфаркті міокарда та цереброваскулярних розладах, зокрема, встановлено сприятливий прогноз перебігу захворювань та підвищення якості життя таких пацієнтів [172]. Дослідження Візира В. А. та Макуріної Г. І. у хворих із поєднаним перебігом псоріазу та гіпертонічної хвороби показало вірогідне зниження проявів оксидативного та нітрозативного стресів за умови застосування 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату, що зменшувало вираженість апоптотичних і запальних процесів [173]. Дослідження Довгої та співавт. показало позитивний ефект 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату щодо збереження гангліонарних клітин сітківки та волокон зорового нерва при прогресуючій нейропатії [174]. Препарат 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату перериває розвиток гострої церебральної ішемії, впливаючи на такі ланки, як оксидативний стрес та енергодефіцит. Дослідження довели гастропротекторні властивості 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату за умов стресового та індукованого ушкодження нестероїдними протизапальними препаратами, зумовлюючи зменшення кількості ерозій, виразок і геморагій та загальної площі дефектів [175].

При використанні антиоксидантної терапії в складі базисної вірогідно знижуються прояви ішемічно-реперфузійних ушкоджень, що прямо асоціюється зі зниженням смертності хворих з політравмою [176]. Одним із напрямків сучасної терапії гострої крововтрати поруч із зупинкою кровотечі, ліквідацією гіповолемії та відновленням тканинної перфузії є підвищення антиоксидантного захисту та протекція клітин від гіпоксичного впливу [7]. Встановлено, що препарат комплексної антиоксидантної та антигіпоксантної дії є 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат володіє прямою антиоксидантною дією (зв'язує активні форми кисню та гідропероксили ліпідів, які утворюються в умовах гіпоксії), що сприяє протекції клітинних мембран та мембранозв'язаних ферментів [15]. Препарату також притаманна непряма антиоксидантна дія завдяки активації власної антиоксидантної системи організму, зокрема супероксиддисмутази та каталази активності,

а також посилення біосинтезу глутатіону. Крім цього препарат активує провідну ланку циклу Кребса – фермент сукцинатдегідрогеназу і пов’язані з нею сукцинатзалежні реакції, які визначають накопичення макроергічних фосфатів (АТФ, АДФ) і зниження концентрації лактату. В умовах гіпоксії похідні гідроксипіридину викликають компенсаторну активацію анаеробного гліколізу та стабілізують клітинні мембрани шляхом забезпечення балансу між холестеролом та ліпопротеїнами високої щільності в мембранних структурах, що може забезпечувати їх ангіопротекторну дію. Синергічна дія бурштинової кислоти та оксипіридину зумовлює вищу резистентність тканин до дефіциту кисню й знижує ризик розвитку постішемічних ушкоджень [177].

Застосування антиоксидантів 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату та 3-окси-6-метил-2-етилпіридину гідрохлориду в дослідженні Марущак та співавт. у посттравматичному періоді експериментальної поєднаної травми грудної клітки та обох стегон засвідчує позитивний їх ефект. На думку авторів, сукцинат діє як додатковий енергетичний субстрат і окиснюється сукциндегідрогеназою, що призводить до утворення двох молекул АТФ [178, 179]. Ефективність 2-етил-6-метил-3-оксипіридину сукцинату в різних структурах організму підтверджена морфологічно з третьої доби посттравматичного періоду [180]. Також мексидол запобігає незворотним змінам при важкій ЧМТ [181].

Сучасні експериментальні дані поглиблюють уявлення про механізми дії похідних 3-гідроксипіридину на еритропоез. Так, дослідження Власенко показали, що «за умов гострого іммобілізаційного стресу мексидол запобігає не тільки стресорним зрушенням периферичної ланки еритропоезу, а й активації кістковомозкового еритропоезу і процесів ПОЛ у мієлоїдній тканині, що відрізняється від дії ГОМК-Na на цитоз кісткового мозку та виразності його впливу на ПОЛ і ферменти антиоксидантного захисту в цій тканині» [182-184]. Авторка зазначає, що 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат запобігає розвитку тріади Сельє як при крововтраті, так і при гострому іммобілізаційному стресі. Денисюк та Гудима довели, що застосування 2-

етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату у поєднанні з розчином Рінгера лактату є перспективним у комплексній інтенсивній терапії геморагічного шоку [185]. Аналіз літературних даних вказує на позитивний вплив 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату на енергетичний статус клітин, оксидативний стрес та стабілізацію клітинних мембран. Проте протекторний вплив цього препарату на печінку та нирки за умов травми та гострої крововтрати не досліджено.

Резюме

1. Серед тяжких травматичних ушкоджень переважають поєднані ураження, при яких втягнуто кілька анатомічних ділянок тіла, що призводить до 80 % летальних наслідків. Травми є однією з ключових причин масивної крововтрати. Травматичне захворювання може призвести до поліорганної дисфункції внаслідок вторинного ураження органів, що загрожує життю.

2. Постраждали, які вижили після первинного геморагічного ураження, мають погані функціональні результати і значно підвищену довгострокову смертність.

3. У результаті гострої крововтрати та тяжкої скелетної травми, розвитку гострої гіповолемії та компенсаторної централізації кровообігу, відбувається порушення тканинної перфузії, що призводить до мікроциркуляторних розладів і розвитку гіпоксії. В цих умовах відбувається посилення генерація АФО та інших реакційно здатних метаболітів, що, у свою чергу, мобілізує систему антиоксидантного захисту з подальшим її виснаженням. Все це на початковому етапі призводить до активації імунної системи, посиленого синтезу медіаторів запалення, додаткового утворення АФО нейтрофілами та макрофагами в зоні пошкодження, поглиблення ураження клітинних мембран з виходом у кров продуктів нормального і аномального метаболізму і, в кінцевому результаті, до розвитку поліорганної недостатності.

4. Скелетна травма і гостра крововтрата викликають посилення в печінці, кірковому і мозковому шарах нирки процесів ліпідної пероксидації, зниження активності антиоксидантної системи, що супроводжується

порушенням їх функціонального стану. Доведено, що глибина порушень пропорційна до тяжкості травми і стає більшою на тлі додаткової крововтрати.

5. Порівняльний вплив крововтрати різного ступеня тяжкості на тлі скелетної травми на формування оксидативного стресу, синдромів цитолізу та ендогенної інтоксикації та функціональні порушення з боку нирок і печінки залишаються недостатньо вивченими.

6. Аналіз літературних даних вказує на позитивний вплив 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату на енергетичний статус клітин, оксидативний стрес та стабілізацію клітинних мембран. Проте протекторний вплив цього препарату на печінку та нирки за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою різного ступеня тяжкості вивчений недостатньо.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Формування експериментальних груп

В експериментах використано 114 білих статевозрілих щурах-самців лінії Вістар масою 180-200 г, яких відбирали випадковим методом і утримували на стандартному раціоні та стандартних умовах віварію Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.

Усі експерименти проведено на базі Центральної науково-дослідної лабораторії (завідувач лабораторії – старший науковий співробітник, кандидат біологічних наук, доцент Н. Є. Лісничук) Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України (свідоцтво про технічну компетентність № 001/18 від 26.09.2018 р.) зранку (з 9 до 11 год) у спеціально відведеному приміщенні при температурі 18–22 °С, відносній вологості 40–60 % і освітленості 250 лк.

При виконанні експериментів дотримувалися «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001) та узгоджених із положенням «Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986), а також висновку комісії з питань біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України (протокол № 74 від 01 вересня 2023 року).

Усіх щурів поділили на п'ять груп: контрольну та чотири дослідних (табл. 2.1):

- контрольна група 1 – інтактні щури;
- дослідна група 1 – 30 щурів, яким наносили скелетну травму;
- дослідна група 2 – 30 щурів, яким моделювали скелетну травму,

ускладнену гострою крововтратою в об'ємі 1 % від маси;

– дослідна група 3 – 36 щурів, яким моделювали скелетну травму,

ускладнену гострою крововтратою в об'ємі 2 % від маси;

– дослідна група 4 – 12 щурів, яким моделювали скелетну травму,

ускладнену гострою крововтратою в об'ємі 2 % від маси і з метою корекції щоденно внутрішньоочеревинно вводили 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат (Армадін, виробництво ТОВ Науково-виробнича фірма «Мікрохім», Україна) у дозі 100 мг/кг, починаючи з 1 доби після нанесення травми.

Таблиця 2.1 – Розподіл тварин за дослідними групами

Група тварин	Термін обстеження		
	1 доба	3 доба	7 доба
Контрольна група Інтактні щури	6/6		
Дослідна група 1 Скелетна травма	10/10	10/10	10/9
Дослідна група 2 Скелетна травма + гостра крововтрата в обсязі 1 % від маси тіла	10/8	10/8	10/8
Дослідна група 3 Скелетна травма + гостра крововтрата в обсязі 2 % від маси тіла	12/8	12/6	12/6
Дослідна група 4 Скелетна травма + гостра крововтрата в обсязі 2 % від маси тіла + армадін	–	–	12/9
Примітка: У чисельнику – загальна кількість тварин у групах; у знаменнику – кількість тварин, яка вижила до закінчення експерименту.			

Усі експерименти з нанесення травм виконували за умов тіопентало-натрієвого знеболювання (40 мг·кг⁻¹ маси).

Скелетну травму моделювали шляхом дозованого механічного удару твердим предметом з клиновидною насадкою й енергією 0,637 Дж по кожному стегну з досягненням закритого перелому обох стегнових кісток [186]. Гостру крововтрату моделювали шляхом пункції серця і вилучення

крові в об'ємі 1 або 2 % від маси тіла щура [182]. В експериментах не використовували тварин, в яких виникав відкритий перелом стегна. Контрольних щурів тільки вводили у тіопенталонатрієвий наркоз.

З експериментів щурів 1, 2 та 3 дослідних груп виводили через 1, 3 і 7 діб посттравматичного періоду, щурів 4 дослідної групи – через 7 діб в умовах тіопенталонатрієвого наркозу методом тотального кровопускання з серця.

Попередньо в усіх щурів визначали функціональний стан нирок методом водного навантаження [187]. Через металевий зонд у шлунок вводили підігріту до 30 °С водогінну воду в об'ємі 5 % від маси тіла тварини. Сечу збирали протягом 2 год і визначали діурез.

Далі щурів наркотизували тіопенталом натрію (60 мг·кг⁻¹), катетеризували загальну жовчну протоку і забирали жовч протягом 60 хв й розраховували швидкість жовчовиділення [14].

Для досліджень брали кров, сечу та жовч, а також нирку і печінку, з яких готували 10 % гомогенат. Для отримання гомогенатів нирку спершу розділяли на льодовому столику на функціональні шари механічним методом під візуальним контролем. Гомогенізацію тканин здійснювали з використанням «Silent Crasher S» (Німеччина) у наважках 120 мг кіркової речовини в 2,0 мл 0,05 М тріс-НСІ буферу (рН 7,4) і 80 мг мозкової речовини у такому ж об'ємі вказаного буферного розчину. Для отримання гомогенату печінки у всі щурів з однієї і тієї ж долі висікали шматочок масою 500 мг, який гомогенізували аналогічним способом в 5,0 мл 0,05 М тріс-НСІ буферу (рН 7,4).

2.2 Методики експериментальних досліджень

Визначення показників пероксидного окиснення ліпідів. Оцінку ПОЛ проводили за вмістом речовин, які вступають у реакцію з тіобарбітуровою кислотою (ТБК-активних продуктів ПОЛ) [188].

Вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ визначали в гомогенаті печінки та кіркового і мозкового шару нирок. Методика визначення пов'язана зі здатністю малонового діальдегіду взаємодіяти з ТБК у кислому середовищі з утворенням забарвленого комплексу. Його оптичну щільність реєструють при довжині хвилі 532 нм. Отриманий результат виражали у мікромольх на кілограм маси ($\text{мкмоль} \cdot \text{кг}^{-1}$).

Визначення показників антиоксидантного захисту. Для оцінки антиоксидантного захисту в гомогенаті печінки та кіркового і мозкового шару нирок визначали супероксиддисмутазну (СОД) та каталазу активність.

Принцип методу визначення СОД-активності ґрунтується на здатності ферменту інгібувати відновлення нітротетразолію синього. Кількість ферменту, яка здатна інгібувати відновлення нітротетразолію синього на 50 %, приймали за 1 ум.од. активності [189]. СОД-активність виражали в умовних одиницях на кілограм ($\text{ум.од.} \cdot \text{кг}^{-1}$).

Каталазну активність визначали за методикою М. А. Королюка і співавт. [190]. Принцип методу полягає у здатності пероксиду водню утворювати з молібдатом амонію стійкий забарвлений комплекс, інтенсивність якого обернено пропорційна активності каталази у досліджуваному субстраті. Результат виражали в мілікаталах на літр ($\text{мкат} \cdot \text{кг}^{-1}$).

На основі цих даних розраховували антиоксидантно-прооксидантний індекс (АПІ = каталазна активність / вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ) [191], що відображає баланс між антиоксидантними і прооксидантними механізмами.

Визначення показників цитолізу. Оцінку процесів цитолізу проводили на основі визначення в сироватці крові АЛАТ- і АсАТ-активності із застосуванням уніфікованого методу для аналізатора біохімічного Humalyzer 2000. Показник розраховували в одиницях на літр ($\text{Од} \cdot \text{л}^{-1}$).

Оцінка рівня ендогенної інтоксикації. Для оцінки проявів ендогенної інтоксикації визначали вміст молекул середньої маси (МСМ) [192].

Метод, заснований на осадженні білків сироватки крові 10 % розчином трихлороцтової кислоти з подальшим центрифугуванням і визначенням спектрів поглинання світла кислоторозчинною фракцією.

Відповідно до рекомендацій [193] визначення концентрації МСМ проводили при довжині хвилі 238, 254, 260 і 280 нм, які відображають вміст їх різних фракцій (МСМ₂₃₈, МСМ₂₅₄, МСМ₂₆₀, МСМ₂₈₀).

Визначення функціонального стану нирок. Функціональний стан нирок визначали за 2 год до етаназії: через металевий зонд у шлунок вводили підігріту до 30 °С водогінну воду в об'ємі 5 % від маси тіла щура. Сечу збирали протягом 2 год. Визначали величину діурезу (мкл·хв⁻¹ з розрахунку на 100 г маси тварини).

Після виведення щурів з експерименту в сироватці крові та сечі визначали вміст креатиніну уніфікованим методом для аналізатора біохімічного «Humalazer 2000».

Оцінювали швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) за кліренсом ендогенного креатиніну (мкл·хв⁻¹·100⁻¹), яку розраховують за формулою:

$$\text{ШКФ} = \frac{\text{Концентрації креатиніну в сечі} \times \text{діурез}}{\text{Концентрація креатиніну в плазмі}}$$

Оцінка функціонального стану печінки. Функціональний стан печінки оцінювали на основі визначення показників жовчоутворювальної і жовчовидільної функцій печінки, описаних в методичних рекомендацій з доклінічного вивчення лікарських препаратів [188].

Щурів наркотизували тіопенталом натрію (60 мг·кг⁻¹), катетеризували загальну жовчну протоку і збирали жовч протягом 60 хв. Отриманий об'єм жовчі розраховували за годину і на кілограм маси тварини – мл·год⁻¹·кг⁻¹.

В отриманій жовчі визначали вміст сумарних жовчних кислот і холестеролу, які виражали у грамах на літр (г·л⁻¹). Крім цього, оцінювали літогенні властивості жовчі за холато-холестероловим коефіцієнтом:

$$\text{Холато-холестероловий коефіцієнт} = \frac{\text{Сумарні жовчні кислоти}}{\text{Холестерол}}.$$

У жовчі визначали також концентрації загального, кон'югованого і некон'югованого білірубіну за методом Ван ден Берга в модифікації М.П. Скакуна. Їх виражали в мікромолях на літр (мкмоль·л⁻¹). На основі отриманих даних розраховували ступінь кон'югації білірубіну:

$$\text{Ступінь кон'югації білірубіну} = \frac{\text{Кон'югований білірубін}}{\text{Загальний білірубін}} \times 100 \text{ \%}.$$

При проведенні експериментів використовували спектрофотометр «ULAB-108UV» (КНР)

Статистичні методи. Отримані цифрові дані обраховували з використанням програмного пакету STATISTICA («StatSoft, Inc.», США). Розраховували медіану (Me), нижній і верхній квартилі (LQ;UQ), які представлені в таблицях. Крім цього, розраховували відхилення кожного показника у відсотках до рівня контролю (100,0 %), які представлені графічно.

Вірогідність відмінностей оцінювали з використанням критерію Стьюдента у випадку нормального розподілу статистичних сукупностей, які порівнювали, та непараметричного критерію Манна-Уїтні при відсутності нормального розподілу. Відмінності вважали істинним при вірогідності нульової гіпотези менше 5 % (p<0,05).

РОЗДІЛ 3

МЕТАБОЛІЧНІ ПОРУШЕННЯ В ПЕЧІНЦІ ЗА УМОВ СКЕЛЕТНОЇ ТРАВМИ, УСКЛАДНЕНОЇ ГОСТРОЮ КРОВОВТРАТОЮ ТА ЕФЕКТИВНІСТЬ КОРЕКЦІЇ 2-ЕТИЛ-6- МЕТИЛ-3-ГІДРОКСИПРИДИНУ СУКЦИНАТОМ

3.1 Динаміка показників ліпідної пероксидації та антиоксидантного захисту печінки

Як видно з табл. 3.1 та рис. 3.1, вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ в печінці порівняно з контролем під впливом скелетної травми у всі терміни посттравматичного періоду статистично вірогідно зростає: через 1 добу – на 12,8 % ($p < 0,05$), через 3 доби – на 56,4 % ($p < 0,05$), через 7 діб – на 14,7 % ($p < 0,05$). В динаміці до 3 доби показник збільшувався і ставав на 38,6 % більшим, ніж через 1 добу ($p < 0,05$). До 7 доби, навпаки, знижувався, на 26,7 % був меншим, ніж через 3 доби ($p < 0,05$), і досягав рівня 1 доби ($p > 0,05$).

Додаткове ускладнення скелетної травми гострою крововтратою в обсязі 1 % від маси тіла зумовило більше зростання в печінці вмісту ТБК-активних продуктів ПОЛ. Так, через 1 добу показник перевищував контрольну групу на 50,7 % ($p < 0,05$), через 3 доби – на 68,4 % ($p < 0,05$), через 7 діб – на 70,1 % ($p < 0,05$). В динаміці показник досягав максимальної величини вже через 1 добу й залишався на такому ж рівня до 7 доби ($p > 0,05$). Порівняння дослідної групи 2 з дослідною групою 1 показало, що вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ в печінці за умов поєднання скелетної травми із гострою крововтратою в обсязі 1 % від маси тіла через 1 і 7 діб був статистично вірогідно більшим, порівняно із групою, в якій моделювали лише скелетну травму (відповідно на 33,6 та 48,3 %, $p_{1-2} < 0,05$). Через 3 доби відмінності між дослідними групами 1 і 2 виявилися статистично не значущими ($p > 0,05$).

Таблиця 3.1 – Вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ в печінці (мкмоль·кг⁻¹) за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою в об'ємі 1 і 2 % від маси тіла (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній кuartилі)

Дослідна група	Термін після гострої крововтрати		
	1 доба	3 доби	7 діб
Контроль = 6,33 (5,91; 6,45) (n= 6)			
<i>Дослідна група 1</i> Скелетна травма	7,14* (6,98; 7,21) (n= 10)	9,90* (9,28; 10,88) (n= 10)	7,26* (6,98; 7,91) (n= 10)
<i>Дослідна група 2</i> Скелетна травма + гостра крововтрата 1 % від маси тіла	9,54* (9,26; 10,24) (n= 8)	10,64* (10,25; 11,07) (n= 8)	10,77* (10,06; 11,00) (n= 8)
<i>Дослідна група 3</i> Скелетна травма + гостра крововтрата 2 % від маси тіла	13,90* (12,40; 14,82) (n= 7)	15,75* (14,91; 16,95) (n= 6)	16,09* (14,78; 16,79) (n= 6)
p ₁₋₂	<0,05	>0,05	<0,05
p ₁₋₃	<0,05	<0,05	<0,05
p ₂₋₃	<0,05	<0,05	<0,05
Примітка. Тут і в інших таблицях розділу 3: * – відмінності стосовно контрольної групи статистично вірогідні, p<0,05; p ₁₋₂ – вірогідність відмінностей між дослідними групами 1 і 2; p ₁₋₃ – вірогідність відмінностей між дослідними групами 1 і 3; p ₂₋₃ – вірогідність відмінностей між дослідними групами 2 і 3.			

Додаткове моделювання гострої крововтрати в обсязі 2 % від маси тіла на тлі скелетної травми супроводжувалося найбільшими порушеннями вмісту ТБК-активних продуктів ПОЛ у печінці. Так, через 1 добу показник порівняно з контролем зріс у 2,20 раза (p<0,05), через 3 доби – у 2,49 раза (p<0,05), через 7 діб – у 2,54 раза (<0,05). В динаміці показник поступово зростав до 3 доби (на 13,6 % перевищив результат 1 доби експерименту, p<0,05) і залишався на такому ж рівні до 7 доби (p>0,05).

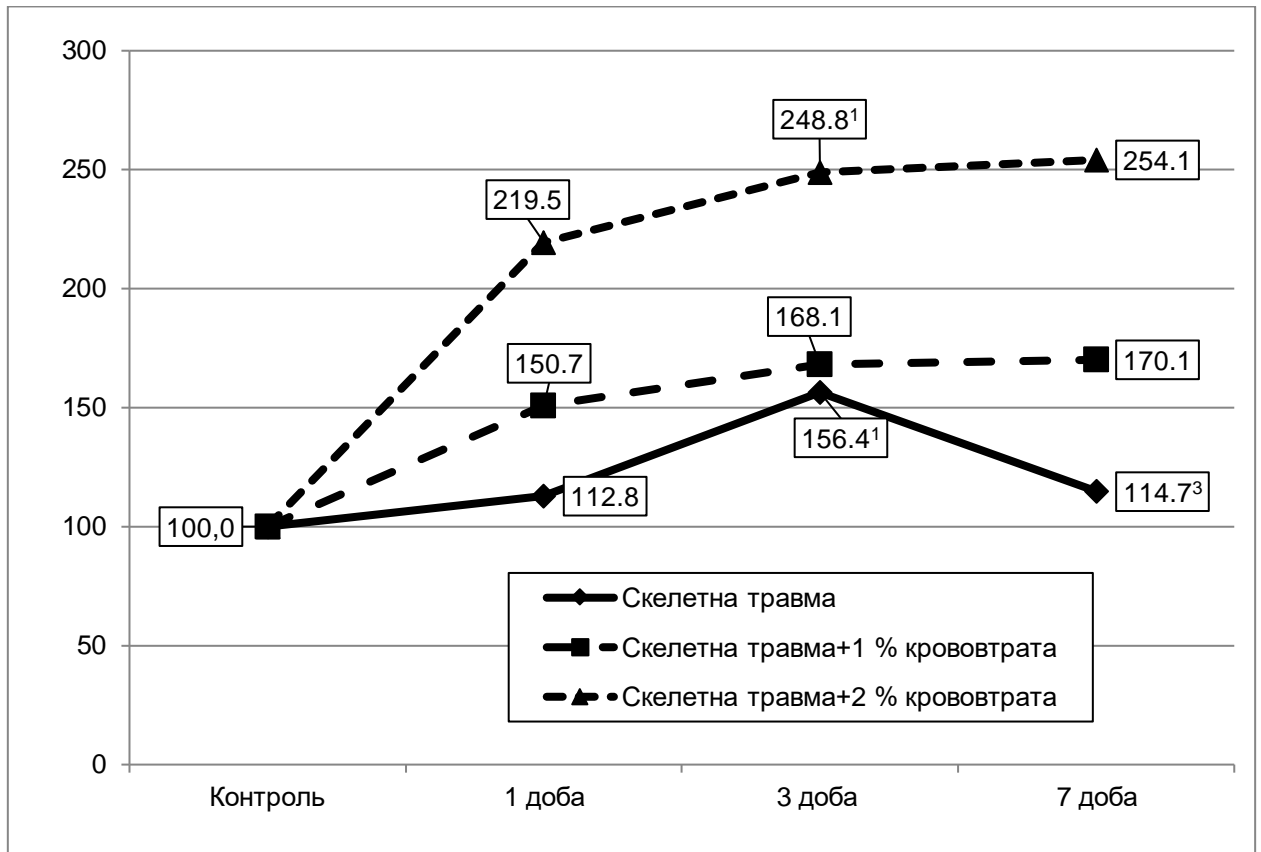


Рисунок 3.1 – Динаміка ТБК-активних продуктів ПОЛ в печінці (у відсотках до рівня контрольної групи) за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою в об'ємі 1 і 2 % від маси тіла

Примітка. Тут і на рисунках 3.3, 3.5, 3.7, 3.9, 3.11, 3.13, 3.15, 3.17 та 3.19: ^{1,3} – відмінності стосовно результатів 1 і 3 діб експерименту статистично вірогідні ($p < 0,05$).

Порівняно з дослідною групою 1, у дослідній групі 3 вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ у печінці у всі терміни посттравматичного періоду був істотно більшим: відповідно на 94,7, 15,1 % та у 2,22 раза ($p_{1-3} < 0,05$ у всі терміни спостереження). Порівняно з дослідною групою 2, у дослідній групі 3 величина досліджуваного показника теж у всі терміни посттравматичного періоду виявилася статистично вірогідно більшою, порівняно з результатом дослідної групи 1: відповідно на 45,7, 48,0 та 49,4 % ($p_{2-3} < 0,05$ у всі терміни спостереження).

Застосування з метою корекції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату у щурів зі скелетною травмою, ускладненою гострою крововтратою в обсязі 2 % від маси тіла (рис. 3.2), порівняно зі щурами без

корекції сприяло статистично значущому зменшенню вмісту ТБК-активних продуктів ПОЛ у печінці (на 23,8 %, $p < 0,05$). Незважаючи на це, показник продовжував залишався істотно більшим, ніж у контролі (на 93,7 %, $p < 0,05$).

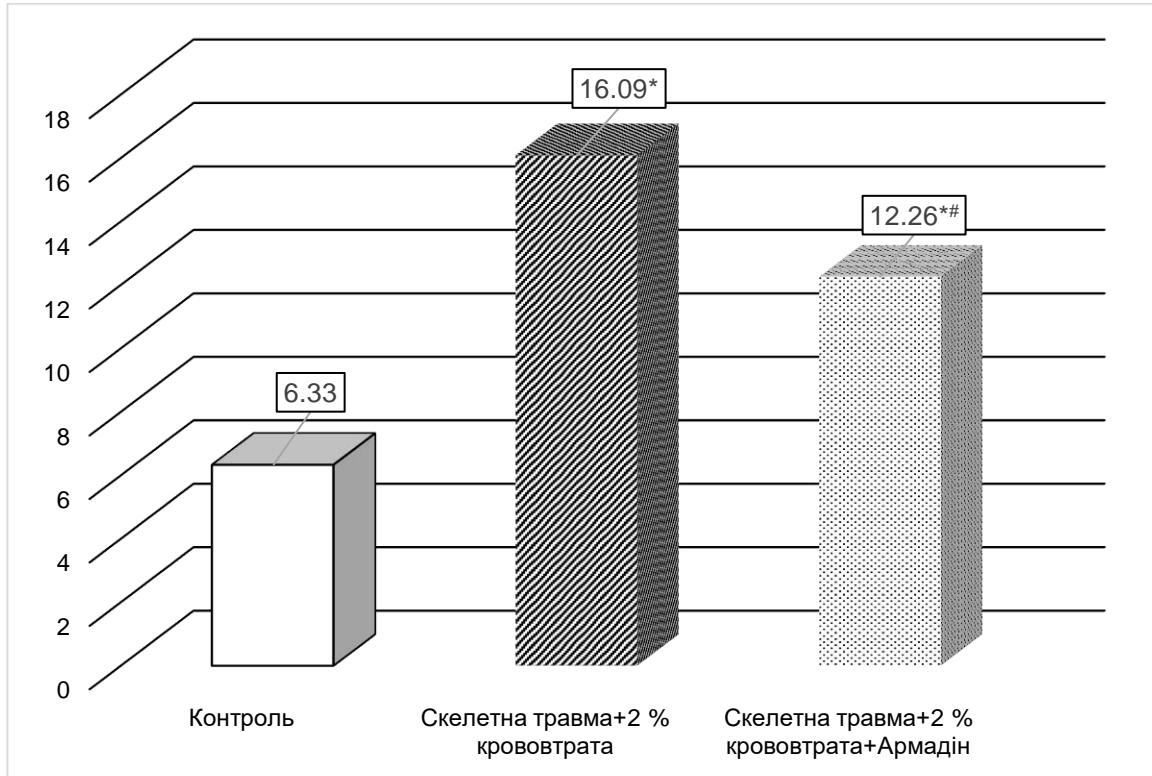


Рисунок 3.2 – Вплив 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату на вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ у печінці ($\mu\text{моль} \cdot \text{кг}^{-1}$) за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою в обсязі 2 % від маси тіла

Примітка. Тут і на рисунках 3.2, 3.4, 3.6, 3.8, 3.10, 3.12, 3.14, 3.16, 3.18, 3.20: * – відмінності стосовно контрольної групи статистично вірогідні ($p < 0,05$); # – відмінності стосовно групи зі скелетною травмою, ускладненою гострою крововтратою, статистично вірогідні ($p < 0,05$).

Аналіз СОД-активності печінки показав (табл. 3.2, рис. 3.3), що під впливом скелетної травми, порівняно з контролем, величина досліджуваного показника через 1 і 3 доби експерименту істотно зростала (відповідно на 16,2 та 33,5 %, $p < 0,05$). Через 7 діб відмінності стосовно контрольної групи були статистично не вірогідними ($p > 0,05$). В динаміці показник досягав максимальної величини до 3 доби (на 14,9 % перевищував результат 1 доби експерименту, $p < 0,05$) і до 7 доби знижувався. В цей термін показник ставав на 22,5 % меншим, ніж через 3 доби ($p < 0,05$).

Таблиця 3.2 – СОД-активність печінки (ум.од.·мг⁻¹) за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою в об'ємі 1 і 2 % від маси тіла (Ме (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній квантилі)

Дослідна група	Термін після гострої крововтрати		
	1 доба	3 доби	7 діб
Контроль = 0,173 (0,163; 0,180) (n= 6)			
<i>Дослідна група 1</i> Скелетна травма	0,201* (0,184; 0,210) (n= 10)	0,231* (0,224; 0,238) (n= 10)	0,179 (0,156; 0,186) (n= 10)
<i>Дослідна група 2</i> Скелетна травма + гостра крововтрата 1 % від маси тіла	0,125* (0,123; 0,132) (n= 8)	0,120* (0,108; 0,126) (n= 8)	0,114* (0,107; 0,124) (n= 8)
<i>Дослідна група 3</i> Скелетна травма + гостра крововтрата 2 % від маси тіла	0,099* (0,095; 0,117) (n= 7)	0,090* (0,083; 0,092) (n= 6)	0,076* (0,065; 0,085) (n= 6)
p ₁₋₂	<0,05	<0,05	<0,05
p ₁₋₃	<0,05	<0,05	<0,05
p ₂₋₃	<0,05	<0,05	<0,05

Ускладнення скелетної травми гострою крововтратою в обсязі 1 % від маси тіла викликала істотне зниження СОД-активності печінки: через 1 добу показник порівняно з контролем зменшився на 27,7 % ($p < 0,05$), через 3 доби – на 30,6 % ($p < 0,05$), через 7 діб – на 34,1 % ($p < 0,05$). В динаміці, показник досягав мінімальної величин через 1 добу й залишався на такому ж рівні до 7 доби експерименту ($p > 0,05$). Порівняння з дослідних груп 1 і 2 показало, що за умов скелетної травми і гострої крововтрати в обсязі 1 % від маси тіла показник у всі терміни експерименту був статистично вірогідно меншим, ніж у групі, в якій моделювали лише скелетну травму: відповідно на 92,1, 48,0 та 36,3 % ($p_{1-2} < 0,05$).

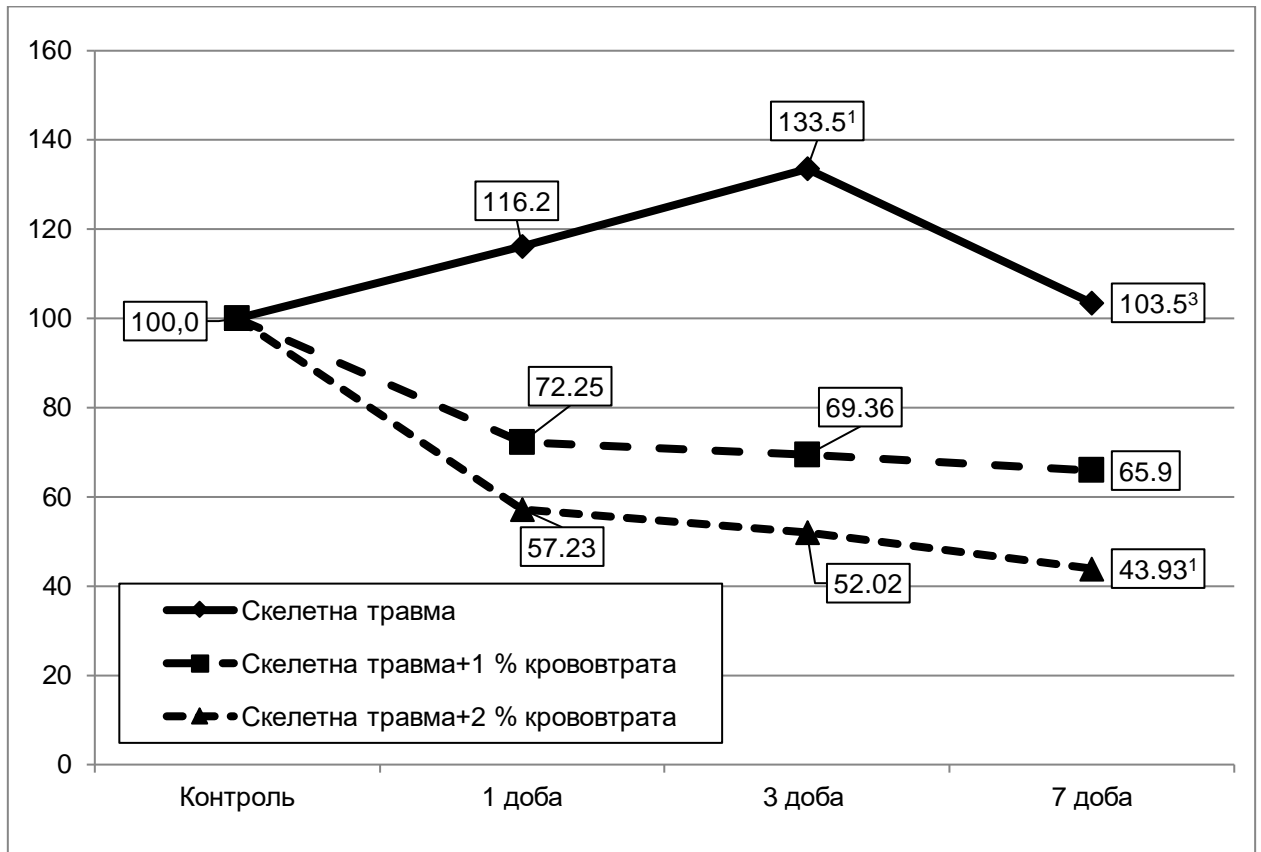


Рисунок 3.3 – Динамка СОД-активності печінки (у відсотках до рівня контрольної групи) за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою в об'ємі 1 і 2 % від маси тіла

Додаткове моделювання гострої крововтрати в обсязі 2 % від маси тіла на тлі скелетної травми супроводжувалося більшими порушеннями СОД-активності печінки. Показник через 1 добу експерименту порівняно з контролем ставав меншим на 42,8 % ($p < 0,05$), через 3 доби – на 48,0 % ($p < 0,05$), через 7 діб – на 56,0 % ($p < 0,05$). В динаміці показник з 1 до 7 доби експерименту поступово знижувався і через 7 діб ставав на 39,2% меншим, ніж через 1 добу ($p < 0,05$). Порівняння дослідних груп 3 і 1 показало, що за умов скелетної травми і гострої крововтрати в обсязі 2 % від маси тіла СОД-активність виявилася у всі терміни експерименту статистично вірогідно меншою, ніж за умов моделювання лише скелетної травми: відповідно на 57,8, 61,0 та 57,5 % ($p_{1-3} < 0,05$ у всі терміни експерименту). Порівняно з дослідною групою 2, у дослідній групі 3 показник теж був меншим: через 1 добу – на

20,8 % ($p_{2-3}<0,05$), через 3 доби – на 25,0 % ($p_{2-3}<0,05$), через 7 діб – на 33,3 % ($p_{2-3}<0,05$).

Застосування з метою корекції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату в щурів зі скелетною травмою, ускладненою гострою крововтратою в обсязі 2 % від маси тіла (рис. 3.4), порівняно зі щурами без корекції сприяло статистично значущому зростанню СОД-активності печінки (на 28,9 %, $p<0,05$). Проте показник залишався на 43,4 % меншим, ніж у контролі ($p<0,05$).

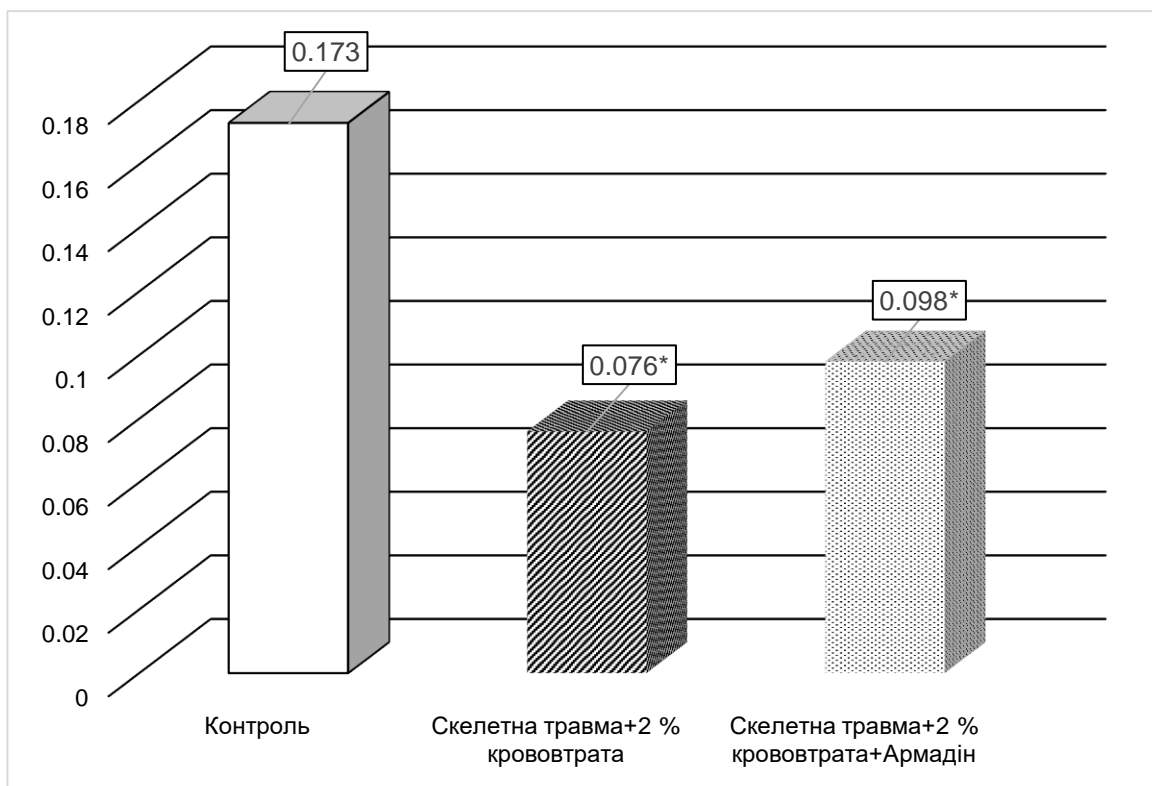


Рисунок 3.4 – Вплив 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату на СОД-активність печінки (ум.од.·мг⁻¹) за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою в обсязі 2 % від маси тіла

У свою чергу каталазна активність печінки (табл. 3.3, рис. 3.5) через 1 і 3 доби посттравматичного періоду порівняно з контролем істотно зростала: відповідно на 32,3 та 25,1 % ($p<0,05$), через 7 діб – знижувалася й досягала рівня контролю ($p>0,05$).

Таблиця 3.3 – Каталазна активність печінки (мккат·кг⁻¹) за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою в об'ємі 1 і 2 % від маси тіла (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній кuartилі)

Дослідна група	Термін після гострої крововтрати		
	1 доба	3 доби	7 діб
Контроль = 0,164 (0,157; 0,170) (n= 6)			
<i>Дослідна група 1</i> Скелетна травма	0,217* (0,194; 0,235) (n= 10)	0,205* (0,189; 0,224) (n= 10)	0,177 (0,168; 0,198) (n= 10)
<i>Дослідна група 2</i> Скелетна травма + гостра крововтрата 1 % від маси тіла	0,153 (0,143; 0,168) (n= 8)	0,134* (0,128; 0,143) (n= 8)	0,113* (0,102; 0,129) (n= 8)
<i>Дослідна група 3</i> Скелетна травма + гостра крововтрата 2 % від маси тіла	0,127* (0,119; 0,131) (n= 7)	0,093* (0,089; 0,108) (n= 6)	0,087* (0,070; 0,088) (n= 6)
p ₁₋₂	<0,05	<0,05	<0,05
p ₁₋₃	<0,05	<0,05	<0,05
p ₂₋₃	<0,05	<0,05	<0,05

Після нанесення скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою в обсязі 1 % від маси тіла, показник порівняно з контролем, навпаки, знижувався і, починаючи з 3 доби експерименту, ставав статистично вірогідно меншим (відповідно на 18,3 та 31,1 %, p<0,05). В динаміці показник поступово знижувався і через 7 діб експерименту досягав мінімальної величини. В цей термін показник ставав на 26,1 % меншим, ніж через 1 добу експерименту (p<0,05). Порівняння дослідних груп 1 і 2 показало, що за умов скелетної травми і гострої крововтрати в обсязі 1 % від маси тіла показник у всі терміни експерименту був статистично вірогідно меншим, ніж у

групі, в якій моделювали лише скелетну травму: відповідно на 11,6, 22,5 та 34,7 % ($p_{1-2}<0,05$).

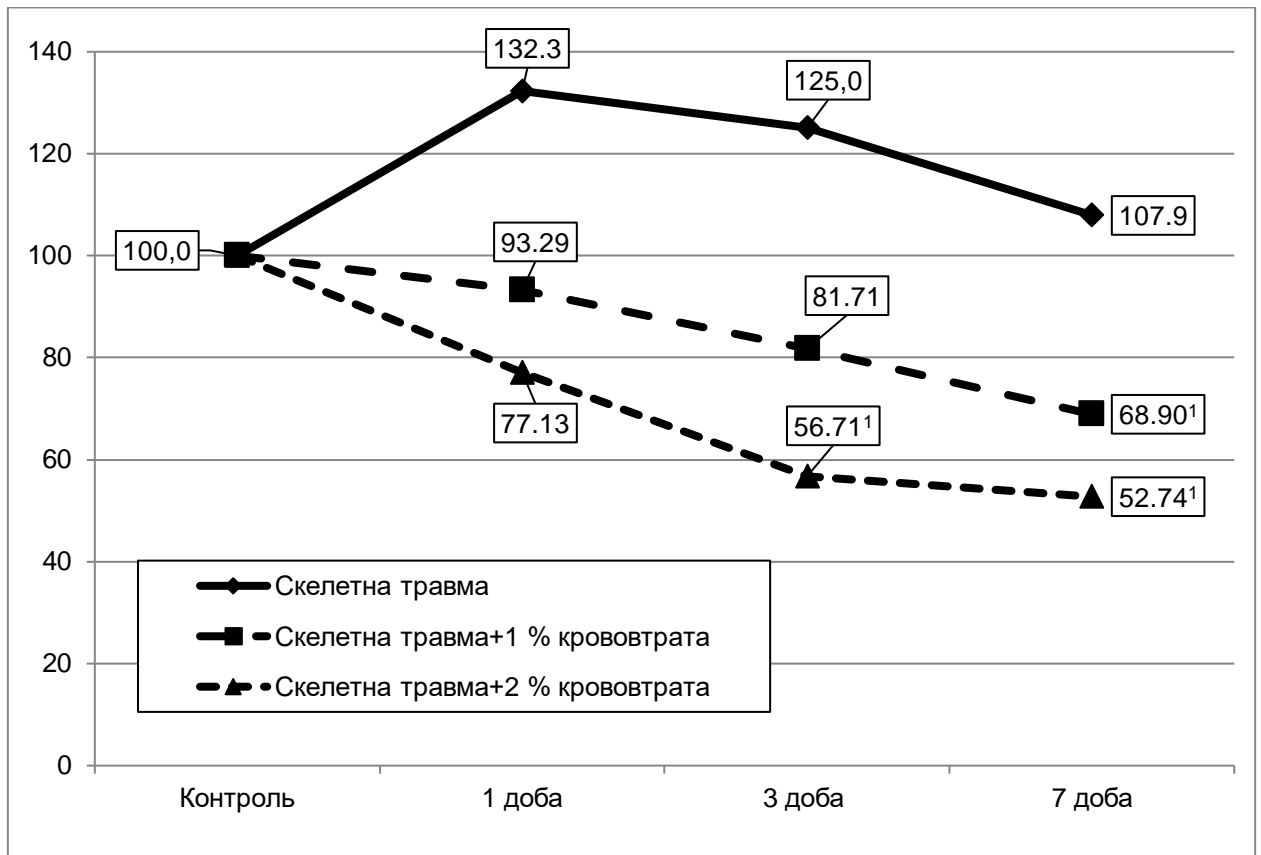


Рисунок 3.5 – Динаміка каталазної активності печінки (у відсотках до рівня контрольної групи) за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою в об'ємі 1 і 2 % від маси тіла

Після нанесення скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою в обсязі 2 % від маси тіла, порушення каталазної активності печінки порівняно з контролем ставали ще більшими. Через 1 добу показник знижувався на 22,6 % ($p<0,05$), через 3 доби – на 43,3 % ($p<0,05$), через 7 діб – на 47,3 % ($p<0,05$). Порівняння дослідних груп 3 і 1 показало, що за умов скелетної травми і гострої крововтрати в обсязі 2 % від маси тіла каталазна активність виявилася у всі терміни експерименту статистично вірогідно меншою, ніж за умов моделювання лише скелетної травми: відповідно на 41,5, 54,6 та 50,8 % ($p_{1-3}<0,05$ у всі терміни експерименту). Порівняно з дослідною групою 2, у дослідній групі 3 показник теж був меншим: через 1

добу – на 17,0 % ($p_{2-3}<0,05$), через 3 доби – на 30,6 % ($p_{2-3}<0,05$), через 7 діб – на 23,0 % ($p_{2-3}<0,05$).

Застосування з метою корекції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату в щурів зі скелетною травмою, ускладненою гострою крововтратою в обсязі 2 % від маси тіла (рис. 3.6), порівняно зі щурами без корекції сприяло статистично значущому зростанню каталазної активності печінки (на 17,2 %, $p<0,05$), проте показник залишався на 37,8 % меншим, ніж у контролі ($p<0,05$).

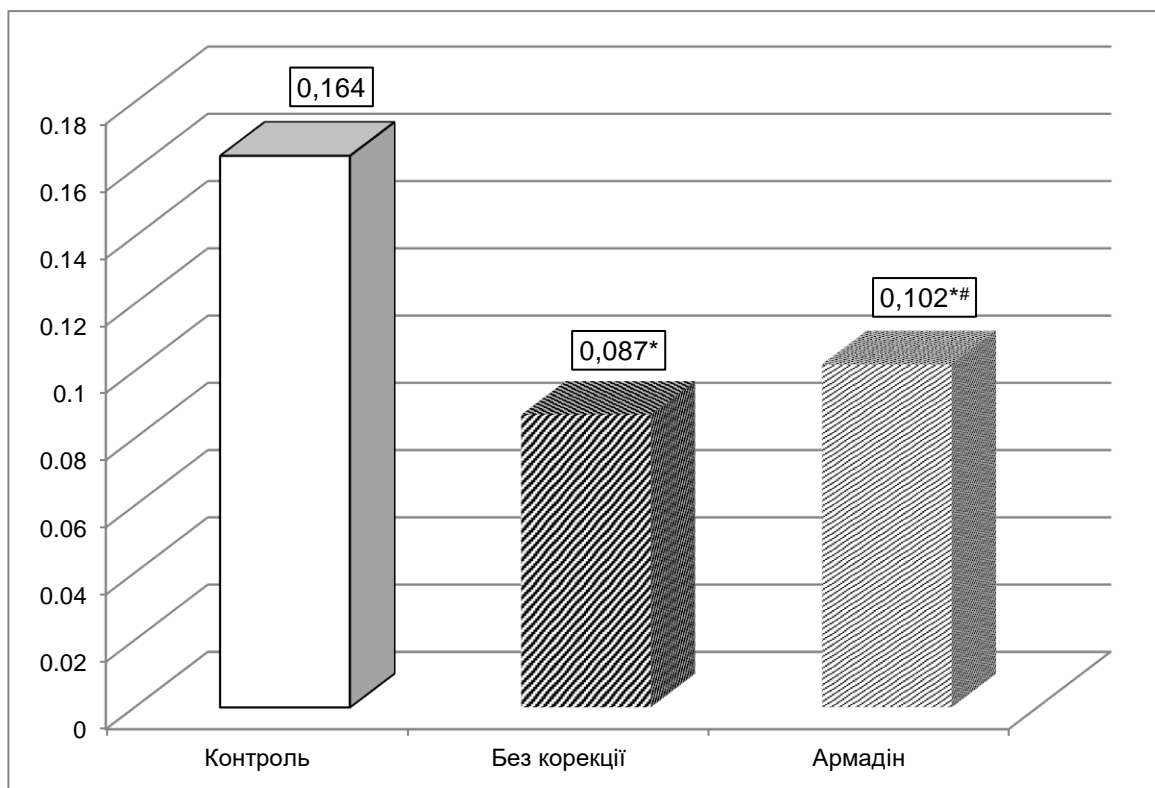


Рисунок 3.6 – Вплив 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату на каталазну активність печінки (мкат·кг⁻¹) за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою

Дослідження величина АПІ печінки показало (табл. 3.4, рис. 3.7), що внаслідок моделювання скелетної травми показник через 1 добу посттравматичного періоду порівняно з контролем зростав (на 15,6 %), проте результат виявився статистично не вірогідним ($p>0,05$).

Через 3 доби показник знижувався і ставав суттєво меншим як порівняно з контролем (на 21,7 %, $p < 0,05$), так і порівняно з результатом 1 доби експерименту (на 32,2 %, $p < 0,05$). До 7 доби показник підвищувався й суттєво не відрізнявся від рівня контролю ($p > 0,05$) та результатів 1 і 3 діб експерименту ($p > 0,05$).

Таблиця 3.4 – Величина АПІ печінки (ум.од.) за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою в об'ємі 1 і 2 % від маси тіла (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній кuartилі)

Дослідна група	Термін після гострої крововтрати		
	1 доба	3 доби	7 діб
Контроль = 2,63 (2,48; 2,90) (n= 6)			
<i>Дослідна група 1</i> Скелетна травма	3,04 (2,777; 3,29) (n= 10)	2,06* (1,88; 2,16) (n= 10)	2,34 (2,15; 2,75) (n= 10)
<i>Дослідна група 2</i> Скелетна травма + гостра крововтрата 1 % від маси тіла	1,52* (1,45; 1,71) (n= 8)	1,24* (1,14; 1,34) (n= 8)	1,05* (0,95; 1,24) (n= 8)
<i>Дослідна група 3</i> Скелетна травма + гостра крововтрата 2 % від маси тіла	0,91* (0,81; 1,00) (n= 7)	0,66* (0,55; 0,71) (n= 6)	0,50* (0,43; 0,55) (n= 6)
p_{1-2}	<0,05	<0,05	<0,05
p_{1-3}	<0,05	<0,05	<0,05
p_{2-3}	<0,05	<0,05	<0,05

Внаслідок ускладнення скелетної травми гострою крововтратою в об'ємі 1 % від маси тіла відмічали суттєве зменшення величини АПІ печінки порівняно з контролем вже через 1 добу експерименту (на 42,1 %, $p < 0,05$). У наступні терміни посттравматичного періоду показник поступово знижувався

й через 3 доби ставав на 52,9 % меншим, порівняно з контролем ($p < 0,05$) та на 18,4 % меншим, порівняно з результатом 1 доби експерименту ($p < 0,05$). На такому ж рівні показник знаходився й через 7 діб експерименту ($p > 0,05$) і був на 60,0 % меншим, ніж у контролі ($p < 0,05$) та на 30,9 % порівняно з результатом 1 доби ($p < 0,05$).

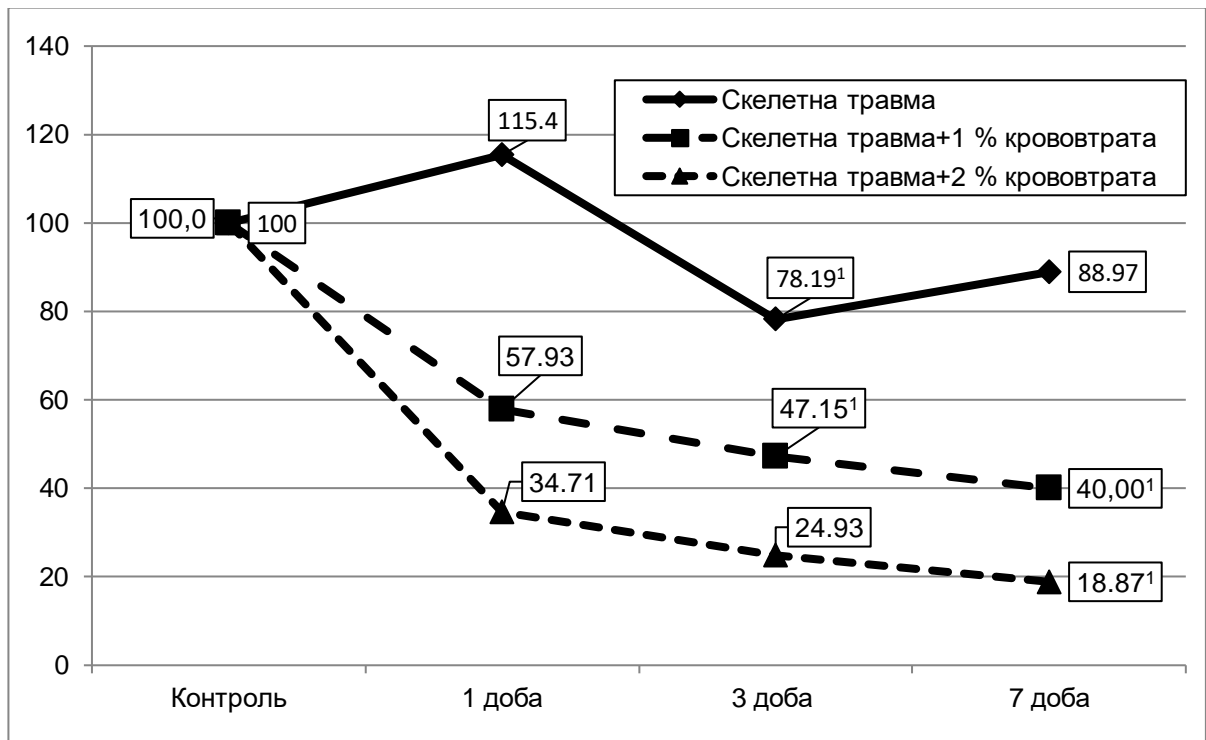


Рисунок 3.7 – Динаміка величини АПІ печінки (у відсотках до рівня контрольної групи) за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою в об'ємі 1 і 2 % від маси тіла

Ускладнення скелетної травми гострою крововтратою в обсязі 2 % від маси тіла супроводжувалося найбільшими порушеннями величини АПІ печінки порівняно з контролем. Через 1 добу експерименту показник ставав істотно меншим на 65,3 % ($p < 0,05$), через 3 доби – на 80,1 % ($p < 0,05$), через 7 діб – на 45,0 % ($p < 0,05$). Як видно, з 1 до 7 діб показник знижувався й через 7 діб був статистично вірогідно меншим, ніж через 1 добу (на 45,0 %, $p < 0,05$), й суттєво не відрізнявся від результату 3 доби ($p > 0,05$).

Порівняння дослідних груп між собою встановило, що у всі терміни експерименту величина АПІ печінки була статистично вірогідно меншою у

дослідній групі 2 порівняно з дослідною групою 1: через 1 добу – на 50,0 %, через 3 доби – на 39,8 %, через 7 діб – на 55,1 % ($p_{1-2}<0,05$). У дослідній групі 3 показник був істотно меншим, ніж у дослідних групах 1 і 2 теж у всі терміни експерименту ($p_{1-3}<0,05$, $p_{2-3}<0,05$).

Застосування з метою корекції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату в щурів зі скелетною травмою, ускладненою гострою крововтратою в обсязі 2 % від маси тіла (рис. 3.8), порівняно зі щурами без корекції сприяло статистично значущому зростанню величини АПІ печінки (на 60,0 %, $p<0,05$), проте показник залишатися на 69,6 % меншим, ніж у контролі ($p<0,05$).

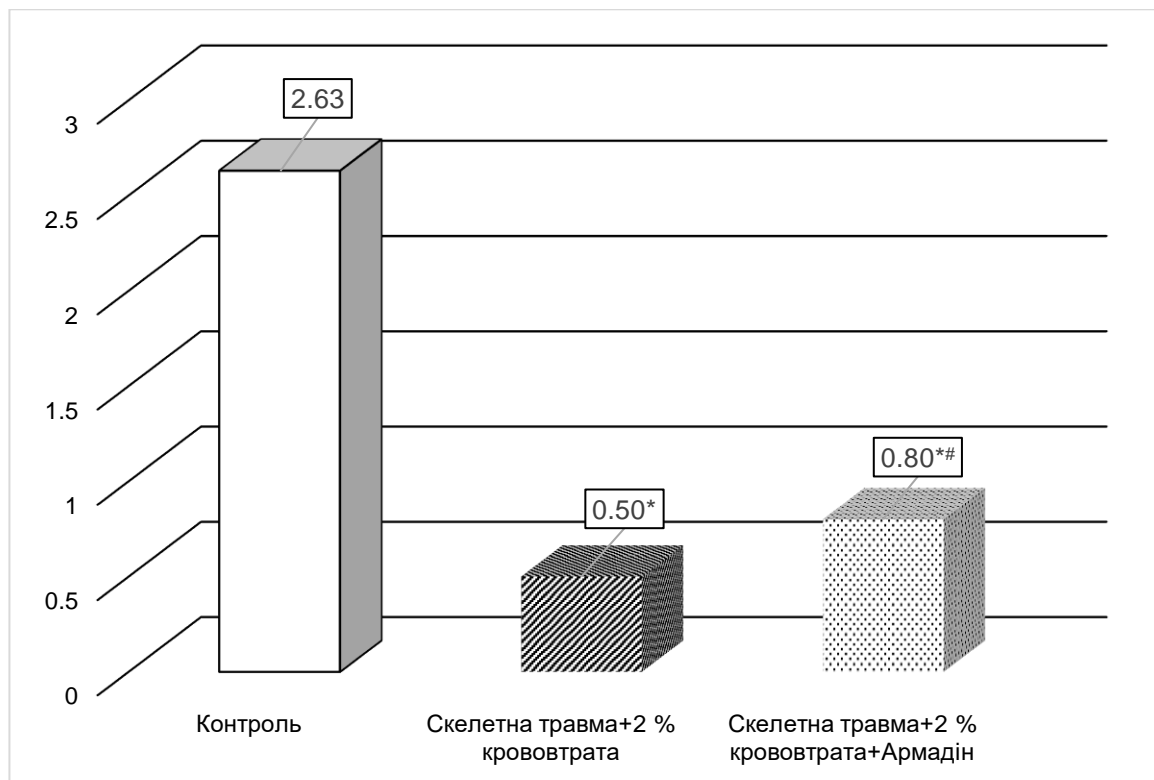


Рисунок 3.8 – Вплив 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату на величину АПІ печінки (ум.од.) за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою

Таким чином, внаслідок моделювання лише скелетної травми відмічають посилення активності процесів ліпідної пероксидації в печінці, що виявляють статистично значущим зростанням порівняно з контролем

вмісту ТБК-активних продуктів ПОЛ з максимумом через 3 доби експерименту та наступним зниженням через 7 діб, яке не досягає рівня контролю. За цих умов СОД- і каталазна активність печінки порівняно з контролем зростає з максимумом відповідно через 3 й 1 доби і наступною нормалізацією до 7 доби експерименту.

Ускладнення скелетної травми гострою крововтратою в обсязі 1 % від маси тіла сприяє ще більшому зростанню вмісту в печінці ТБК-активних продуктів ПОЛ, який досягає максимуму через 1 добу і залишається на такому ж рівні до 7 доби експерименту. В цих умовах СОД- і каталазна активність печінки, навпаки, знижуються з 1 до 7 діб експерименту, що стає статистично значущим порівняно з контролем, починаючи з 3 доби експерименту. Порівняно з дослідною групою, в якій моделювали лише скелетну травму, вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ у печінці істотно менший через 1 і 7 діб експерименту, СОД- і каталазна активність – у всі терміни спостереження. Найбільші порушення виникають після моделювання скелетної травми та гострої крововтрати в обсязі 2 % від маси тіла. Вміст у печінці ТБК-активних продуктів ПОЛ зростає, СОД- і каталазна активність знижуються з 1 до 7 діб експерименту. Показники у всі терміни експерименту статистично вірогідно відмінні порівняно з дослідними групами, в яких моделювали лише скелетну травму та скелетну травму, ускладнену гострою крововтратою в обсязі 1 % від маси тіла.

Моделювана скелетна травма супроводжується зміщенням АПІ печінки в бік домінування прооксидантних механізмів з максимумом через 3 доби із наступною нормалізацією до 7 доби посттравматичного періоду. Ускладнення скелетної травми гострою крововтратою в об'ємі 1 % від маси тіла поглиблює виявлені порушення, отримані при моделювання ізольованої скелетної травми. За умов ускладнення скелетної травми гострою крововтратою в об'ємі 2 % від маси тіла величина АПІ печінки статистично вірогідно менша як порівняно з контролем, так і з іншими дослідними

групами у всі термін спостереження.

Застосування щурам зі скелетною травмою та гострою крововтратою в обсязі 2 % від маси тіла 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату порівняно зі щурами без корекції через 7 діб супроводжується статистично вірогідним зменшенням у печінці концентрації ТБК-активних продуктів ПОЛ, підвищенням СОД- і каталазної активності, а також зміщенням величини АПІ в бік домінування прооксидантних механізмів. За умов корекції досліджувані показники не досягають рівня контрольної групи і залишаються статистично вірогідно відмінними.

3.2 Динаміка показників цитолізу

Дослідження показали, що після нанесення лише скелетної травми АлАТ-активність сироватки крові (табл. 3.5, рис. 3.9) через 1 добу посттравматичного періоду ставала більшою від контролю на 26,75 % ($p < 0,05$). Через 3 доби показник досягав максимуму й у 2,02 раза перевищував контроль ($p < 0,05$) та на 59,7 % результат 1 доби експерименту ($p < 0,05$). У подальшому показник знижувався й був на 22,8 % меншим, ніж у попередній термін спостереження ($p < 0,05$), проте на 56,5 % переважав контроль ($p < 0,05$).

Після ускладнення скелетної травми гострою крововтратою в об'ємі 1 % від маси тіла АлАТ-активність сироватки крові поступово зростала до 3 доби експерименту. В цей термін показник у 2,32 раза перевищував контроль ($p < 0,05$) та на 38,8 % результат 1 доби експерименту ($p < 0,05$). Через 7 діб показник дещо зростав, проте відмінності стосовно 3 доби експерименту були статистично не вірогідними ($p > 0,05$). В цей термін показник на 61,8 % перевищував результат дослідної групи 1 ($p < 0,05$). Нанесення скелетної травми та гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси тіла

супроводжувалося найбільшими порушеннями. АлАТ-активність сироватки крові поступово зростала з 1 до 7 діб експерименту й перевищувала контроль відповідно у 2,31, 3,00 та 3,41 раза ($p < 0,05$ у всі терміни посттравматичного періоду).

Таблиця 3.5 – АлАТ-активність сироватки крові (Од.·л⁻¹) за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою в об'ємі 1 і 2 % від маси тіла (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній кuartилі)

Дослідна група	Термін після гострої крововтрати		
	1 доба	3 доби	7 діб
Контроль = 81,00 (75,60; 87,15) (n= 6)			
<i>Дослідна група 1</i> Скелетна травма	102,6* (91,8; 113,2) (n= 10)	163,9* (151,3; 176,1) (n= 10)	126,6* (110,6; 138,4) (n= 10)
<i>Дослідна група 2</i> Скелетна травма + гостра крововтрата 1 % від маси тіла	135,3* (132,5; 138,6) (n= 8)	187,8* (177,5; 201,5) (n= 8)	204,8* (194,6; 219,7) (n= 8)
<i>Дослідна група 3</i> Скелетна травма + гостра крововтрата 2 % від маси тіла	187,3* (166,4; 198,9) (n= 7)	242,6* (236,7; 251,4) (n= 6)	276,3* (255,8; 291,8) (n= 6)
p ₁₋₂	<0,05	>0,05	<0,05
p ₁₋₃	<0,05	<0,05	<0,05
p ₂₋₃	<0,05	<0,05	<0,05

У кожен наступний термін спостереження показник статистично вірогідно був більшим, ніж попередній результат ($p < 0,05$). Порівняння дослідних груп між собою показало, що через 1 добу експерименту зі збільшенням тяжкості травми порушення АлАТ-активності ставали

більшими ($p_{1-2}<0,05$, $p_{1-3}<0,05$, $p_{2-3}<0,05$). Звертає на себе увагу той факт, що через 3 і 7 діб посттравматичного періоду величина показника між дослідними групами 1 і 2 статистично вірогідно не відрізнялися ($p_{1-2}>0,05$). Водночас у ці терміни в дослідній групі 3 показник істотно перевищував результат 1 і 2 дослідних груп: через 3 доби – відповідно на 48,0 % ($p_{1-3}<0,05$) та на 29,2 % ($p_{2-3}<0,05$); через 7 діб – відповідно у 2,18 раза ($p_{1-3}<0,05$) та на 34,9 % ($p_{2-3}<0,05$).

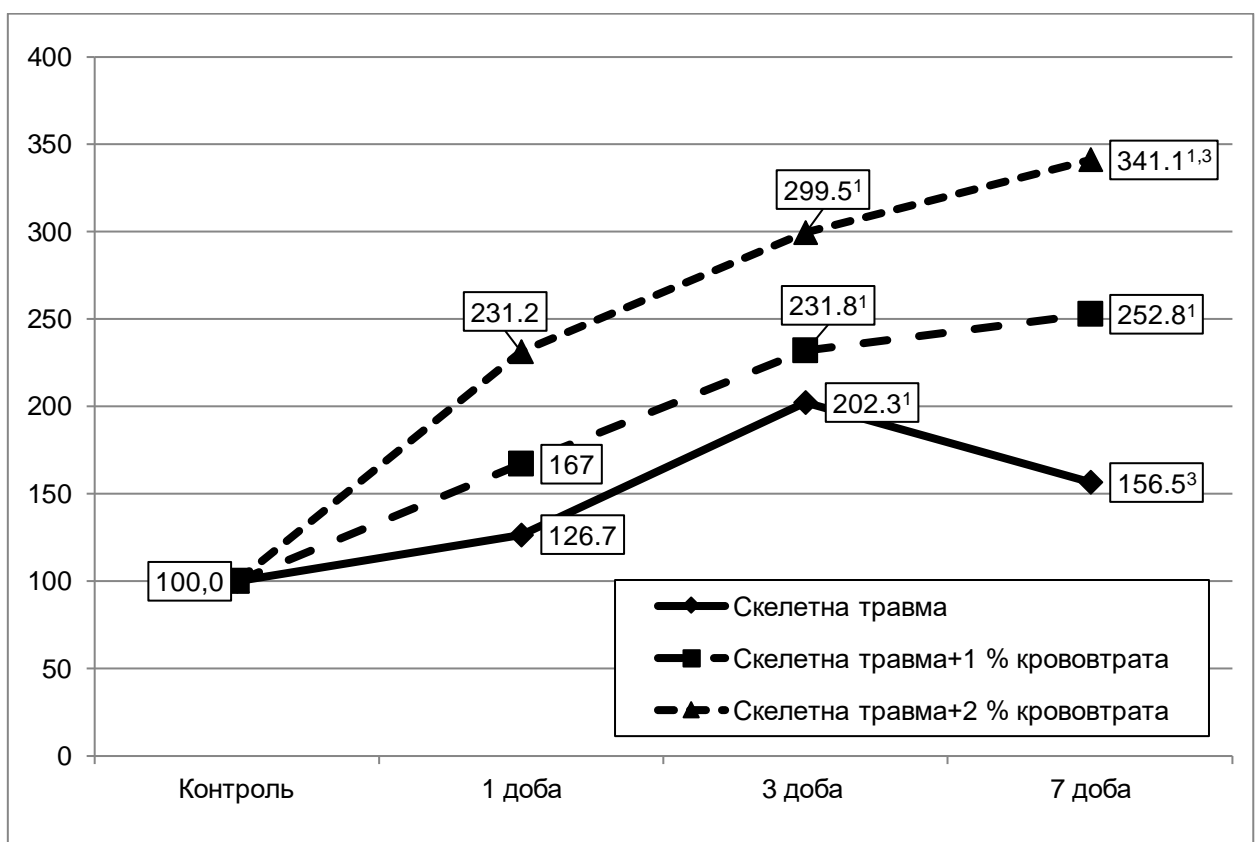


Рисунок 3.9 – Динаміка АлАТ-активності печінки (у відсотках до рівня контрольної групи) за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою в об'ємі 1 і 2 % від маси тіла

Застосування з метою корекції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату в щурів зі скелетною травмою, ускладненою гострою крововтратою в обсязі 2 % від маси тіла (рис. 3.10), порівняно зі щурами без корекції сприяло статистично значущому зниженню АлАТ-активності

сироватки (на 16,7 %, $p < 0,05$), проте показник залишався у 2,84 раза більшим, ніж у контролі ($p < 0,05$).

У свою чергу АсАТ-активність сироватки крові (табл. 3.6, рис. 3.11) під впливом скелетної травми порівняно з контролем теж зростала вже через 1 добу посттравматичного періоду (на 16,6 %, $p < 0,05$).

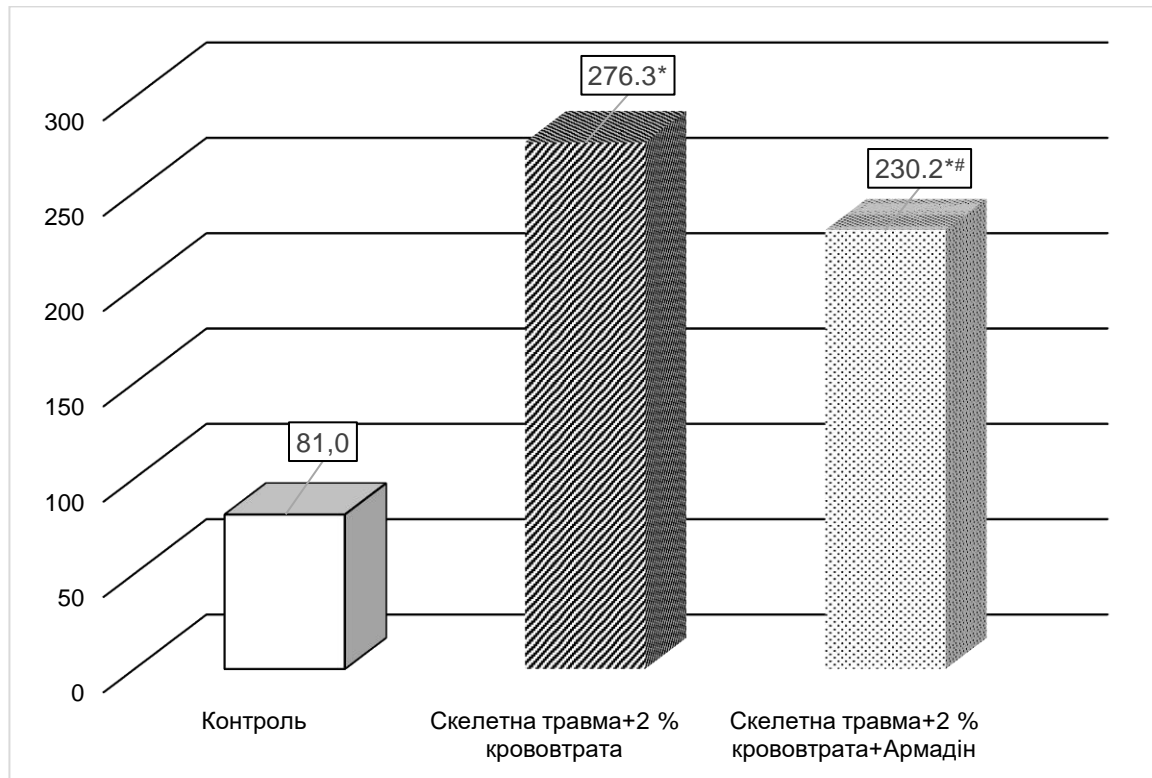


Рисунок 3.10 – Вплив 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцината на АЛАТ-активність сироватки крові (Од.·л⁻¹) за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою

Показник досягав максимальної величини через 3 доби і ставав на 89,6 % більшим порівняно з контролем ($p < 0,05$) та на 59,7 % порівняно з результатом 1 доби ($p < 0,05$). Через 7 діб показник знижувався (на 22,8 % порівняно з результатом 3 доби експерименту, $p < 0,05$), проте продовжував бути на 35,9 % більшим, ніж у контролі ($p < 0,05$). Ускладнення скелетної травми гострою крововтратою в об'ємі 1 % від маси тіла супроводжувалося більшими порушеннями. Показник через 1 добу експерименту перевищував

контроль на 30,4 % ($p < 0,05$), через 3 доби – досягав максимального рівня й ставав більшим від контролю у 2,26 раза ($p < 0,05$) та на 38,8 % – порівняно з результатом 1 доби експерименту ($p < 0,05$). Через 7 діб показник залишався на такому ж рівні ($p > 0,05$) й у 2,33 раза перевищував контроль ($p < 0,05$).

Таблиця 3.6 – АсАТ-активність сироватки крові (Од.·л⁻¹) за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою в об'ємі 1 і 2 % від маси тіла (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній кuartилі)

Дослідна група	Термін після гострої крововтрати		
	1 доба	3 доби	7 діб
Контроль = 107,6 (101,3; 111,5) (n= 6)			
<i>Дослідна група 1</i> Скелетна травма	125,5* (117,4; 132,2) (n= 10)	204,0* (196,1; 223,9) (n= 10)	146,2* (130,6; 156,2) (n= 10)
<i>Дослідна група 2</i> Скелетна травма + гостра крововтрата 1 % від маси тіла	140,3* (135,9; 143,5) (n= 8)	243,3* (233,9; 253,9) (n= 8)	250,4* (236,0; 276,0) (n= 8)
<i>Дослідна група 3</i> Скелетна травма + гостра крововтрата 2 % від маси тіла	191,2* (174,2; 196,8) (n= 7)	276,7* (267,3; 291,7) (n= 6)	308,5* (297,5; 329,9) (n= 6)
p ₁₋₂	>0,05	<0,05	<0,05
p ₁₋₃	<0,05	<0,05	<0,05
p ₂₋₃	<0,05	<0,05	<0,05

Найбільші порушення виникали після моделювання скелетної травми та гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси тіла. Показник поступово зростав з 1 до 7 діб експерименту й був більшим від контролю відповідно на 77,7 %, у 2,57 та 2,88 раза ($p < 0,05$ порівняно з контролем у всі терміни

експерименту).

Слід відмітити, що у кожен наступний термін показник ставав статистично вірогідно більший, ніж у попередній ($p < 0,05$). Порівняння дослідних груп між собою показало, що через 1 добу не було істотних відмінностей між дослідними групами 1 і 2 ($p_{1-2} > 0,05$), в той час як у дослідній групі 3 показник статистично вірогідно перевищував результат цих дослідних груп (відповідно на 82,6 %, $p_{1-3} < 0,05$ та 38,4 %, $p_{2-3} < 0,05$). Через 3 і 7 діб показник зі зростанням тяжкості травми ставав істотно більшим ($p_{1-2} < 0,05$, $p_{1-3} < 0,05$, $p_{2-3} < 0,05$).

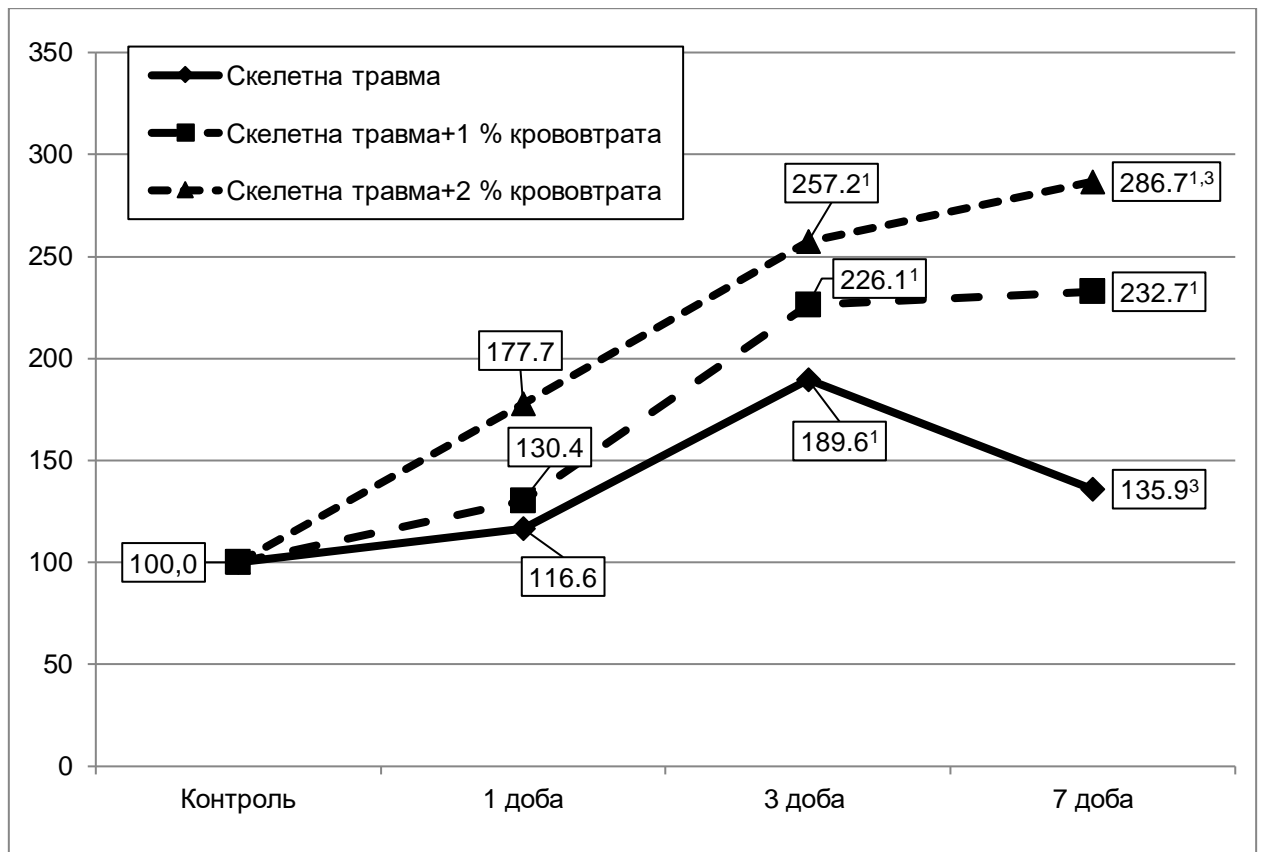


Рисунок 3.11 – Динаміка АсАТ-активності печінки (у відсотках до рівня контрольної групи) за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою в об'ємі 1 і 2 % від маси тіла

Застосування з метою корекції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату в щурів зі скелетною травмою, ускладненою гострою крововтратою в обсязі 2 % від маси тіла (рис. 3.12), порівняно зі щурами без

корекції сприяло статистично значущому зниженню АсАТ-активності сироватки крові на 10,7 %, $p < 0,05$), проте показник залишався у 2,56 раза більшим, ніж у контролі ($p < 0,05$).

Таким чином, нанесення лише скелетної травми порівняно з контрольною групою супроводжується посиленням процесів цитолізу, свідченням чого є збільшення АЛАТ- та АсАТ-активності сироватки крові. Однак, статистично значущим результат виявився лише через 3 доби експерименту – в період розвитку максимальних порушень досліджуваних показників. До 7 доби показники стихають й досягають контрольного рівня.

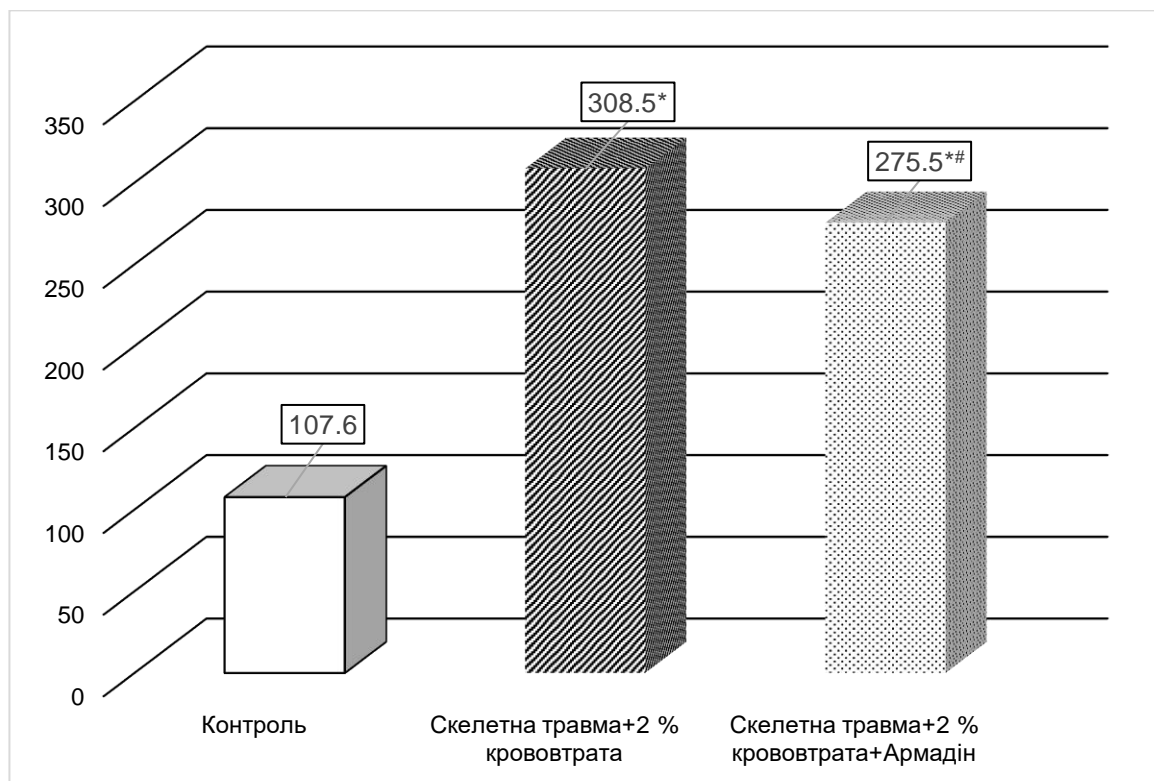


Рисунок 3.12 – Вплив 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату на АсАТ-активність сироватки крові (Од.·л⁻¹) за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою

Ускладнення скелетної травми гострою крововтратою супроводжується погіршенням досліджуваних показників. За умов гострої крововтрати в об'ємі 1 % від маси тіла активність у крові цитолітичних ферментів теж

поступово наростає з 1 до 3 діб посттравматичного періоду, проте порівняно з ізольованою скелетною травмою, до 7 доби не знижується, а продовжує залишатися на такому ж рівні. Разом з тим, АЛАТ-активність сироватки крові через 3-7 діб посттравматичного періоду, АсАТ-активність сироватки крові через 1 добу експерименту статистично вірогідно не відрізняється між дослідними групами, в яких моделювали лише скелетну травму та її поєднували з гострою крововтратою в об'ємі 1 % від маси тіла.

Ускладнення скелетної травми гострою крововтратою в обсязі 2 % від маси тіла викликає найбільші порушення досліджуваних показників вже з 1 доби експерименту. Показники поступово зростають з 1 до 7 діб і в усі терміни посттравматичного періоду статистично вірогідно більші, ніж в інших дослідних групах.

Застосування щурам зі скелетною травмою та гострою крововтратою в обсязі 2 % від маси тіла 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату порівняно зі щурами без корекції через 7 діб супроводжується статистично вірогідним зменшенням у сироватці крові АЛАТ- і АсАТ-активності. За умов корекції досліджувані показники не досягають рівня контрольної групи і залишаються статистично вірогідно більшими.

3.3 Динаміка показників ендогенної інтоксикації

Дослідження показали, що вміст фракції МСМ₂₃₈ у сироватці крові під впливом скелетної травми порівняно з контролем зростає у всі терміни спостереження (табл. 3.7, рис. 3.13), проте результат виявився статистично не вірогідним ($p > 0,05$).

Ускладнення скелетної травми гострою крововтратою в обсязі 1 % від маси тіла порівняно з контролем супроводжувалося істотним зростанням фракції МСМ₂₃₈ у сироватці крові: через 1 добу експерименту – на 42,9 %,

через 3 доби – на 59,5 %, через 7 діб – на 71,4 % ($p < 0,05$). В динаміці показник досягав максимуму через 7 діб експерименту і був на 20,0 % більшим, ніж через 1 добу ($p < 0,05$). Порівняно зі щурами, яким моделювали лише скелетну травму, в дослідній групі 2 вміст у сироватці крові МСМ₂₃₈ виявився статистично вірогідно більшим через 3 і 7 діб експериментів (відповідно на 25,9 та 44,4 %, $p_{1-2} < 0,05$).

Таблиця 3.7 – Вміст фракції МСМ₂₃₈ у сироватці крові (ум.од.) за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою в об'ємі 1 і 2 % від маси тіла (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній квантилі)

Дослідна група	Термін після гострої крововтрати		
	1 доба	3 доби	7 діб
Контроль = 0,021 (0,019; 0,025) (n= 6)			
<i>Дослідна група 1</i> Скелетна травма	0,026 (0,024; 0,028) (n= 10)	0,027 (0,025; 0,030) (n= 10)	0,025 (0,025; 0,028) (n= 10)
<i>Дослідна група 2</i> Скелетна травма + гостра крововтрата 1 % від маси тіла	0,030* (0,028; 0,033) (n= 8)	0,034* (0,031; 0,036) (n= 8)	0,036* (0,034; 0,037) (n= 8)
<i>Дослідна група 3</i> Скелетна травма + гостра крововтрата 2 % від маси тіла	0,035* (0,035; 0,036) (n= 7)	0,039* (0,038; 0,040) (n= 6)	0,042* (0,041; 0,044) (n= 6)
p_{1-2}	$>0,05$	$<0,05$	$<0,05$
p_{1-3}	$<0,05$	$<0,05$	$<0,05$
p_{2-3}	$>0,05$	$<0,05$	$<0,05$

Ускладнення скелетної травми гострою крововтратою в обсязі 2 % від маси тіла супроводжувалися ще більшими порушеннями. Вміст МСМ₂₃₈ у сироватці крові порівняно з контролем через 1 добу збільшився на 66,7 %

($p < 0,05$), через 3 доби – на 85,7 % ($p < 0,05$), через 7 діб – у 2,00 раза ($p < 0,05$). В динаміці показник поступово збільшувався з 1 до 7 діб і через 3 доби статистично вірогідно перевищував результат 1 доби – на 11,4 % ($p < 0,05$), через 7 діб – результат 1 і 3 діб експерименту (відповідно на 20,0 % та на 7,7 % ($p < 0,05$)). Порівняно з дослідною групою 1, показник у всі терміни експерименту ставав статистично вірогідно більшим: через 1 добу – на 34,6 %, через 3 доби – на 44,4 %, через 7 діб – на 68,0 % ($p_{1-3} < 0,05$ у всі терміни спостереження). Порівняно з дослідною групою 2, показник виявився суттєво більшим через 3 і 7 діб експерименту: відповідно на 14,7 та 16,7 % ($p_{2-3} < 0,05$).

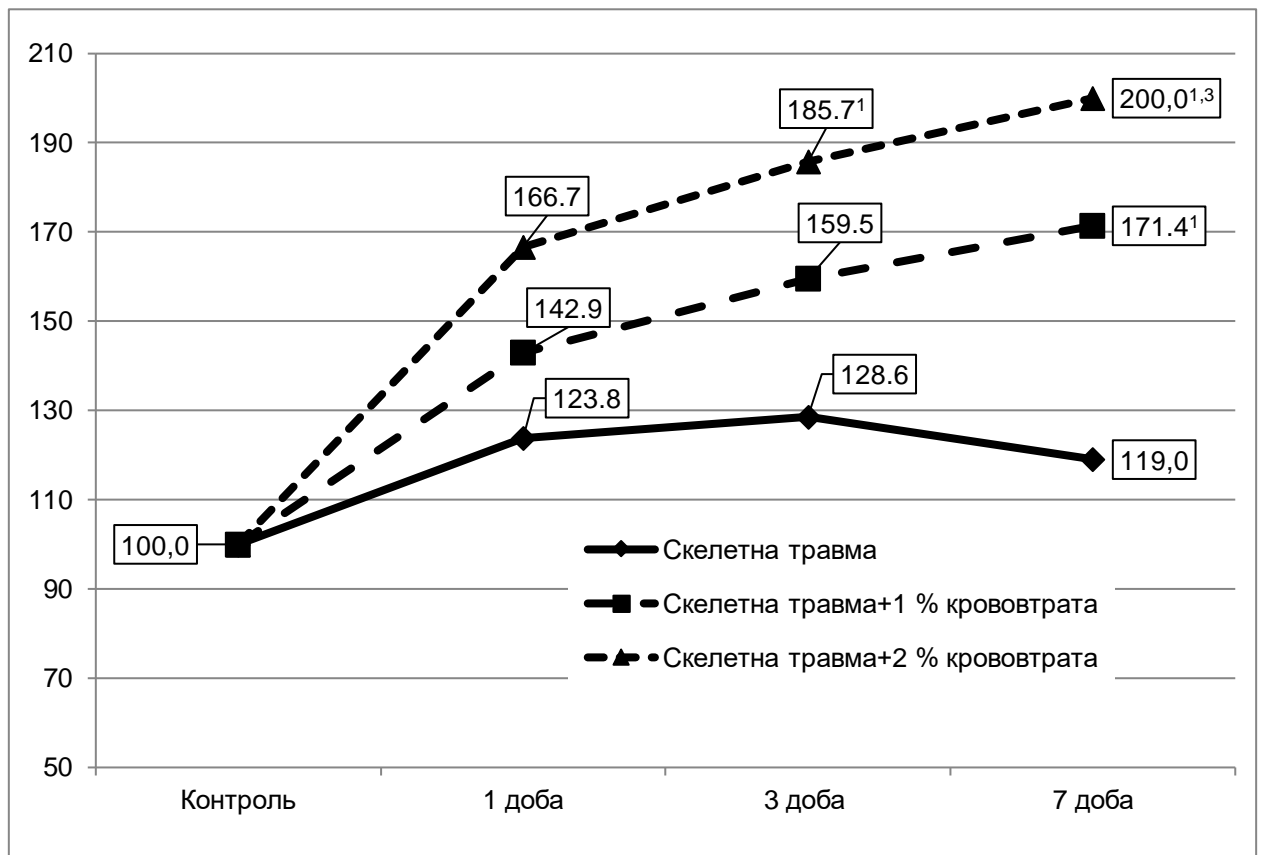


Рисунок 3.13 – Динаміка вмісту фракції МСМ₂₃₈ сироватки крові (у відсотках до рівня контрольної групи) за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою в об'ємі 1 і 2 % від маси тіла

Застосування з метою корекції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину

сукцинату в щурів зі скелетною травмою, ускладненою гострою крововтратою в обсязі 2 % від маси тіла (рис. 3.14), порівняно зі щурами без корекції сприяло статистично значущому зниженню вмісту в сироватці крові фракції МСМ₂₃₈ (на 10,7 %, $p < 0,05$), проте показник залишався у 2,56 раза більшим, ніж у контролі ($p < 0,05$).

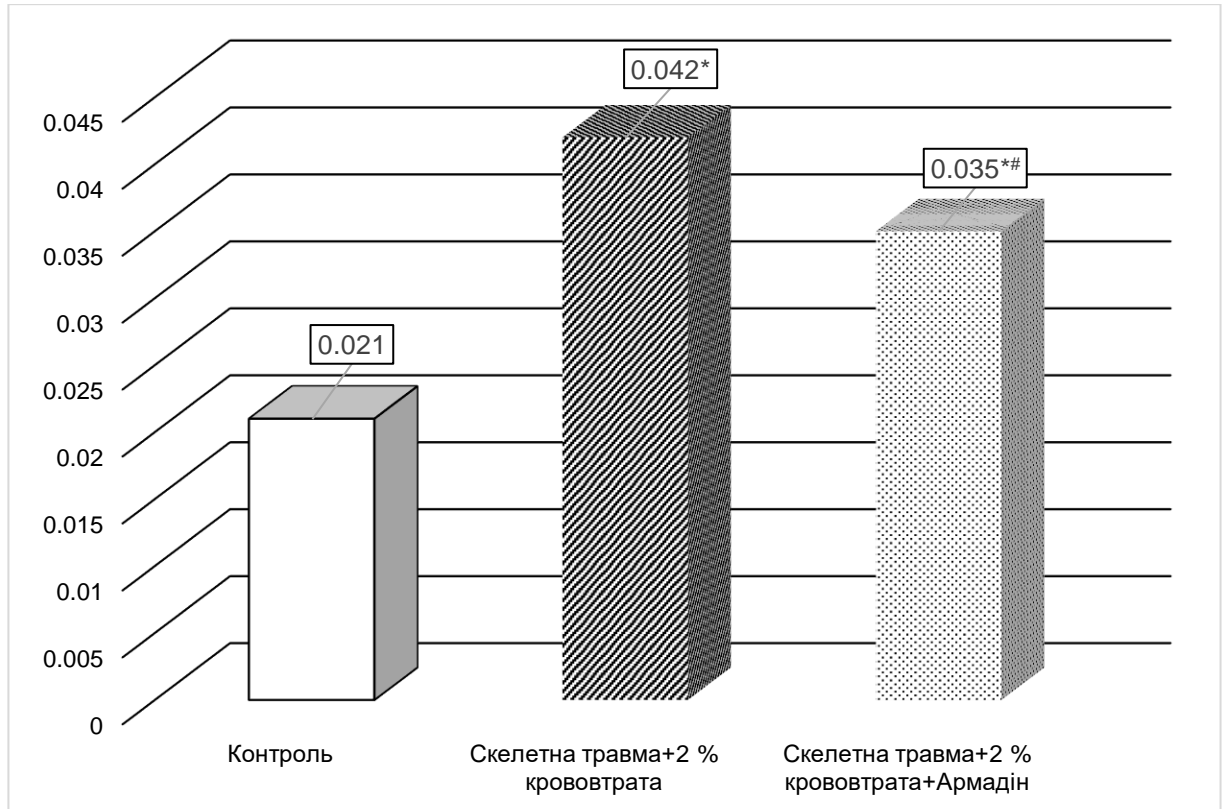


Рисунок 3.14 – Вплив 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату на вміст у сироватці крові фракції МСМ₂₃₈ (ум. од.) за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою

Вміст у сироватці крові фракції МСМ₂₅₄ (табл. 3.8, рис. 3.15) у відповідь на скелетну травму порівняно з контролем зростав з максимумом через 3 доби експерименту і наступним зниженням до 7 доби, проте результат виявився статистично значущим тільки через 3 доби (на 85,2 %, $p < 0,05$). В цей термін показник також істотно перевищив результат 1 доби

(на 42,9 %, $p < 0,05$).

Через 7 діб показник знижувався і ставав на 40,0 % меншим, ніж через 3 доби ($p < 0,05$), та на 14,3 % порівняно з результатом 1 доби експерименту ($p < 0,05$). Ускладнення скелетної травми гострою крововтратою в об'ємі 1 % від маси тіла теж викликало найбільше зростання в сироватці крові фракції M_{254} через 3 доби експерименту.

Таблиця 3.8 – Вміст фракції M_{254} у сироватці крові (ум.од.) за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою в об'ємі 1 і 2 % від маси тіла (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній квантилі)

Дослідна група	Термін після гострої крововтрати		
	1 доба	3 доби	7 діб
Контроль = 0,027 (0,023; 0,031) (n= 6)			
<i>Дослідна група 1</i> Скелетна травма	0,035* (0,034; 0,036) (n= 10)	0,050* (0,047; 0,054) (n= 10)	0,030 (0,028; 0,032) (n= 10)
<i>Дослідна група 2</i> Скелетна травма + гостра крововтрата 1 % від маси тіла	0,038* (0,036; 0,039) (n= 8)	0,057* (0,056; 0,060) (n= 8)	0,051* (0,050; 0,053) (n= 8)
<i>Дослідна група 3</i> Скелетна травма + гостра крововтрата 2 % від маси тіла	0,045 (0,045; 0,046) (n= 7)	0,066* (0,062; 0,068) (n= 6)	0,076* (0,071; 0,086) (n= 6)
p ₁₋₂	>0,05	<0,05	<0,05
p ₁₋₃	<0,05	<0,05	<0,05
p ₂₋₃	<0,05	<0,05	<0,05

Показник порівняно з контролем збільшився у 2,11 раза ($p < 0,05$) та був на 50,0 % більшим порівняно з результатом 1 доби експерименту ($p < 0,05$). До 7 доби показник знижувався і ставав на 10,5 % меншим, ніж через 3 доби

($p < 0,05$), проте продовжував бути істотно більшим порівняно з результатом контрольної групи (на 88,9 %, $p < 0,05$) та результатом 1 доби експерименту (на 34,2 %, $p < 0,05$).

Ускладнення скелетної травми гострою крововтратою в об'ємі 2 % від маси тіла порівняно з контролем супроводжувалося поступовим зростанням вмісту в сироватці крові фракції MCM_{254} з 1 до 7 діб експерименту – відповідно на 64,8 та 83,3 % та у 2,82 раза ($p < 0,05$ у всі терміни спостереження).

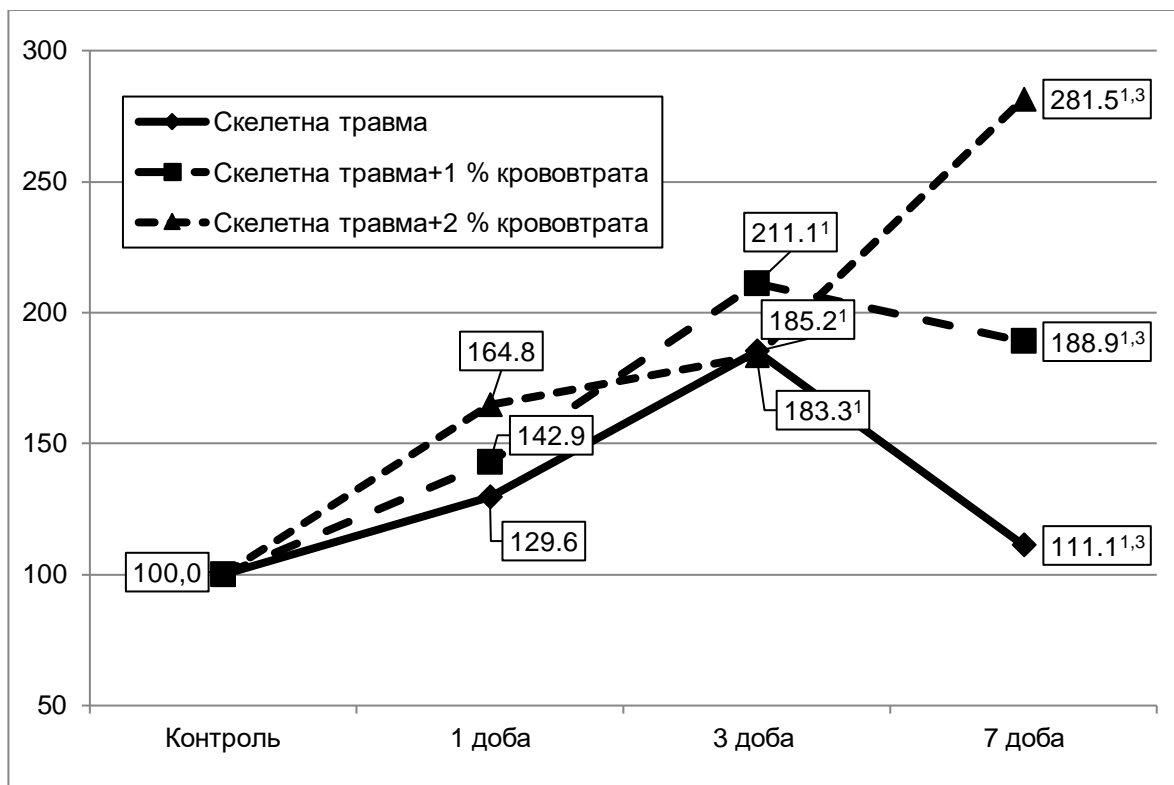


Рисунок 3.15 – Динаміка вмісту фракції MCM_{254} сироватки крові (у відсотках до рівня контрольної групи) за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою в об'ємі 1 і 2 % від маси тіла

Через 3 доби показник перевищував результат 1 доби на 46,7 % ($p < 0,05$), через 7 діб – результат попередніх термінів спостереження (відповідно на 68,9 та 11,5 %, $p < 0,05$). Порівняння дослідних груп між собою показало, що через 1 добу експерименту істотних відмінностей між

дослідними групами 1 і 2 не спостерігали ($p_{1-2} > 0,05$). У дослідній групі 3 показник в цей термін статистично вірогідно перевищував результат дослідних груп 1 і 2 – відповідно на 28,6 % ($p_{1-3} < 0,05$) та 18,4 % ($p_{2-3} < 0,05$). Через 3 і 7 діб спостереження відмічали закономірність, яка полягала в тому, що зі зростанням тяжкості крововтрати вміст у сироватці крові фракції МСМ₂₅₄ ставав більшим ($p_{1-2} < 0,05$, $p_{1-3} < 0,05$, $p_{2-3} < 0,05$).

Застосування з метою корекції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату в щурів зі скелетною травмою, ускладненою гострою крововтратою в обсязі 2 % від маси тіла (рис. 3.16), порівняно зі щурами без корекції сприяло зниженню вмісту в сироватці крові фракції МСМ₂₅₄ (на 14,5 %), проте результат був статистично не вірогідним ($p < 0,05$) і показник залишався у 2,41 раза більшим, ніж у контролі ($p < 0,05$).

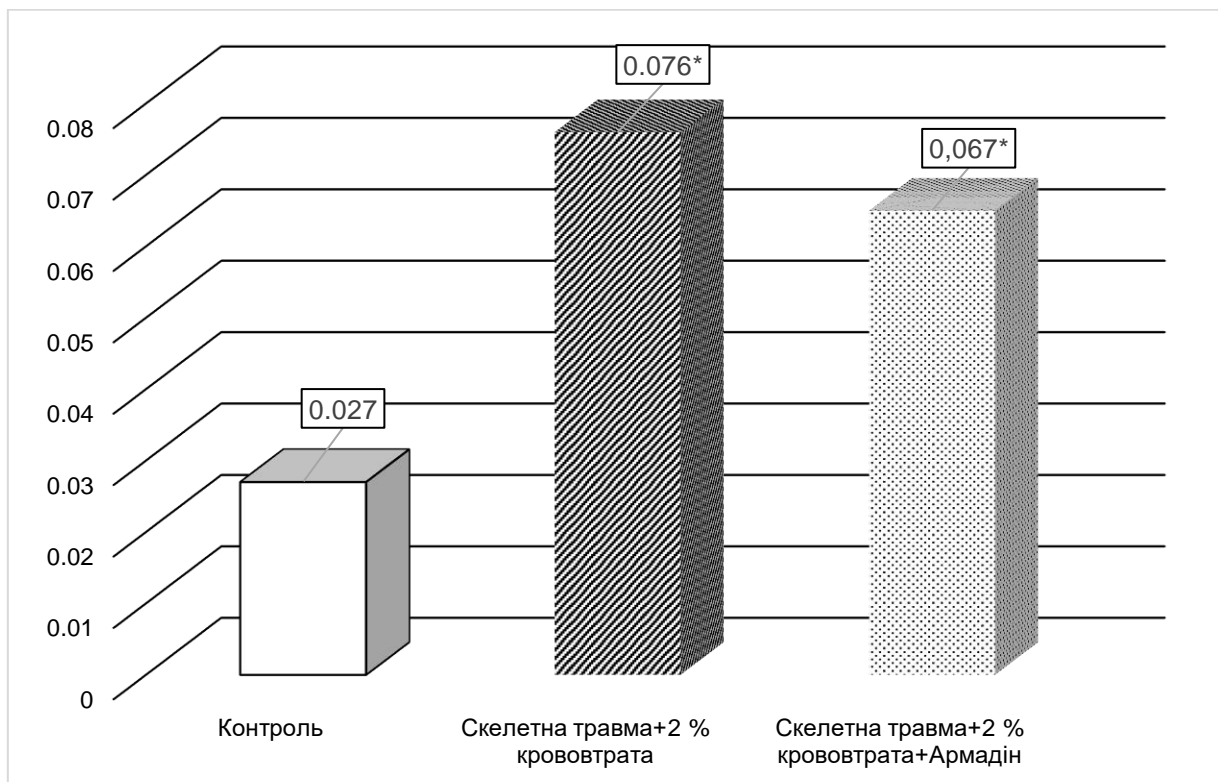


Рисунок 3.16 – Вплив 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату на вміст у сироватці крові фракції МСМ₂₅₄ (ум. од.) за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою

У свою чергу вміст у сироватці крові фракції МСМ₂₆₀ (табл. 3.9, рис. 3.17) за умов скелетної травми через 1 і 3 доби експерименту порівняно з контролем статистично вірогідно зростав: відповідно на 16,7 та 13,9 % ($p < 0,05$). До 7 доби показник знижувався й досягав рівня контрольної групи ($p > 0,05$).

Таблиця 3.9 – Вміст фракції МСМ₂₆₀ у сироватці крові (ум.од.) за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою в об'ємі 1 і 2 % від маси тіла (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній квантилі)

Дослідна група	Термін після гострої крововтрати		
	1 доба	3 доби	7 діб
Контроль = 0,036 (0,030; 0,038) (n= 6)			
<i>Дослідна група 1</i> Скелетна травма	0,041* (0,040; 0,044) (n= 10)	0,042* (0,040; 0,042) (n= 10)	0,040 (0,038; 0,044) (n= 10)
<i>Дослідна група 2</i> Скелетна травма + гостра крововтрата 1 % від маси тіла	0,045* (0,042; 0,049) (n= 8)	0,051* (0,050; 0,055) (n= 8)	0,058* (0,055; 0,061) (n= 8)
<i>Дослідна група 3</i> Скелетна травма + гостра крововтрата 2 % від маси тіла	0,055* (0,052; 0,057) (n= 7)	0,067* (0,066; 0,070) (n= 6)	0,071* (0,068; 0,077) (n= 6)
p ₁₋₂	>0,05	<0,05	<0,05
p ₁₋₃	<0,05	<0,05	<0,05
p ₂₋₃	<0,05	<0,05	<0,05

Ускладнення скелетної травми гострою крововтратою в обсязі 1 % від маси тіла викликало більші порушення. Показник через 1 добу зростав на

25,0 % ($p < 0,05$), через 3 доби – на 41,7 % ($p < 0,05$), через 7 діб – на 61,1 % ($p < 0,05$). В динаміці показник досягав максимуму через 3 доби експерименту, був на 13,3 % більшим, ніж через 1 добу ($p < 0,05$) і залишався на такому ж рівні до 7 доби ($p > 0,05$). Порівняно з результатом дослідної групи 1 показник через 3 і 7 діб був істотно більшим – відповідно на 21,4 та 45,0 % ($p_{1-2} < 0,05$).

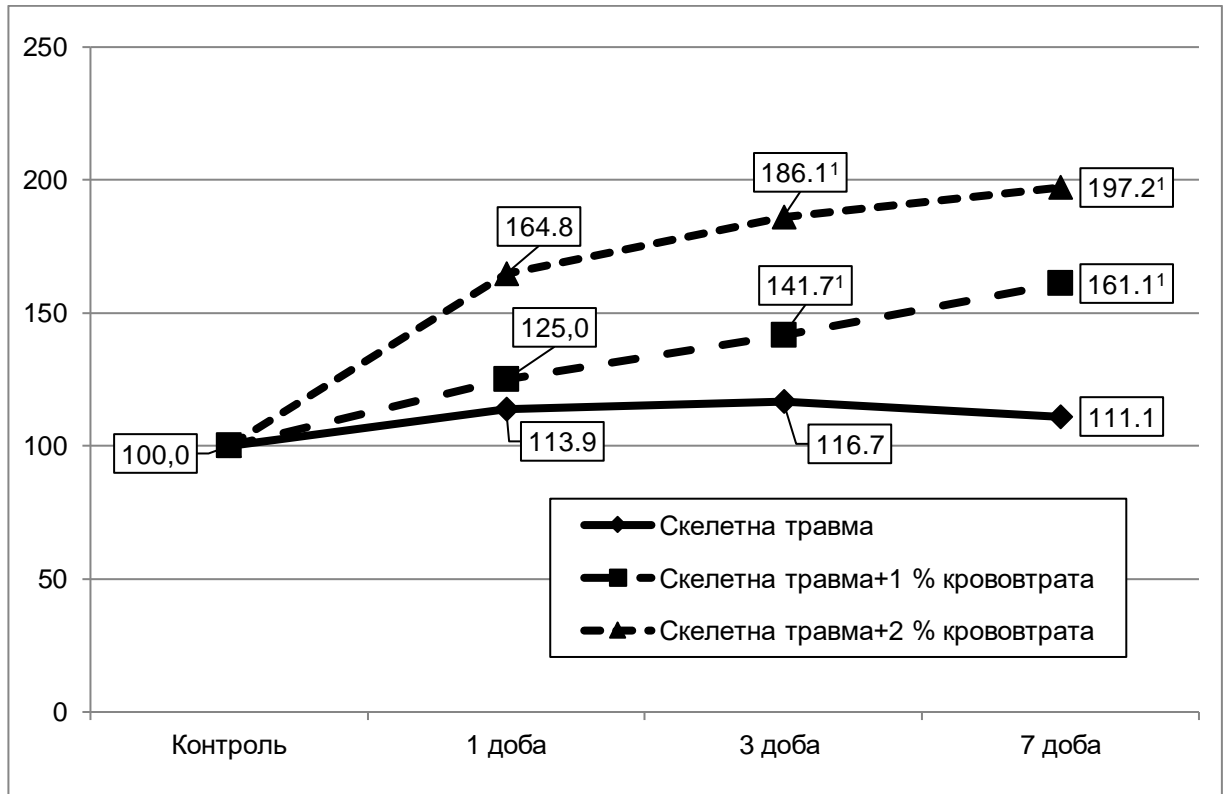


Рисунок 3.17 – Динаміка вмісту фракції МСМ₂₆₀ сироватки крові (у відсотках до рівня контрольної групи) за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою в об'ємі 1 і 2 % від маси тіла

Ускладнення скелетної травми гострою крововтратою в обсязі 2 % від маси тіла викликало ще більші порушення. Вміст у сироватці крові фракції МСМ₂₆₀ через 1 добу зріс на 64,8 % ($p < 0,05$), через 3 доби – на 86,1 % ($p < 0,05$), через 7 діб – на 97,2 % ($p < 0,05$). В динаміці показник досяг максимуму через 3 доби, був істотно більшим порівняно з результатом 1 доби (на 21,8 %, $p < 0,05$) і залишався на такому ж рівні до 7 доби ($p > 0,05$).

Порівняно з результатом дослідної групи 1 у всі терміни експерименту вміст у сироватці крові фракції MCM_{260} виявився статистично вірогідно більшим: відповідно на 34,1, 59,5 та 77,5 % ($p_{1-3} < 0,05$ у всі терміни спостереження). Порівняно з результатом дослідної групи 2 показник теж у всі терміни експерименту був істотно більшим: відповідно на 22,2, 31,4 та 22,4 % ($p_{2-3} < 0,05$ у всі терміни спостереження).

Застосування з метою корекції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату в щурів зі скелетною травмою, ускладненою гострою крововтратою в обсязі 2 % від маси тіла (рис. 3.18), порівняно зі щурами без корекції сприяло статистично значущому зниженню вмісту в сироватці крові фракції MCM_{260} (на 14,1 %, $p < 0,05$), проте показник залишався в 1,69 раза більшим, ніж у контролі ($p < 0,05$).

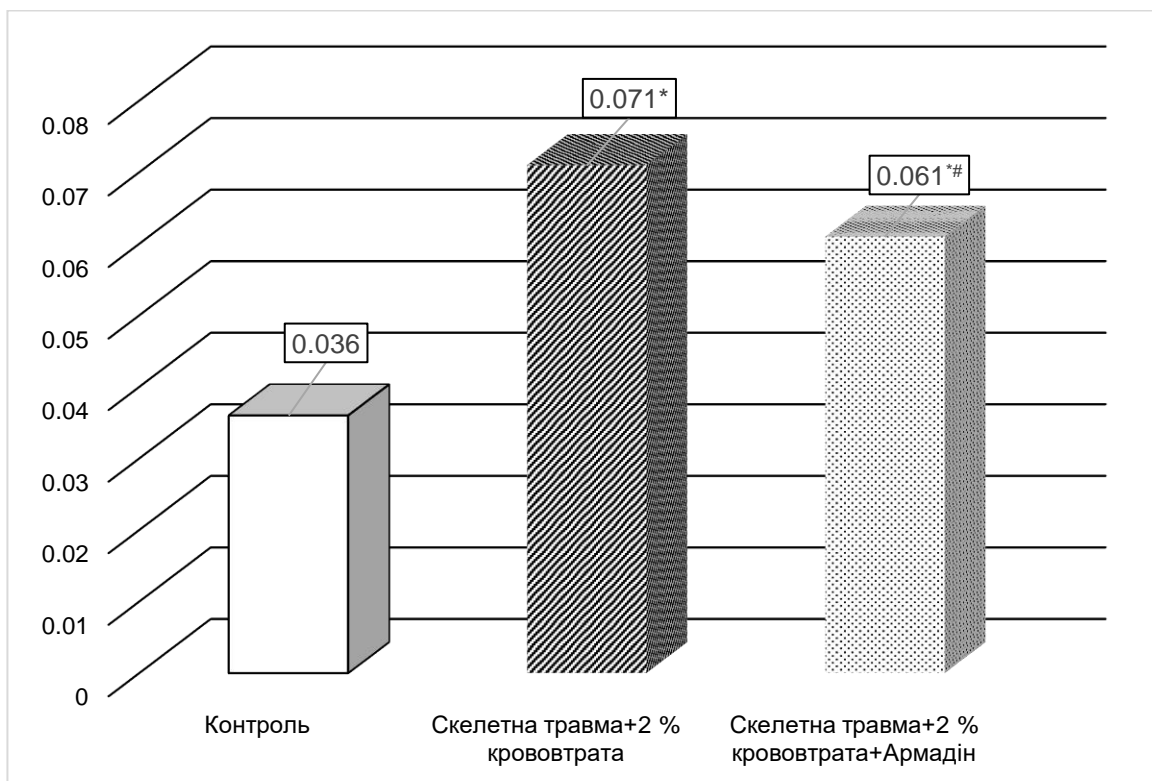


Рисунок 3.18 – Вплив 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату на вміст у сироватці крові фракції MCM_{260} за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою

Динаміка вмісту фракції МСМ₂₈₀ у сироватці крові була подібною (табл. 3.10, рис. 3.19). Показник за умов моделювання лише скелетної травми порівняно з контролем теж зростав, досягав максимуму через 3 доби посттравматичного періоду й до 7 доби знижувався. Результат був статистично значущим лише через 3 доби експерименту (на 30,7 %, $p < 0,05$). В цей термін показник перевищив результат 1 доби на 21,0 % ($p < 0,05$). Через 7 діб показник знижувався і ставав статистично вірогідно меншим порівняно з результатом 3 доби (на 14,7 %, $p < 0,05$).

Таблиця 3.10 – Вміст фракції МСМ₂₈₀ у сироватці крові (ум.од.) за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою в об'ємі 1 і 2 % від маси тіла (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній кuartилі)

Дослідна група	Термін після гострої крововтрати		
	1 доба	3 доби	7 діб
Контроль = 0,057 (0,053; 0,065) (n= 6)			
<i>Дослідна група 1</i> Скелетна травма	0,062 (0,060; 0,066) (n= 10)	0,075* (0,072; 0,076) (n= 10)	0,064 (0,060; 0,065) (n= 10)
<i>Дослідна група 2</i> Скелетна травма + гостра крововтрата 1 % від маси тіла	0,070* (0,068; 0,075) (n= 8)	0,082* (0,079; 0,087) (n= 8)	0,080* (0,080; 0,085) (n= 8)
<i>Дослідна група 3</i> Скелетна травма + гостра крововтрата 2 % від маси тіла	0,080* (0,077; 0,082) (n= 7)	0,096* (0,093; 0,098) (n= 6)	0,106* (0,103; 0,108) (n= 6)
p ₁₋₂	>0,05	>0,05	<0,05
p ₁₋₃	<0,05	<0,05	<0,05
p ₂₋₃	<0,05	<0,05	<0,05

Ускладнення скелетної травми гострою крововтратою в об'ємі 1 % від маси тіла супроводжувалося статистично вірогідним зростанням вміст фракції МСМ₂₈₀ у сироватці крові до 3 доби експерименту. В цей термін показник був на 43,9 % більшим, ніж у контролі ($p < 0,05$) та на 17,1 % більшим порівняно з результатом 1 доби експерименту ($p < 0,05$). Через 7 діб показник залишався на рівні 3 доби ($p > 0,05$), на 40,4 % перевищував результат контрольної групи ($p < 0,05$) та на 14,3 % – результат 1 доби експерименту ($p < 0,05$).

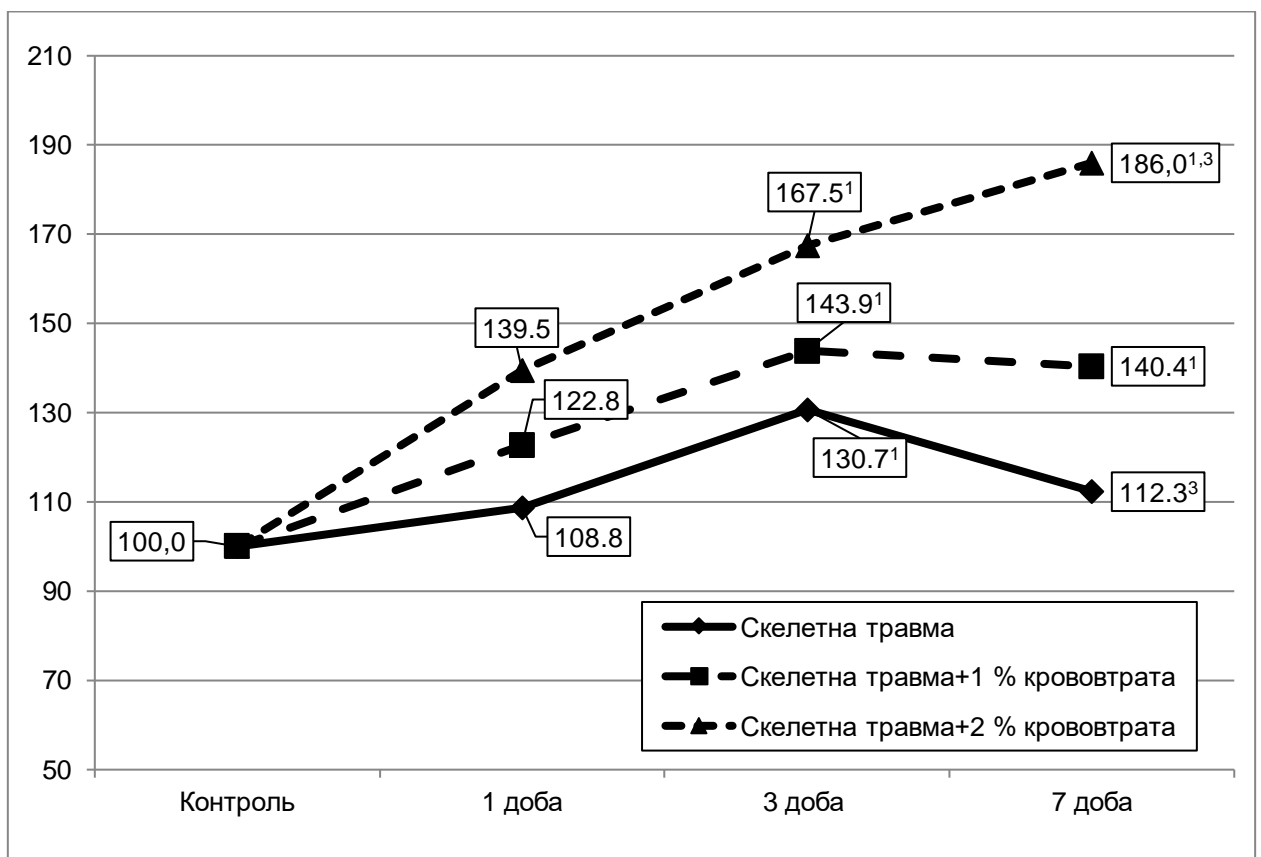


Рисунок 3.19 – Динаміка вмісту фракції МСМ₂₈₀ сироватки крові (у відсотках до рівня контрольної групи) за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою в об'ємі 1 і 2 % від маси тіла

Ускладнення скелетної травми гострою крововтратою в об'ємі 2 % від маси тіла викликало поступове зростання вмісту МСМ₂₈₀ у сироватці крові з

1 до 7 діб посттравматичного періоду: через 1 добу – на 39,5 % ($p < 0,05$), через 3 доби – на 67,5 % ($p < 0,05$), через 7 діб – на 86,0 % ($p < 0,05$). У кожен наступний термін спостереження показник статистично вірогідно перевищував результат попереднього терміну ($p < 0,05$). Порівняння дослідних груп встановило, що через 1 і 3 доби посттравматичного періоду не відмічали статистично значущих відмінностей між дослідними групами 1 і 2 ($p_{1-2} > 0,05$). В цей термін спостереження у дослідній групі 3 показник статистично вірогідно перевищував результат дослідних груп 1 і 2 ($p_{1-3} < 0,05$, $p_{2-3} < 0,05$). Через 7 діб експерименту зі збільшенням тяжкості крововтрати зростав вміст у сироватці крові фракції MCM_{280} ($p_{1-2} < 0,05$, $p_{1-3} < 0,05$, $p_{2-3} < 0,05$).

Застосування з метою корекції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату в щурів зі скелетною травмою, ускладненою гострою крововтратою в обсязі 2 % від маси тіла (рис. 3.20), порівняно зі щурами без корекції сприяло статистично значущому зниженню вмісту в сироватці крові фракції MCM_{280} (на 18,9 %, $p < 0,05$), проте показник залишався в 1,51 раза більшим, ніж у контролі ($p < 0,05$).

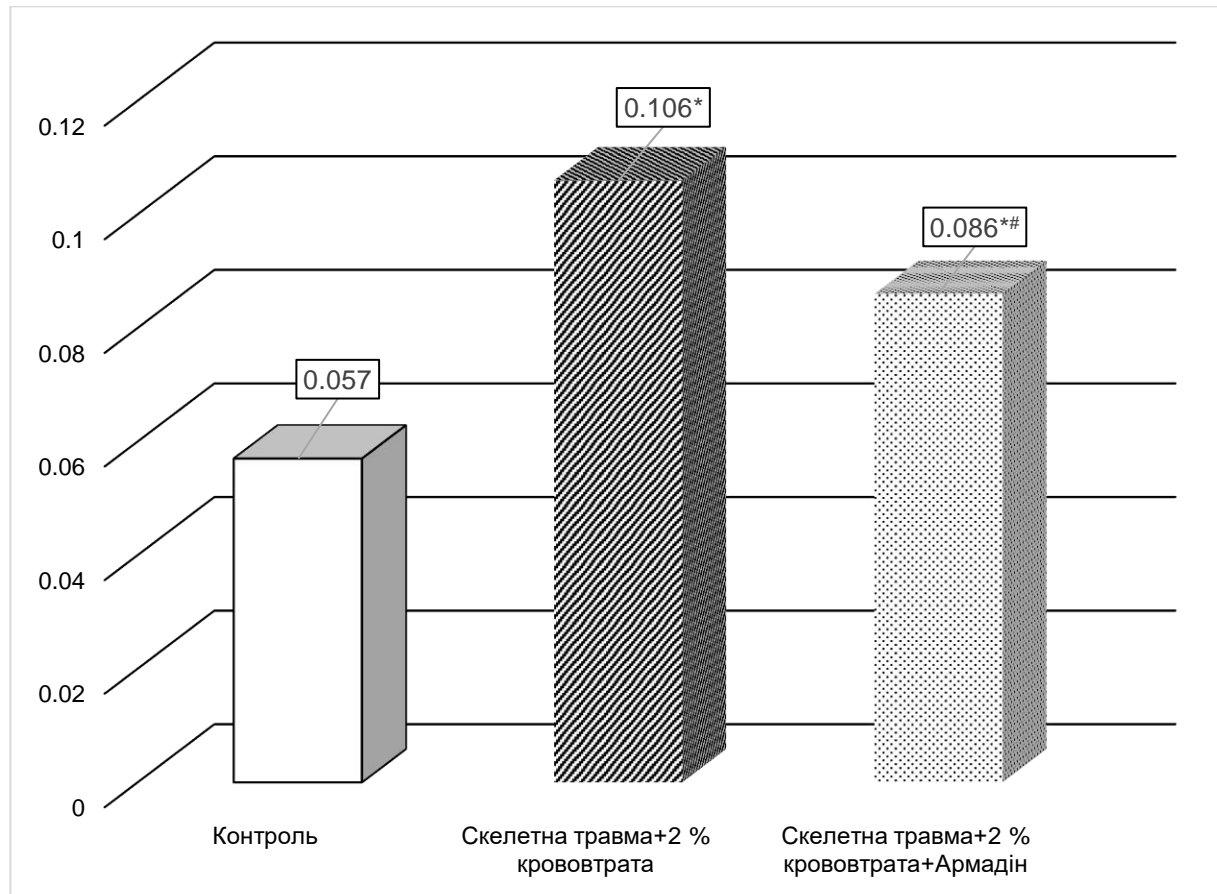


Рисунок 3.20 – Вплив 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату на вміст у сироватці крові фракції MCM_{280} за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою.

Таким чином, нанесення скелетної травми викликає посилення процесів ендогенної інтоксикації, що виявляють збільшенням порівняно з контролем концентрації в сироватці крові фракцій МСМ. Статистично значущі відмінності виникають за вмістом фракцій MCM_{254} , MCM_{260} та MCM_{280} через 1 і 3 доби посттравматичного періоду. Показники досягають максимальної величини через 3 доби експерименту, до 7 доби знижуються і досягають рівня контрольної групи.

Більш виражене посилення ендогенної інтоксикації виникає після ускладнення скелетної травми гострою крововтратою в обсязі 1 % від маси тіла. Через 1, 3 і 7 діб концентрація в сироватці крові усіх досліджуваних фракцій МСМ стає статистично вірогідно більшою, ніж у контролі. В

динаміці вміст фракцій МСМ₂₆₀, МСМ₂₈₀ досягають максимуму через 3 доби й залишаються на такому ж рівні до 7 доби, вміст фракції МСМ₂₃₈ поступово наростає з 1 до 7 діб. Динаміка вмісту фракції МСМ₂₅₄ є хвилеподібною з істотним зростанням через 3 доби та зниженням – через 7 діб. Порівняно з результатом дослідної групи, в якій моделювали лише скелетну травму вміст у сироватці крові фракцій МСМ₂₃₈, МСМ₂₅₄ та МСМ₂₆₀ статистично вірогідно більший через 3 і 7 діб експерименту, фракції МСМ₂₈₀ – через 7 діб.

Ускладнення скелетної травми гострою крововтратою в обсязі 2 % від маси тіла викликає найбільше зростання вмісту в сироватці крові фракцій МСМ, який у всі терміни експерименту статистично вірогідно перевищує результат контрольної групи. В динаміці показники зростають з 1 до 7 діб посттравматичного періоду. Порівняно з дослідною групою, в якій моделювали лише скелетну травму чи скелетну травму, ускладнену гострою крововтратою в обсязі 1 % від маси, тіла вміст усіх досліджуваних фракцій МСМ статистично вірогідно більший у всі терміни посттравматичного періоду.

Застосування з метою корекції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату в щурів зі скелетною травмою, ускладненою гострою крововтратою в обсязі 2 % від маси тіла, порівняно зі щурами без корекції сприяє статистично значущому зниженню вмісту в сироватці крові фракцій МСМ₂₃₈, МСМ₂₆₀ та МСМ₂₈₀, практично не впливає на вміст у сироватці крові фракції МСМ₂₅₄, проте усі досліджувані показники залишаються істотно меншими, ніж у контролі.

На основі наведених у розділі результатів можна зробити такі проміжні висновки:

1. Внаслідок моделювання лише скелетної травми відмічають посилення активності процесів ліпідної пероксидації в печінці, що виявляють статистично значущим зростанням порівняно з контролем вмісту ТБК-активних продуктів ПОЛ з максимумом через 3 доби експерименту та наступним зниженням через 7 діб, яке не досягає рівня контролю. За цих

умов СОД- і каталазна активність печінки порівняно з контролем підвищується з максимумом відповідно через 3 й 1 доби і наступною нормалізацією до 7 доби експерименту.

2. Ускладнення скелетної травми гострою крововтратою в обсязі 1 % від маси тіла сприяє ще більшому зростанню вмісту в печінці ТБК-активних продуктів ПОЛ, який досягає максимуму через 1 добу експерименту і залишається на такому ж рівні до 7 доби експерименту. В цих умовах СОД- і каталазна активність печінки навпаки знижуються з 1 до 7 діб експерименту і стають статистично значущими порівняно з контролем, починаючи з 3 доби експерименту. Порівняно з дослідною групою, в якій моделювали лише скелетну травму вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ печінки істотно більший через 1 і 7 діб експерименту, СОД- і каталазна активність менші у всі терміни експерименту.

3. Найбільші порушення процесів ліпідної пероксидації та антиоксидантного захисту виникають після моделювання скелетної травми та гострої крововтрати в обсязі 2 % від маси тіла. Вміст у печінці ТБК-активних продуктів ПОЛ зростає, СОД- і каталазна активність знижуються з 1 до 7 діб експерименту. Показники у всі терміни експерименту статистично вірогідно відмінні порівняно з дослідними групами, в яких моделювали лише скелетну травму та скелетну травму, ускладнену гострою крововтратою в обсязі 1 % від маси тіла.

4. Моделювана скелетна травма супроводжується зміщенням АПІ печінки в бік домінування прооксидантних механізмів з максимумом через 3 доби із наступною нормалізацією до 7 доби посттравматичного періоду. Ускладнення скелетної травми гострою крововтратою в об'ємі 1 % від маси тіла поглиблює виявлені порушення, отримані при моделювання ізолюваної скелетної травми. За умов ускладнення скелетної травми гострою крововтратою в об'ємі 2 % від маси тіла величина АПІ печінки статистично вірогідно менша як порівняно з контролем, так і з іншими дослідними групами у всі термін спостереження.

5. Застосування щурам зі скелетною травмою та гострою крововтратою в обсязі 2 % від маси тіла 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату порівняно зі щурами без корекції через 7 діб супроводжується статистично вірогідним зменшенням у печінці концентрації ТБК-активних продуктів ПОЛ, підвищенням СОД- і каталазної активності, а також зміщенням величини АПІ в бік домінування прооксидантних механізмів. За умов корекції досліджувані показники не досягають рівня контрольної групи і залишаються статистично вірогідно відмінними.

6. Нанесення лише скелетної травми порівняно з контрольною групою супроводжується посиленням процесів цитолізу, свідченням чого є збільшення АЛАТ- та АсАТ-активності сироватки крові. Однак, статистично значущим результат настає лише через 3 доби експерименту – в період розвитку максимальних порушень досліджуваних показників. До 7 доби показники стихають й досягають контрольного рівня. Ускладнення скелетної травми гострою крововтратою супроводжується погіршенням досліджуваних показників. За умов гострої крововтрати в об'ємі 1 % від маси тіла активність у крові цитолітичних ферментів теж поступово наростає з 1 до 3 діб посттравматичного періоду, проте порівняно з ізольованою скелетною травмою, до 7 доби не знижується, а продовжує залишатися на такому ж рівні. Разом з тим, АЛАТ-активність сироватки крові через 3-7 діб посттравматичного періоду, АсАТ-активність сироватки крові через 1 добу експерименту статистично вірогідно не відрізняється між дослідними групами, в яких моделювали лише скелетну травму та її поєднували з гострою крововтратою в об'ємі 1 % від маси тіла.

7. Ускладнення скелетної травми гострою крововтратою в обсязі 2 % від маси тіла викликає найбільші порушення досліджуваних показників вже з 1 доби експерименту. Показники поступово зростають з 1 до 7 діб і в усі терміни посттравматичного періоду статистично вірогідно більші, ніж в інших дослідних групах.

8. Застосування щурам зі скелетною травмою та гострою крововтратою

в обсязі 2 % від маси тіла 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату порівняно зі щурами без корекції через 7 діб супроводжується статистично вірогідним зменшенням у сироватці крові АЛАТ- і АсАТ-активності. За умов корекції досліджувані показники не досягають рівня контрольної групи і залишаються статистично вірогідно більшими.

9. Нанесення скелетної травми викликає посилення процесів ендогенної інтоксикації, що виявляють збільшення порівняно з контролем концентрації в сироватці крові досліджуваних фракцій МСМ. Статистично значущі відмінності виникають за вмістом фракцій МСМ₂₅₄, МСМ₂₆₀ та МСМ₂₈₀ через 1 і 3 доби посттравматичного періоду. Показники досягають максимальної величини через 3 доби експерименту, до 7 доби знижуються і досягають рівня контрольної групи.

10. Більш виражене посилення ендогенної інтоксикації виникає після ускладнення скелетної травми гострою крововтратою в обсязі 1 % від маси тіла. Через 1, 3 і 7 діб концентрація в сироватці крові усіх досліджуваних фракцій МСМ стає статистично вірогідно більшою, ніж у контролі. В динаміці вміст фракцій МСМ₂₆₀, МСМ₂₈₀ досягає максимуму через 3 доби й залишається на такому ж рівні до 7 доби, вміст фракції МСМ₂₃₈ поступово наростає з 1 до 7 діб. Динаміка вмісту фракції МСМ₂₅₄ є хвилеподібною з істотним зростанням через 3 доби та зниженням – через 7 діб. Порівняно з результатом дослідної групи, в якій моделювали лише скелетну травму вміст у сироватці крові фракцій МСМ₂₃₈, МСМ₂₅₄ та МСМ₂₆₀ статистично вірогідно більшим через 3 і 7 діб експерименту, фракції МСМ₂₈₀ – через 7 діб.

11. Ускладнення скелетної травми гострою крововтратою в обсязі 2 % від маси тіла викликає найбільше зростання вмісту в сироватці крові фракцій МСМ, який у всі терміни експерименту статистично вірогідно перевищував результат контрольної групи. В динаміці спостерігають тенденцію до зростання з 1 до 7 діб посттравматичного періоду. Порівняно з дослідною групою, в якій моделювали лише скелетну травму чи скелетну травму ускладнену гострою крововтратою в обсязі 1 % від маси тіла вміст фракцій

MCM₂₃₈, MCM₂₅₄, MCM₂₆₀ та MCM₂₈₀ статистично вірогідно більший у всі терміни посттравматичного періоду.

12. Застосування з метою корекції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату в щурів зі скелетною травмою, ускладненою гострою крововтратою в обсязі 2 % від маси тіла, порівняно зі щурами без корекції сприяє статистично значущому зниженню вмісту в сироватці крові фракцій MCM₂₃₈, MCM₂₆₀ та MCM₂₈₀, практично не впливає на вміст у сироватці крові фракції MCM₂₅₄, проте усі досліджувані показники залишаються істотно меншими, ніж у контролі.

Наведені в розділі результати опубліковані в наступних працях [194-197].

РОЗДІЛ 4
ФУНКЦІОНАЛЬНІ ПОРУШЕННЯ В ПЕЧІНЦІ ЗА УМОВ СКЕЛЕТНОЇ
ТРАВМИ, УСКЛАДНЕНОЇ ГОСТРОЮ КРОВОВТРАТОЮ ТА
ЕФЕКТИВНІСТЬ КОРЕКЦІЇ 2-ЕТИЛ-6-МЕТИЛ-3-
ГІДРОКСИПРИДИНУ СУКЦИНАТОМ

4.1 Динаміка показників жовчоутворювальної функції печінки

Дослідження показали, що під впливом модельованої скелетної травми вміст у жовчі сумарних жовчних кислот у жовчі (табл. 4.1, рис. 4.1) знижується і досягає мінімальної величини через 3 доби. В цей термін показник стає статистично вірогідно меншим від контролю на 22,4 % ($p < 0,05$). У подальшому через 7 діб експерименту показник зростає, стає на 20,0 % більшим порівняно з результатом 3 доби ($p < 0,05$) і досягає рівня контрольної групи ($p > 0,05$).

Таблиця 4.1 – Вміст сумарних жовчних кислот у жовчі ($\text{г}\cdot\text{л}^{-1}$) за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою в об'ємі 1 і 2 % від маси тіла (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній кuartилі)

Дослідна група	Термін після гострої крововтрати		
	1 доба	3 доби	7 діб
1	2	3	4
Контроль = 1,61 (1,52; 1,76) (n= 6)			
<i>Дослідна група 1</i> Скелетна травма	1,54 (1,44; 1,74) (n= 10)	1,25* (1,12; 1,31) (n= 10)	1,50 (1,35; 1,65) (n= 10)
<i>Дослідна група 2</i> Скелетна травма + гостра крововтрата 1 % від маси тіла	1,31* (1,20; 1,44) (n= 8)	1,24* (1,11; 1,35) (n= 8)	1,18* (1,06; 1,29) (n= 8)

Продовження табл. 4.1

1	2	3	4
Дослідна група 3 Скелетна травма + гостра крововтрата 2 % від маси тіла	1,13* (1,03; 1,14) (n= 7)	0,94* (0,90; 0, 98) (n= 6)	0,79* (0,75; 0,94) (n= 6)
p ₁₋₂	>0,05	>0,05	<0,05
p ₁₋₃	<0,05	<0,05	<0,05
p ₂₋₃	<0,05	<0,05	<0,05
Примітка. Тут і в інших таблицях розділу 4: * – відмінності стосовно контрольної групи статистично вірогідні, p<0,05; p ₁₋₂ – вірогідність відмінностей між дослідними групами 1 і 2; p ₁₋₃ – вірогідність відмінностей між дослідними групами 1 і 3; p ₂₋₃ – вірогідність відмінностей між дослідними групами 2 і 3.			

Ускладнення скелетної травми гострою крововтратою в обсязі 1 % від маси тіла порівняно з контролем супроводжувалося статистично вірогідним зниженням вмісту сумарних жовчних кислот у жовчі в усі терміни спостереження: через 1 добу – на 18,5 % (p<0,05), через 3 доби – на 23,0 % (p<0,05), через 7 діб – на 27,0 % (p<0,05). В динаміці показник досяг мінімальної величини через 1 добу й залишався на такому ж рівні до 7 доби (p>0,05). Порівняно з результатом дослідної групи 1 показник виявився статистично вірогідно меншим лише через 7 діб експерименту (на 21,3 %, p₁₋₂<0,05).

Ускладнення скелетної травми гострою крововтратою в обсязі 2 % від маси тіла викликало більші порушення. Так, через 1 добу посттравматичного періоду показник ставав меншим порівняно з контролем на 29,8 % (p<0,05), через 3 доби – на 41,8 % (p<0,05), через 7 діб – на 51,1 % (p<0,05). В динаміці показник досягав мінімальної величини через 3 доби, ставав на 16,8 % меншим порівняно з результатом 1 доби (p<0,05) і залишався на такому ж рівні до 7 доби (p>0,05).

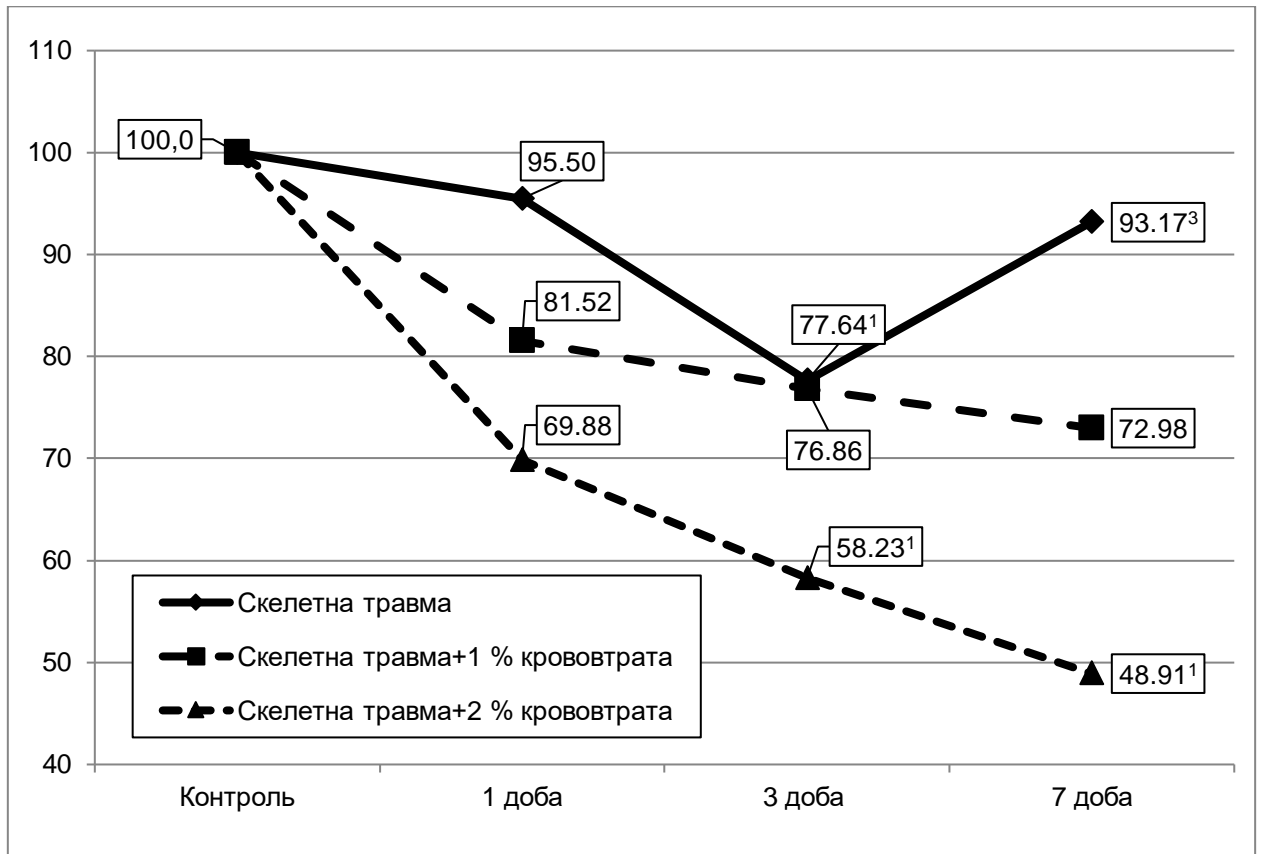


Рисунок 4.1 – Динаміка вмісту сумарних жовчних кислот у жовчі (у відсотках до рівня контрольної групи) за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою в об'ємі 1 і 2 % від маси тіла

Примітка. Тут і на рисунках 4.3, 4.5, 4.7, 4.9, 4.11, 4.13, 4.15, 4.17, 4.19, 4.21: ^{1,3} – відмінності стосовно результатів 1 і 3 діб експерименту статистично вірогідні ($p < 0,05$).

Порівняно з дослідною групою 1, вміст у жовчі сумарних жовчних кислот у всі терміни посттравматичного періоду виявився статистично вірогідно меншим: через 1 добу – на 26,6 % ($p_{1-3} < 0,05$), через 3 доби – на 24,8 % ($p_{1-3} < 0,05$), через 7 діб – на 43,7 % ($p_{1-3} < 0,05$). Аналогічно порівняно з дослідною групою 2, вміст у жовчі сумарних жовчних кислот у всі терміни посттравматичного періоду теж виявився статистично вірогідно меншим: через 1 добу – на 13,7 % ($p_{2-3} < 0,05$), через 3 доби – на 24,2 % ($p_{2-3} < 0,05$), через 7 діб – на 33,0 % ($p_{2-3} < 0,05$).

Застосування з метою корекції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату в щурів зі скелетною травмою, ускладненою гострою крововтратою в обсязі 2 % від маси тіла (рис. 4.2), порівняно зі щурами без

корекції сприяло статистично значущому зростанню в жовчі сумарних жовчних кислот (на 32,9 %, $p < 0,05$), проте показник залишався на 34,8 % меншим, ніж у контролі ($p < 0,05$).

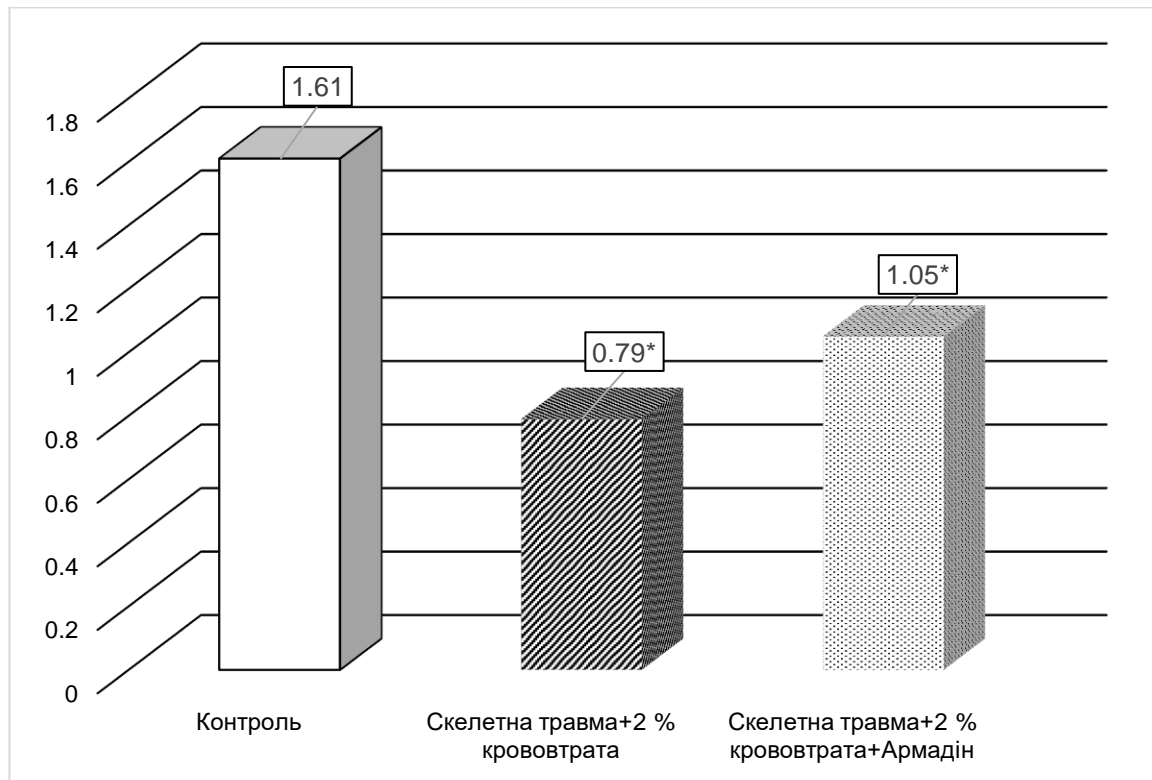


Рисунок 4.2 – Вплив 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату на вміст у жовчі сумарних жовчних кислот ($\text{г}\cdot\text{л}^{-1}$) за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою

Примітка. Тут і на рисунках 4.2, 4.4, 4.6, 4.8, 4.10, 4.12, 4.14, 4.16, 4.18, 4.20, 4.22: * – відмінності стосовно контрольної групи статистично вірогідні ($p < 0,05$); # – відмінності стосовно групи зі скелетною травмою, ускладненою гострою крововтратою, статистично вірогідні ($p < 0,05$).

У свою чергу вміст холестеролу в жовчі (табл. 4.2, рис. 4.3) порівняно з контролем після нанесення скелетної травми змінювався хвилеподібно зі зростанням через 3 доби експерименту на зниженням – через 7 діб. Проте результат виявився статистично не вірогідним ($p > 0,05$).

На тлі скелетної травми та гострої крововтрати в обсязі 1 % від маси тіла показник порівняно з контролем теж зростав і досягав максимального рівня через 3 доби. В цей термін його величина на 38,3 % перевищила рівень

контролю, що виявилось статистично значущим ($p < 0,05$). У подальшому до 7 доби показник знижувався, ставав на 9,6 % меншим, порівняно з результатом 3 доби ($p < 0,05$) і досягав рівня контролю ($p > 0,05$). Порівняно з результатом дослідно групи 1 у всі терміни експерименту відмінності вмісту холестеролу в жовчі виявилися статистично не вірогідними ($p_{1-2} > 0,05$).

Таблиця 4.2 – Вміст холестеролу в жовчі ($\text{г}\cdot\text{л}^{-1}$) за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою в об'ємі 1 і 2 % від маси тіла (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній квантилі)

Дослідна група	Термін після гострої крововтрати		
	1 доба	3 доби	7 діб
Контроль = 0,204 (0,198; 0,245) (n= 6)			
<i>Дослідна група 1</i> Скелетна травма	0,214 (0,198; 0,260) (n= 10)	0,263 (0,229; 0,280) (n= 10)	0,206 (0,190; 0,233) (n= 10)
<i>Дослідна група 2</i> Скелетна травма + гостра крововтрата 1 % від маси тіла	0,274 (0,237; 0,292) (n= 8)	0,282* (0,270; 0,290) (n= 8)	0,255 (0,237; 0,263) (n= 8)
<i>Дослідна група 3</i> Скелетна травма + гостра крововтрата 2 % від маси тіла	0,241 (0,216; 0,273) (n= 7)	0,199 (0,177; 0,201) (n= 6)	0,193 (0,183; 0,215) (n= 6)
p_{1-2}	$>0,05$	$>0,05$	$>0,05$
p_{1-3}	$>0,05$	$<0,05$	$>0,05$
p_{2-3}	$>0,05$	$<0,05$	$<0,05$

Ускладнення скелетної травми гострою крововтратою в обсязі 2 % від маси тіла порівняно з контролем викликала хвилеподібні зміни величини

вмісту холестеролу в жовчі з підвищенням через 1 добу та зниженням – через 3 доби. В усі терміни експерименту відмінності стосовно контрольної групи були не істотними ($p > 0,05$). Разом з тим, через 3 доби експерименту в цій дослідній групі показник ставав статистично вірогідно меншим порівняно з результатом 1 доби (на 17,4 %, $p < 0,05$) і залишався на такому ж рівні до 7 доби ($p > 0,05$).

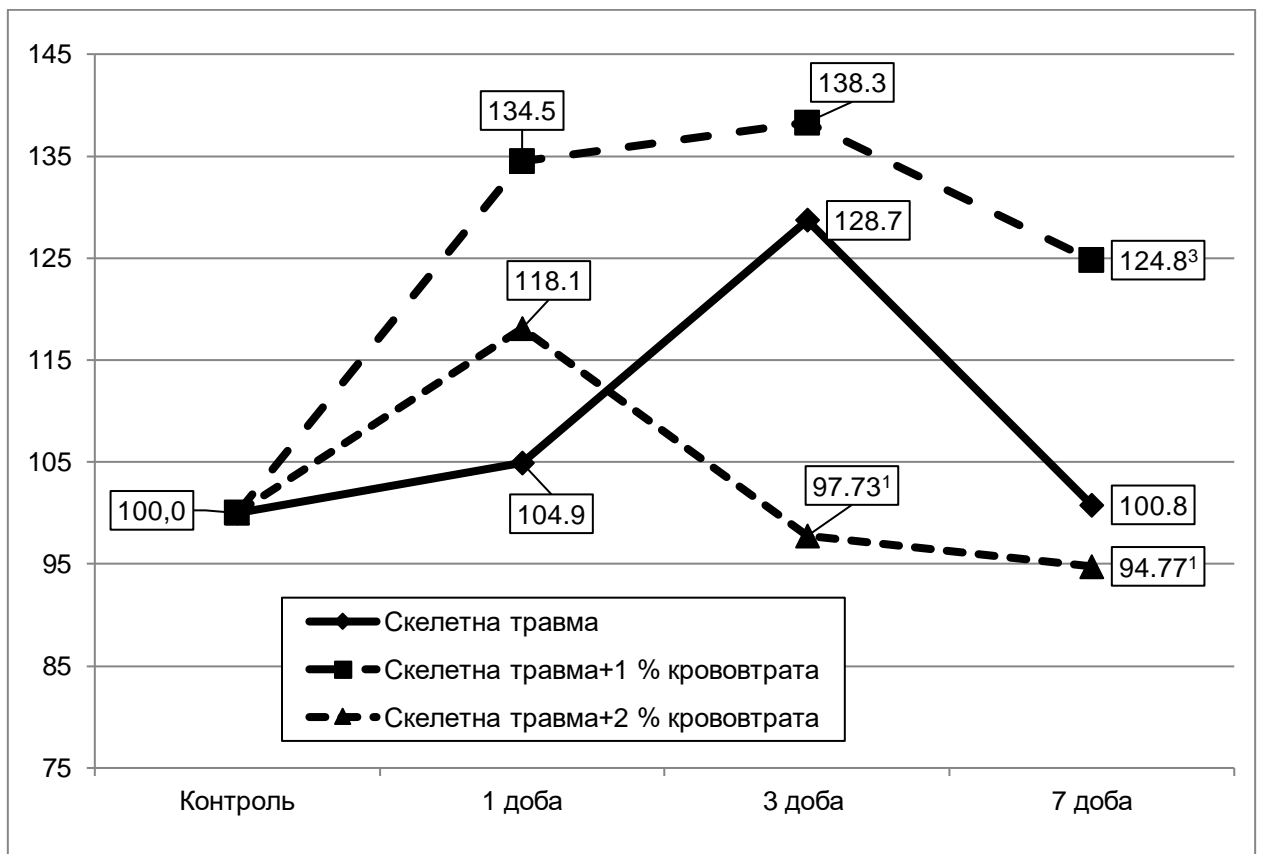


Рисунок 4.3 – Динаміка вмісту холестеролу в жовчі (у відсотках до рівня контрольної групи) за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою в об'ємі 1 і 2 % від маси тіла

Порівняно з дослідною групою 1 вміст холестеролу в жовчі виявився статистично вірогідно меншим через 3 доби експерименту (на 24,3 %, $p_{1-3} < 0,05$). В інші терміни експерименту результат виявився статистично не вірогідним ($p_{1-3} > 0,05$). Порівняно з дослідною групою 2 величина досліджуваного показника була істотно меншою через 3 і 7 діб (на

29,4 та 24,3 %, $p_{2-3}<0,05$) і статистично вірогідно не відрізнялася через 1 добу експерименту ($p_{2-3}>0,05$).

Застосування з метою корекції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату в щурів зі скелетною травмою, ускладненою гострою крововтратою в обсязі 2 % від маси тіла (рис. 4.4), порівняно зі щурами без корекції сприяло зростанню в жовчі холестеролу, проте результат виявився статистично не вірогідним ($p>0,05$). Так само показник суттєво не відрізнявся від рівня контрольної групи ($p>0,05$).

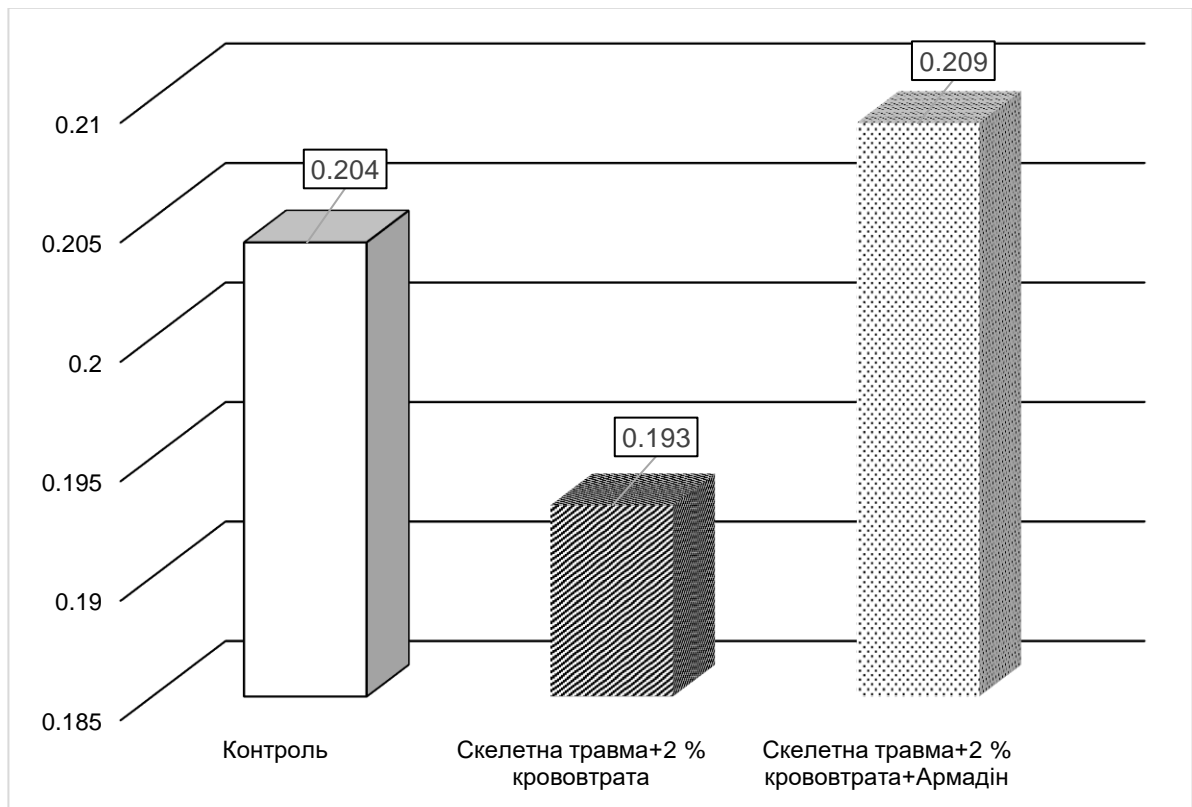


Рисунок 4.4 – Вплив 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату на вміст у жовчі холестеролу ($\text{г}\cdot\text{л}^{-1}$) за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою

Аналіз величини холато-холестеролового коефіцієнта показав (табл. 4.3, рис. 4.5), що після моделювання скелетної травми величина досліджуваного показник порівняно з контролем знижувалася.

Таблиця 4.3 – Величина холато-холестеролового коефіцієнта (ум.од.) за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою в об'ємі 1 і 2 % від маси тіла (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній кuartилі)

Дослідна група	Термін після гострої крововтрати		
	1 доба	3 доби	7 діб
Контроль = 7,84 (6,43; 8,45) (n= 6)			
<i>Дослідна група 1</i> Скелетна травма	7,38 (5,94; 7,98) (n= 10)	4,62* (4,37; 5,76) (n= 10)	6,65 (6,05; 7,58) (n= 10)
<i>Дослідна група 2</i> Скелетна травма + гостра крововтрата 1 % від маси тіла	4,90* (4,44; 5,42) (n= 8)	4,41* (3,99; 4,72) (n= 8)	4,68* (4,03; 5,15) (n= 8)
<i>Дослідна група 3</i> Скелетна травма + гостра крововтрата 2 % від маси тіла	4,77* (4,05; 5,23) (n= 7)	4,70* (4,47; 4,54) (n= 6)	4,44* (3,69; 4,84) (n= 6)
p ₁₋₂	<0,05	>0,05	<0,05
p ₁₋₃	<0,05	>0,05	<0,05
p ₂₋₃	>0,05	>0,05	>0,05

Результат виявився статистично значущим лише через 3 доби експерименту (на 40,0 %, $p < 0,05$). В цей термін показник досягав свого мінімального рівня у був істотно меншим, порівняно з результатом 1 доби експерименту (на 37,4 %, $p < 0,05$). Через 7 діб показник зростав, на 43,9 % перевищував результат 3 доби експерименту ($p < 0,05$) й досягав рівня контрольної групи ($p > 0,05$).

Ускладнення скелетної травми гострою крововтратою в обсязі 1 % від маси тіла порівняно з контролем у всі терміни експерименту викликало

статистично вірогідне зниження величини холато-холестеролового коефіцієнта: через 1 добу – на 37,5 % ($p < 0,05$), через 3 доби – на 43,8 % ($p < 0,05$), через 7 діб – на 40,3 % ($p < 0,05$). В динаміці показник досягав мінімальної величини вже через 1 добу експерименту і залишався на такому ж рівні до 7 доби ($p > 0,05$). Порівняно з результатом дослідної групи 1 величина досліджуваного показника через 1 і 7 діб була статистично вірогідно меншою (відповідно на 33,6 та 29,6 %, $p_{1-2} < 0,05$).

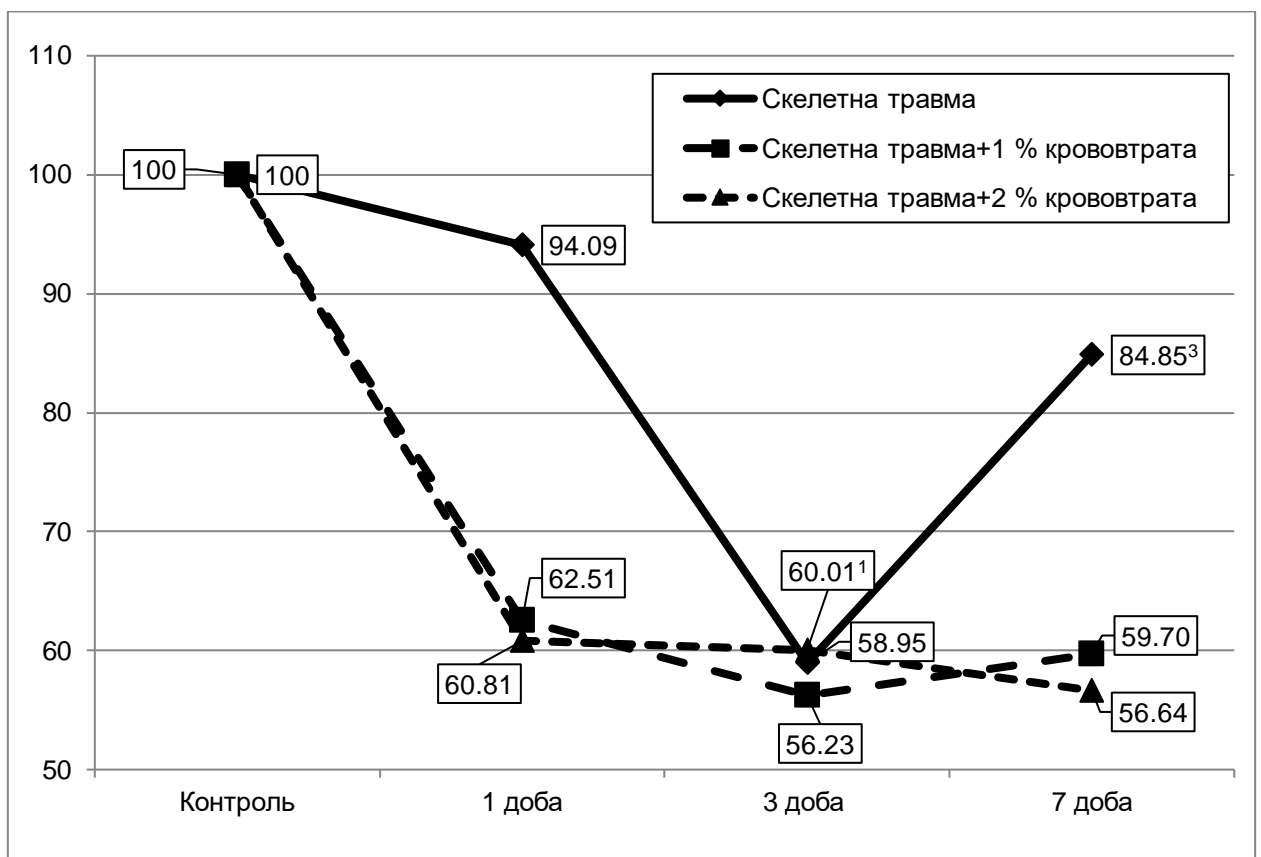


Рисунок 4.5 – Динамка величини холато-холестеролового коефіцієнта (у відсотках до рівня контрольної групи) за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою в об'ємі 1 і 2 % від маси тіла

Ускладнення скелетної травми гострою крововтратою в обсязі 2 % від маси тіла викликало аналогічне зниження величини холето-холестреолового коефіцієнта. Порівняно з контролем показник через 1 добу експерименту ставав меншим на 39,2 % ($p < 0,05$), через 3 доби – на 40,0 % ($p < 0,05$), через 7

діб – на 43,4 % ($p < 0,05$). Як видно в динаміці показник теж досягав мінімальної величини через 1 добу експерименту і залишався на такому ж рівні до 7 доби ($p > 0,05$). Порівняно з дослідною групою 1 величина холато-холестеролового коефіцієнта через 1 і 7 діб була статистично вірогідно меншою (відповідно на 35,4 та 33,2 %, $p_{1-3} < 0,05$). Порівняно з дослідною групою 2 показник був статистично не вірогідним ($p_{2-3} > 0,05$).

Застосування з метою корекції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату в щурів зі скелетною травмою, ускладненою гострою крововтратою в обсязі 2 % від маси тіла (рис. 4. 6), порівняно зі щурами без корекції сприяло зростанню в жовчі холато-хрлестеролового коефіцієнта, проте результат виявився статистично не вірогідним ($p > 0,05$). Показник продовжував залишатися суттєво меншим від рівня контрольної групи (на 39,4 %, $p < 0,05$).

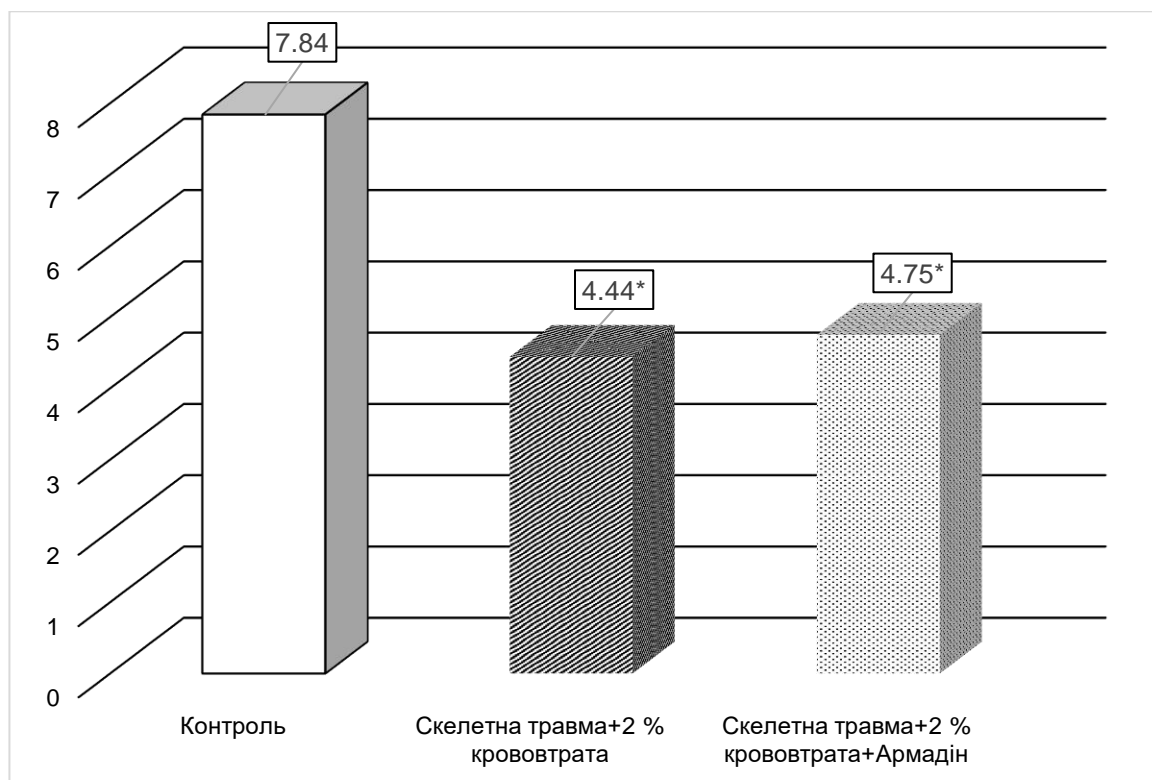


Рисунок 4.6 – Вплив 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату на холато-холестероловий коефіцієнт (ум. од.) за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою

Вміст у жовчі загального білірубіну (табл. 4.4, рис. 4.7) під впливом скелетної травми порівняно з контролем знижувався, проте результат був статистично не вірогідним ($p > 0,05$). В динаміці показник змінювався хвилеподібно, досягав мінімальної величини через 3 доби експерименту й до 7 доби зростав, проте відмінності за термінами спостереження виявилися статистично не значущими ($p > 0,05$).

Таблиця 4.4 – Вміст загального білірубіну в жовчі (мкмоль·л⁻¹) за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою в об'ємі 1 і 2 % від маси тіла (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній квантилі)

Дослідна група	Термін після гострої крововтрати		
	1 доба	3 доби	7 діб
Контроль = 106,9 (96,23; 111,2) (n= 6)			
<i>Дослідна група 1</i> Скелетна травма	102,6 (94,1; 111,2) (n= 10)	94,1 (84,4; 102,6) (n= 10)	102,6 (94,1; 102,6) (n= 10)
<i>Дослідна група 2</i> Скелетна травма + гостра крововтрата 1 % від маси тіла	98,4 (90,9; 104,8) (n= 8)	102,6 (100,5; 111,2) (n= 8)	106,9 (98,0; 111,2) (n= 8)
<i>Дослідна група 3</i> Скелетна травма + гостра крововтрата 2 % від маси тіла	94,1 (94,1; 102,6) (n= 7)	94,1 (87,0; 100,5) (n= 6)	98,4 (84,4; 102,6) (n= 6)
p ₁₋₂	>0,05	>0,05	>0,05
p ₁₋₃	>0,05	>0,05	>0,05
p ₂₋₃	>0,05	>0,05	>0,05

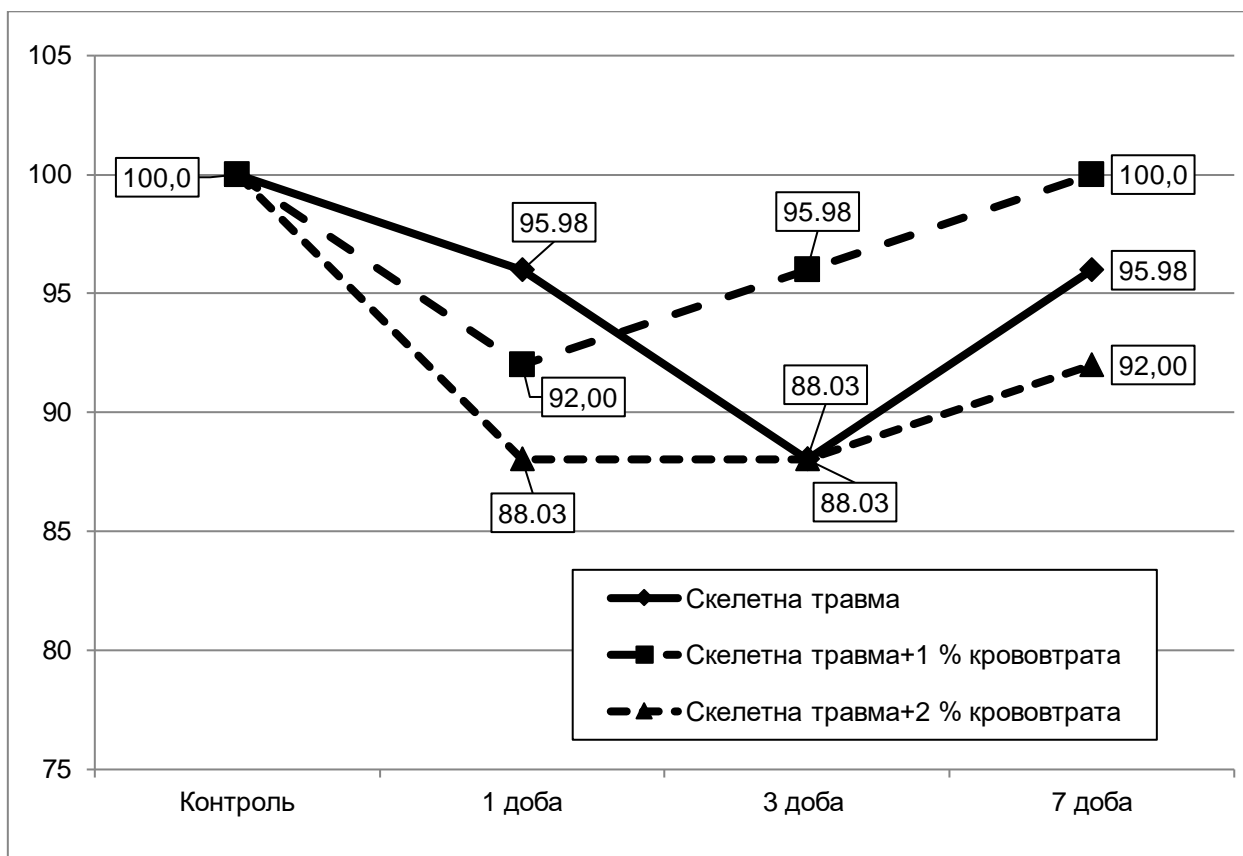


Рисунок 4.7 – Динамка вмісту загального білірубіну жовчі (у відсотках до рівня контрольної групи) за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою в об'ємі 1 і 2 % від маси тіла

Ускладнення скелетної травми гострою крововтратою як в обсязі як 1, так і 2 % від маси тіла теж не виклало істотних відмінностей вмісту загального білірубіну в жовчі порівняно з контролем ($p > 0,05$). Так само в цих дослідних групах не було істотних відмінностей і за термінами спостереження ($p > 0,05$).

Звертає на себе увагу той факт, що статистично значущі відмінності за вмістом загального білірубіну в жовчі були відсутніми і між дослідними групами в кожен термін спостереження ($p_{1-2} > 0,05$; $p_{1-3} > 0,05$; $p_{2-3} > 0,05$).

Застосування з метою корекції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату в щурів зі скелетною травмою, ускладненою гострою крововтратою в обсязі 2 % від маси тіла (рис. 4.8), порівняно зі щурами без корекції сприяло зростанню в жовчі вмісту загального білірубіну, проте

результат виявився статистично не вірогідним ($p > 0,05$). Так само показник суттєво не відрізнявся від рівня контрольної групи ($p > 0,05$).

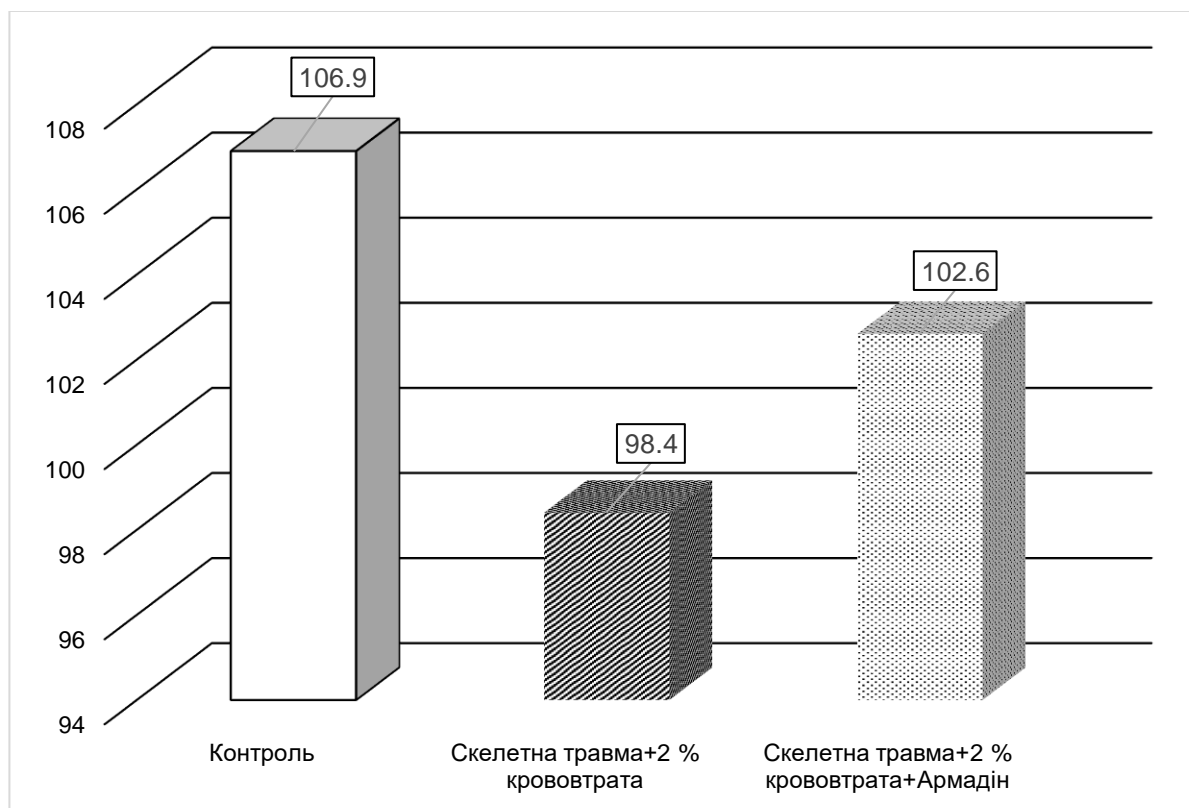


Рисунок 4.8 – Вплив 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату на вміст у жовчі загального білірубину ($\mu\text{моль} \cdot \text{л}^{-1}$) за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою

Дослідження вмісту кон'югованого білірубину в жовчі показало (табл. 4.5, рис. 4.9), що після моделювання скелетної травми показник знижувався, досягав мінімальної величини через 3 доби й до 7 доби експерименту зростав, проте відмінності порівняно з контрольною групою були статистично не вірогідними ($p > 0,05$). Так само в цій дослідній групі не було істотних відмінностей і за термінами спостереження ($p > 0,05$).

Ускладнення скелетної травми гострою крововтратою в обсязі 1 % від маси тіла викликало більші порушення вмісті кон'югованого білірубину в жовчі. Показник через 3 і 7 діб експерименту ставав статистично вірогідно меншим,

ніж у контролі (відповідно на 22,4 та 28,9 %, $p < 0,05$). В динаміці показник досягав мінімальної величини через 1 добу експерименту і залишався на такому ж рівні до 7 доби ($p > 0,05$). Порівняно з дослідною групою 1 відмінності вмісту в жовчі кон'югованого білірубіну були статистично не вірогідними ($p_{1-2} > 0,05$).

Таблиця 4.5 – Вміст кон'югованого білірубіну в жовчі (мкмоль·л⁻¹) за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою в об'ємі 1 і 2 % від маси тіла (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній квантилі)

Дослідна група	Термін після гострої крововтрати		
	1 доба	3 доби	7 діб
Контроль = 66,10 (59,90; 72,30) (n= 6)			
<i>Дослідна група 1</i> Скелетна травма	59,90 (53,45; 59,90) (n= 10)	51,30 (51,30; 59,90) (n= 10)	59,90 (59,80; 72,30) (n= 10)
<i>Дослідна група 2</i> Скелетна травма + гостра крововтрата 1 % від маси тіла	51,30 (51,30; 59,80) (n= 8)	51,30* (49,15; 53,45) (n= 8)	47,00* (42,70; 53,45) (n= 8)
<i>Дослідна група 3</i> Скелетна травма + гостра крововтрата 2 % від маси тіла	42,70* (42,70; 51,30) (n= 7)	40,10* (40,10; 48,50) (n= 6)	45,70* (40,10; 51,30) (n= 6)
p ₁₋₂	>0,05	>0,05	<0,05
p ₁₋₃	<0,05	<0,05	<0,05
p ₂₋₃	>0,05	<0,05	>0,05

Моделювання скелетної травми і гострої крововтрати в обсязі 2 % від маси тіла порівняно з контролем зумовлювало істотне зниження вмісту кон'югованого білірубіну у всі терміни експерименту: через 1 добу – на

35,4 % ($p < 0,05$), через 3 доби – на 39,3 % ($p < 0,05$), через 7 діб – на 30,9 % ($p < 0,05$).

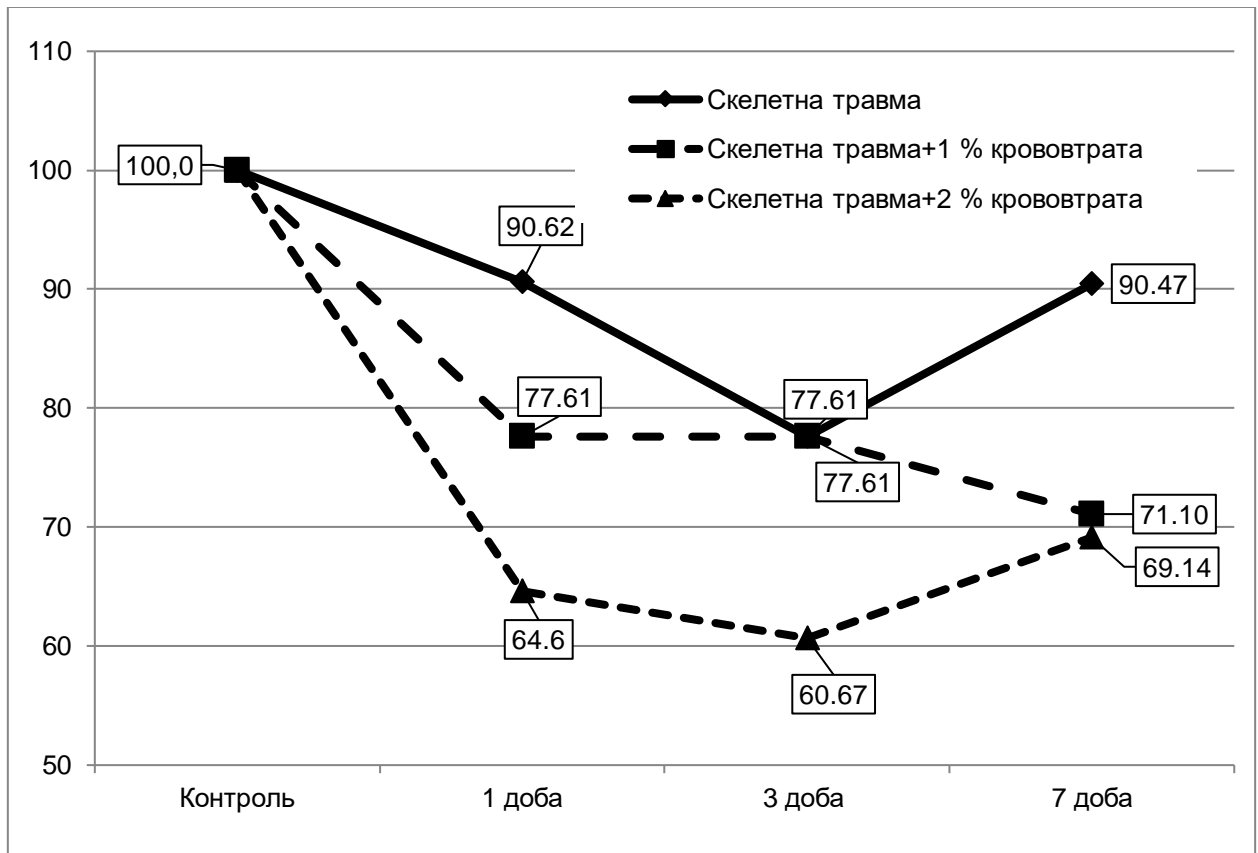


Рисунок 4.9 – Динаміка вмісту кон'югованого білірубіну жовчі (у відсотках до рівня контрольної групи) за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою в об'ємі 1 і 2 % від маси тіла

В динаміці показник досягав мінімальної величини вже через 1 добу й залишався на такому ж рівні до 7 доби ($p > 0,05$). Порівняно з дослідною групою 1, показник у всі терміни експерименту був статистично вірогідно меншим: через 1 добу – на 28,7 % ($p_{1-3} < 0,05$), через 3 доби – на 21,8 % ($p_{1-3} < 0,05$), через 7 діб – на 23,7 % ($p_{1-3} < 0,05$). Порівняно з дослідною групою 2 показник ставав істотно меншим лише через 3 доби експерименту (на 21,8 %, $p_{2-3} < 0,05$). В інші терміни відмінності були статистично не значущими ($p_{2-3} > 0,05$).

Застосування з метою корекції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату в щурів зі скелетною травмою, ускладненою гострою крововтратою в обсязі 2 % від маси тіла (рис. 4.10), порівняно зі щурами без корекції сприяло зростанню в жовчі вмісту кон'югованого білірубіну, проте результат виявився статистично не вірогідним ($p>0,05$). Так само показник суттєво не відрізнявся від рівня контрольної групи ($p>0,05$).

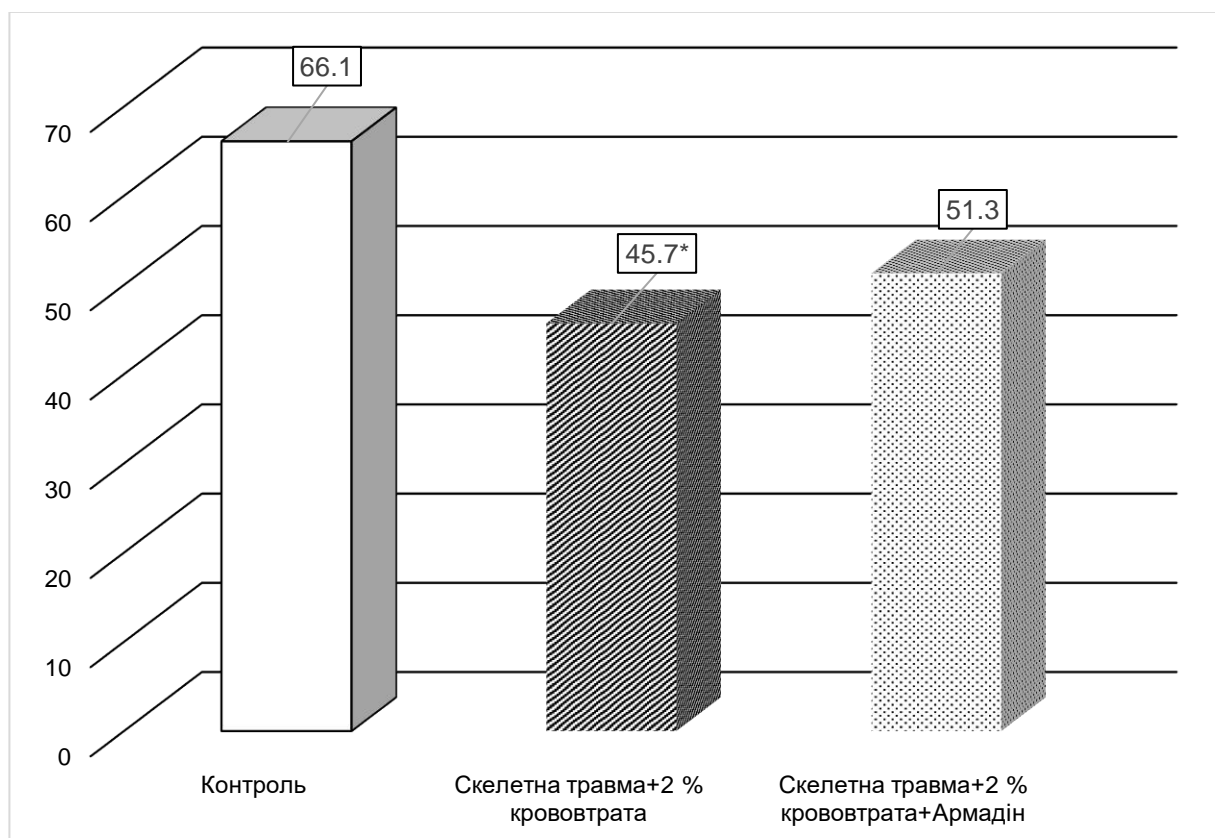


Рисунок 4.10 – Вплив 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату на вміст у жовчі кон'югованого білірубіну (мкмоль·л⁻¹) за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою

Ступінь кон'югації білірубіну (табл. 4.6, рис. 4.11) після моделювання скелетної травми знижувався з мінімумом через 3 доби і зростанням до 7 доби, проте відмінності порівняно з контрольною групою були статистично не вірогідними ($p>0,05$). Так само в цій дослідній групі не було істотних відмінностей і за термінами спостереження ($p>0,05$).

Таблиця 4.6 – Ступінь кон'югації білірубіну (%) за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою в об'ємі 1 і 2 % від маси тіла (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній кuartилі)

Дослідна група	Термін після гострої крововтрати		
	1 доба	3 доби	7 діб
Контроль = 64,34 (54,52; 62,34) (n= 6)			
<i>Дослідна група 1</i> Скелетна травма	56,45 (54,52; 62,34) (n= 10)	54,52 (53,87; 61,98) (n= 10)	58,28 (54,52; 71,02) (n= 10)
<i>Дослідна група 2</i> Скелетна травма + гостра крововтрата 1 % від маси тіла	54,60 (54,33; 63,18) (n= 8)	50,00* (45,94; 50,97) (n= 8)	48,09* (45,00; 50,71) (n= 8)
<i>Дослідна група 3</i> Скелетна травма + гостра крововтрата 2 % від маси тіла	45,76* (45,38; 50,65) (n= 7)	47,40* (43,81; 49,35) (n= 6)	47,76* (43,49; 49,85) (n= 6)
p ₁₋₂	>0,05	<0,05	<0,05
p ₁₋₃	<0,05	<0,05	<0,05
p ₂₋₃	<0,05	>0,05	>0,05

Додаткове моделювання гострої крововтрати в обсязі 1 % від маси тіла за умов скелетної травми супроводжувалося більшими порушеннями. Порівняно з контролем показник ставав статистично вірогідно меншим через 3 і 7 діб експерименту (відповідно на 22,3 та 25,2 %, $p < 0,05$).

В динаміці показник досягав мінімальної величини через 3 доби, ставав на 8,4 % меншим, ніж через 1 добу ($p < 0,05$) й залишався на такому ж рівні до 7 доби експерименту ($p > 0,05$). Порівняно з дослідною групою 1 показник був статистично вірогідно меншим через 3 і 7 діб експерименту (відповідно на

8,3 та 17,5 %, $p_{1-2}<0,05$).

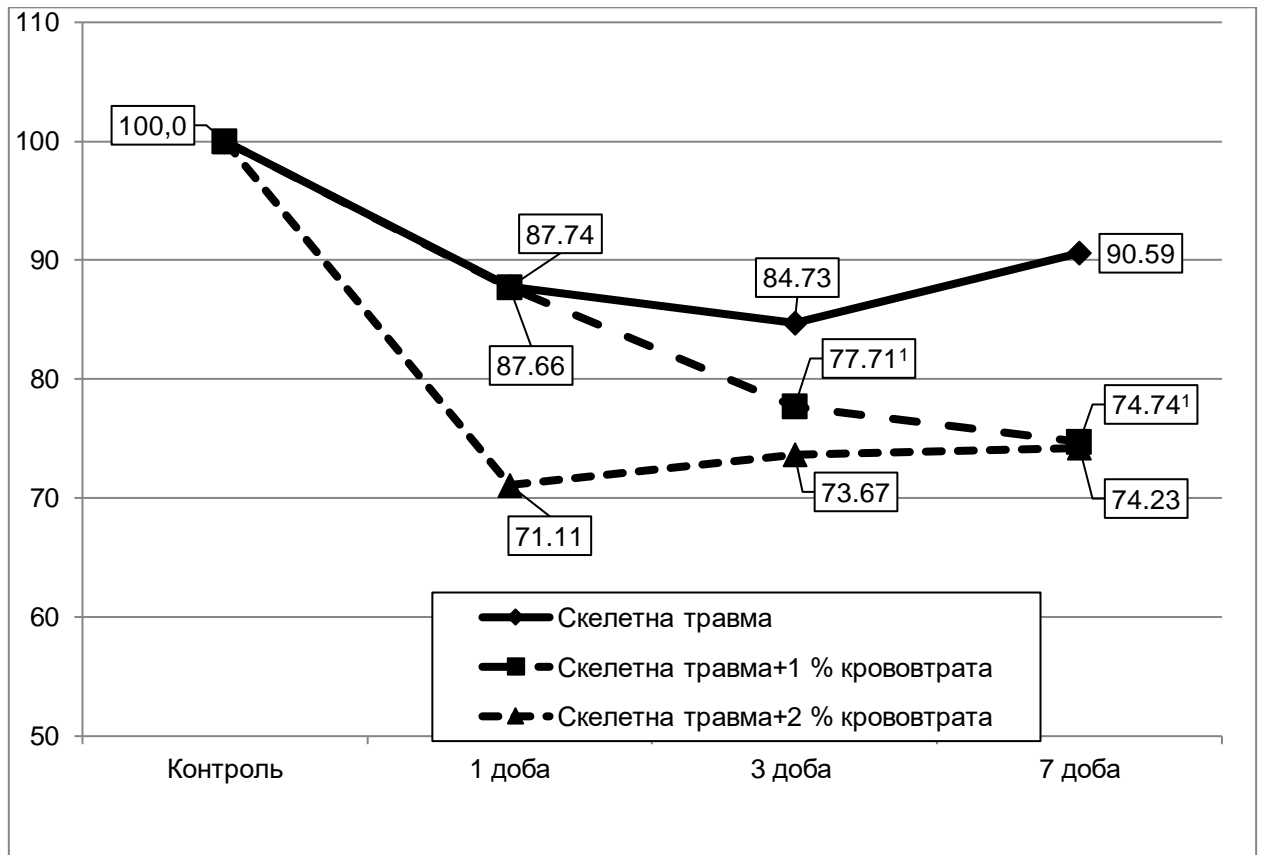


Рисунок 4.11 – Динаміка ступеня кон'югації білірубіну жовчі (у відсотках до рівня контрольної групи) за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою в об'ємі 1 і 2 % від маси тіла

Ускладнення скелетної травми гострою крововтратою в обсязі 2 % від маси тіла у всі терміни спостереження викликало статистично вірогідне зниження ступеня кон'югації білірубіну: через 1 добу – на 28,9 % ($p<0,05$), через 3 доби – на 26,3 % ($p<0,05$), через 7 днів – на 25,9 % ($p<0,05$). В динаміці показник досягав мінімальної величини через 1 добу й залишався на такому ж рівні до 7 днів ($p>0,05$). Порівняно з дослідною групою 1 ступінь кон'югації білірубіну у всі терміни експерименту був статистично вірогідно меншим (відповідно на 18,9, 13,0 та 18,0 %, $p_{1-3}<0,05$). Порівняно з дослідною групою 2 показник виявився істотно меншим лише через 1 добу експерименту (на 16,2 %, $p_{2-3}<0,05$). Порівняно з результатом 3 і 7 днів експерименту відмінності

були статистично не значущими ($p_{2-3} > 0,05$).

Застосування з метою корекції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату в щурів зі скелетною травмою, ускладненою гострою крововтратою в обсязі 2 % від маси тіла (рис. 4.12), порівняно зі щурами без корекції сприяло зростанню ступеня кон'югації білірубіну, проте результат виявився статистично не вірогідним ($p > 0,05$). Показник продовжував залишатися статистично вірогідно меншим від рівня контрольної групи (на 16,4 %, $p < 0,05$).

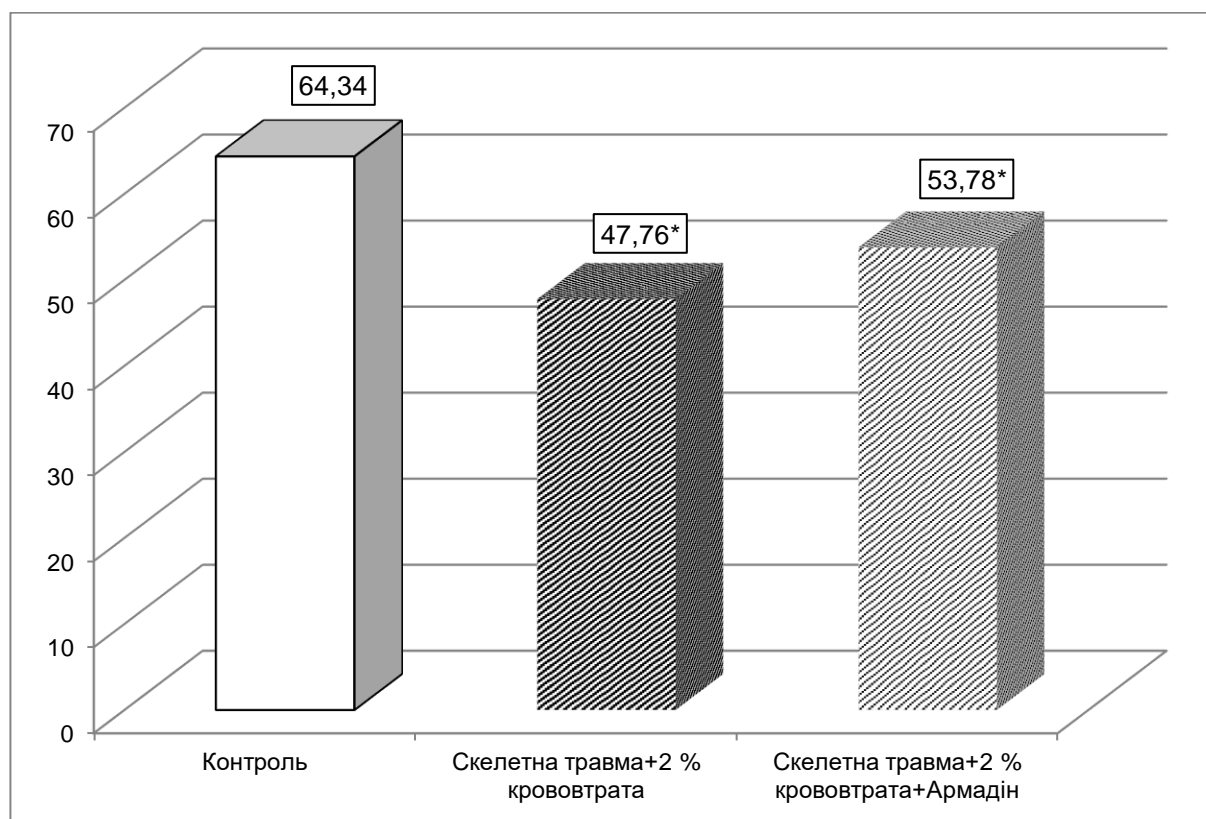


Рисунок 4.12 – Вплив 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату на ступінь кон'югації білірубіну (%) за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою

Таким чином, моделювання лише скелетної травми порівняно з контролем викликає статистично вірогідне зниження вмісту в жовчі сумарних жовчних кислот та величини холато-холестеролового

співвідношення через 3 доби експерименту з наступним зростанням до 7 доби, яке досягає рівня контролю.

Ускладнення скелетної травми гострою крововтратою в обсязі 1 % від маси тіла порівняно з контролем супроводжується статистично вірогідним зниженням у жовчі вмісту сумарних жовчних кислот, холато-холестеролового коефіцієнта у всі терміни експерименту, кон'югованого білірубину та ступеня кон'югації білірубину – через 3 і 7 дів спостереження. В динаміці показники знижуються через 1 добу й залишаються на такому ж рівні до 7 доби за виключенням ступеня кон'югації білірубину, який поступово зменшується з 1 до 7 дів експерименту. У свою чергу вміст холестеролу через 3 доби експерименту статистично вірогідно зростає. Порівняно з дослідною групою 1, вміст у жовчі сумарних жовчних кислот та кон'югованого білірубину статистично вірогідно менший через 3 доби експерименту, величина холато-холестеролового коефіцієнта – через 1 і 7 дів експерименту, ступінь кон'югації білірубину – через 3 і 7 дів експерименту.

Ускладнення скелетної травми гострою крововтратою в обсязі 2 % від маси тіла порівняно з контролем викликає статистично значуще зменшення вмісту в жовчі сумарних жовчних кислот через 2 і 3 доби експерименту, величини холато-холестеролового коефіцієнта, вмісту кон'югованого білірубину в жовчі та ступеня кон'югації білірубину у всі терміни спостереження. В динаміці показник знижується до 1 доби експерименту і залишається на такому ж рівні до 7 доби за виключенням вмісту в жовчі сумарних жовчних кислот, який поступово знижується з 1 до 7 дів. Порівняно з дослідною групою 1 вміст у жовчі сумарних жовчних кислот, кон'югованого білірубину та ступінь кон'югації білірубину стають статистично вірогідно меншими у всі терміни спостереження, вміст у жовчі холестеролу – через 3 доби експерименту, холато-холестероловий коефіцієнт – через 1 і 3 дів. Порівняно з дослідною групою 2 вміст у жовчі сумарних жовчних кислот статистично вірогідно менший у всі терміни експерименту,

вміст холестеролу – через 3 і 7 діб експерименту, кон'югованого білірубну – через 3 доби експерименту, величина ступеня кон'югації білірубину – через 1 добу експерименту.

Застосування з метою корекції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату в щурів зі скелетною травмою, ускладненою гострою крововтратою в обсязі 2 % від маси тіла, порівняно зі щурами без корекції сприяло зростанню в жовчі вмісту сумарних жовчних кислот, холестеролу, холато-холестеролового коефіцієнта, загального і кон'югованого білірубину та ступеня кон'югації білірубину, проте результат виявився статистично не вірогідним. За цих умов, так само вміст сумарних жовчних кислот, холато-холестероловий коефіцієнт, ступінь кон'югації білірубину залишається статистично вірогідно меншим порівняно з рівнем контрольної групи ($p < 0,05$).

4.2 Динаміка показників жовчовидільної функції печінки

Швидкість жовчовиділення за умов скелетної травми порівняно з контролем теж знижувалася (табл. 4.7, рис. 4.13). Через 1 показник ставав меншим, ніж у контролі на 14,8 %, однак результат виявився статистично не значущим.

Через 3 доби показник досягав мінімальної величини й був на 18,2 % меншим, ніж у контролі ($p < 0,05$), проте суттєво не відрізнявся від результату 1 доби ($p > 0,05$). Через 7 діб показник підвищувався і досягав рівня контролю ($p > 0,05$). В цей термін також не виявили істотних відмінностей порівняно з результатом 1 і 3 діб експерименту ($p > 0,05$).

Ускладнення скелетної травми гострою крововтратою в об'ємі 1 % від маси тіла супроводжувалося суттєвим зменшенням швидкості жовчовиділення порівняно з контролем вже через 1 добу експерименту (на 22,8 %, $p < 0,05$).

Таблиця 4.7 – Швидкість жовчовиділення ($\text{мл}\cdot\text{год}^{-1}\cdot\text{кг}^{-1}$) за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою в об'ємі 1 і 2 % від маси тіла (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній кuartилі)

Дослідна група	Термін після гострої крововтрати		
	1 доба	3 доби	7 діб
Контроль = 2,315 (2,151; 2,390) (n= 6)			
<i>Дослідна група 1</i> Скелетна травма	1,973* (1,814; 2,115) (n= 10)	1,894* (1,768; 1,986) (n= 10)	2,053* (1,949; 2,111) (n= 10)
<i>Дослідна група 2</i> Скелетна травма + гостра крововтрата 1 % від маси тіла	1,788* (1,707; 1,917) (n= 8)	1,562* (1,518; 1,757) (n= 8)	1,630* (1,542; 1,657) (n= 8)
<i>Дослідна група 3</i> Скелетна травма + гостра крововтрата 2 % від маси тіла	1,480* (1,474; 1,652) (n= 7)	1,353* (1,266; 1,478) (n= 6)	1,314* (1,282; 1,424) (n= 6)
p ₁₋₂	>0,05	<0,05	<0,05
p ₁₋₃	<0,05	<0,05	<0,05
p ₂₋₃	<0,05	<0,05	<0,05

У подальшому показник залишався на такому ж рівні з незначними коливаннями до 7 доби експерименту ($p>0,05$) і через 3 доби був меншим порівняно з контролем на 32,6 % ($p<0,05$), через 7 діб – на 29,6 % ($p<0,05$). Ускладнення скелетної травми гострою крововтратою в об'ємі 2 % від маси тіла супроводжувалася найбільшими порушеннями. Через 1 добу експерименту показник порівняно з контролем ставав меншим на 36,1 % ($p<0,05$), через 3 доби – на 41,6 % ($p<0,05$), через 7 діб – на 45,2 % ($p<0,05$). В динаміці в цій дослідній групі швидкість жовчовиділення до 7 доби

поступово знижувалася, проте відмінності між за термінами спостереження були статистично не вірогідними ($p > 0,05$).

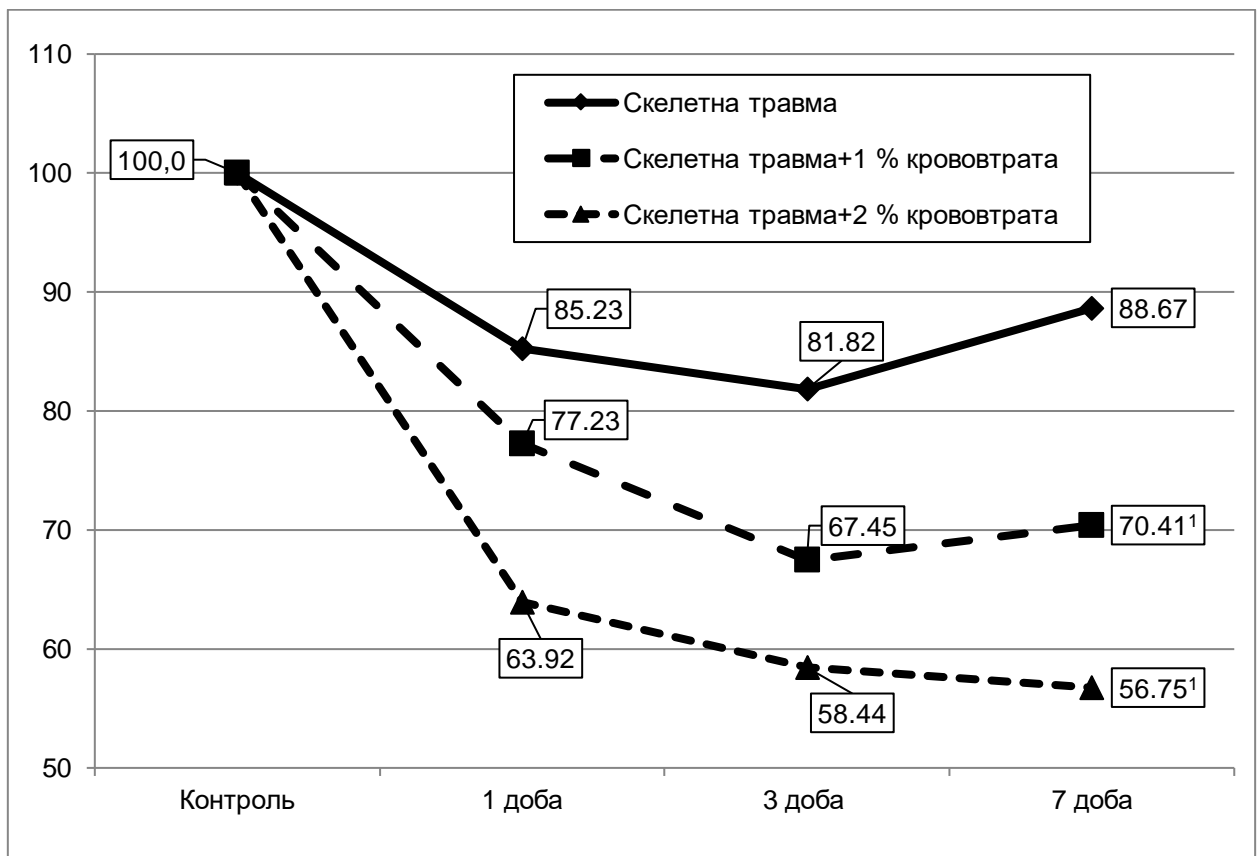


Рисунок 4.13 – Динаміка швидкості жовчовиділення (у відсотках до рівня контрольної групи) за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою в об'ємі 1 і 2 % від маси тіла

Порівняння дослідних груп між собою показало, що у дослідній групі 2 швидкість жовчовиділення була меншою порівняно з дослідною групою 1 у всі терміни спостереження, проте результат виявився статистично значущим лише через 3 і 7 діб спостереження (відповідно на 17,5 і 20,6 %, $p_{1-2} < 0,05$). У дослідній групі 3 швидкість жовчовиділення була істотно меншою, порівняно з дослідними групами 1 і 2 в усі терміни спостереження ($p_{1-3} < 0,05$, $p_{2-3} < 0,05$).

Застосування з метою корекції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату в щурів зі скелетною травмою, ускладненою гострою крововтратою в обсязі 2 % від маси тіла (рис. 4.14), порівняно зі щурами без

корекції сприяло статистично вірогідному зростанню швидкості жовчовиділення – на 21,8 % ($p < 0,05$). Проте показник продовжував залишатися суттєво меншим, ніж у контролі (на 30,9 %, $p < 0,05$).

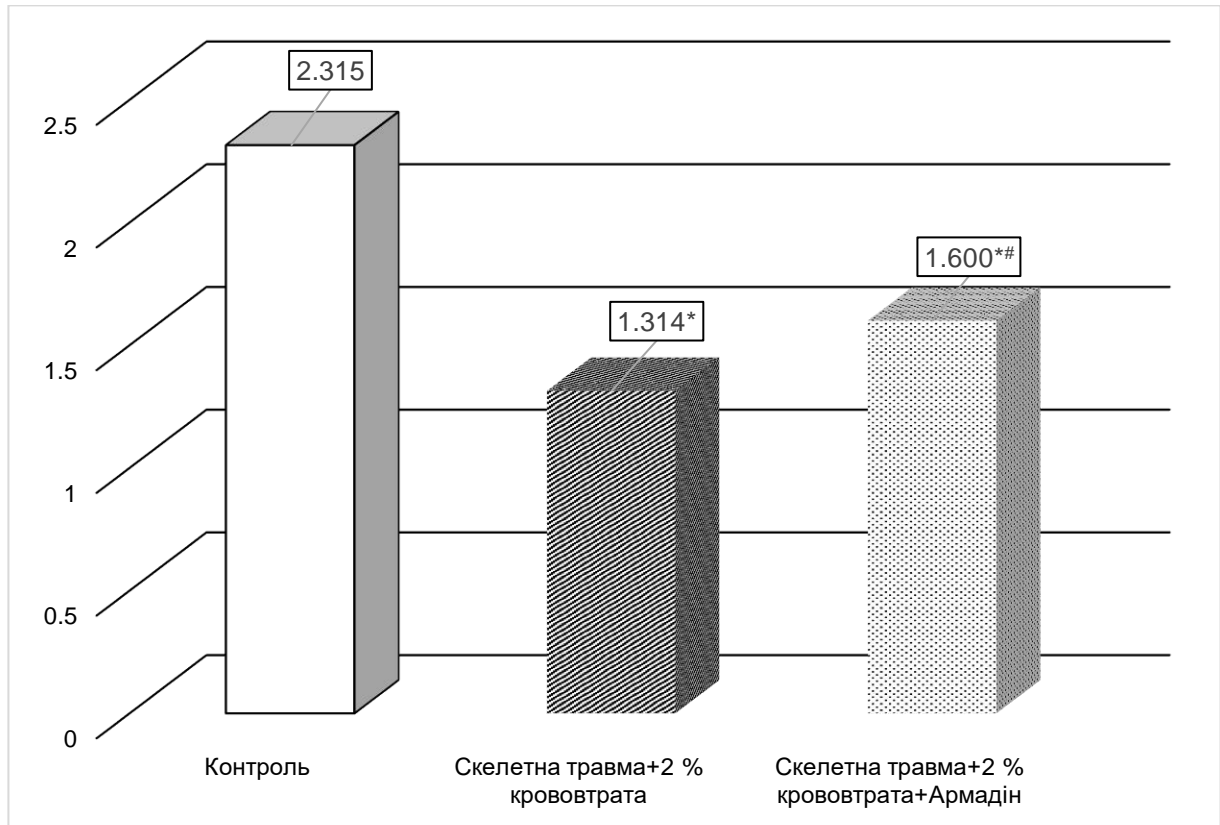


Рисунок 4.14 – Вплив 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату на швидкість жовчовиділення (мл·год⁻¹·кг⁻¹) за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою

Швидкість екскреції сумарних жовчних кислот (табл. 4.8 та рис. 4.15) під впливом скелетної травми порівняно з контролем знижувалася, проте результат виявився статистично вірогідним лише через 3 і 7 діб експерименту (відповідно на 35,9 та 16,6 %, $p < 0,05$). В динаміці показник змінювався хвилеподібно, досягав мінімальної величини через 3 доби (на 28,6 % ставав меншим, ніж через 1 добу, $p < 0,05$) і в подальшому до 7 доби – зростав (на 29,9 % порівняно з результатом 3 доби експерименту, $p < 0,05$).

Таблиця 4.8 – Швидкість екскреції сумарних жовчних кислот (мг·год⁻¹

$l \cdot \text{кг}^{-1}$) за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою в об'ємі 1 і 2 % від маси тіла (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній квантилі)

Дослідна група	Термін після гострої крововтрати		
	1 доба	3 доби	7 діб
Контроль = 3,64 (3,38; 4,24) (n= 6)			
<i>Дослідна група 1</i> Скелетна травма	3,28 (2,70; 3,53) (n= 10)	2,34* (2,17; 2,46) (n= 10)	3,04* (2,92; 3,30) (n= 10)
<i>Дослідна група 2</i> Скелетна травма + гостра крововтрата 1 % від маси тіла	2,43* (2,16; 2,60) (n= 8)	1,98* (1,96; 2,09) (n= 8)	1,82* (1,65; 2,12) (n= 8)
<i>Дослідна група 3</i> Скелетна травма + гостра крововтрата 2 % від маси тіла	1,66* (1,65; 1,83) (n= 7)	1,24* (1,18; 1,44) (n= 6)	1,01* (0,90; 1,24) (n= 6)
p ₁₋₂	<0,05	<0,05	<0,05
p ₁₋₃	<0,05	<0,05	<0,05
p ₂₋₃	<0,05	<0,05	<0,05

Ускладнення скелетної травми гострою крововтратою в обсязі 1 % від маси тіла порівняно з контролем зумовлювало статистично вірогідне зниження швидкості екскреції сумарних жовчних кислот у всі терміни експерименту: через 1 добу – на 23,2 % ($p < 0,05$), через 3 доби – на 45,3 % ($p < 0,05$), через 7 діб – на 50,0 % ($p < 0,05$).

В динаміці показник досягав мінімальної величини через 3 доби експерименту, ставав на 18,1 % меншим, ніж через 1 добу ($p < 0,05$) і залишався на такому ж рівні до 7 доби ($p > 0,05$). Порівняно з результатом дослідної групи 1, у всі терміни експерименту показник виявився істотно

меншим – відповідно на 25,9, 15,0 та 40,1 % ($p_{1-2}<0,05$).

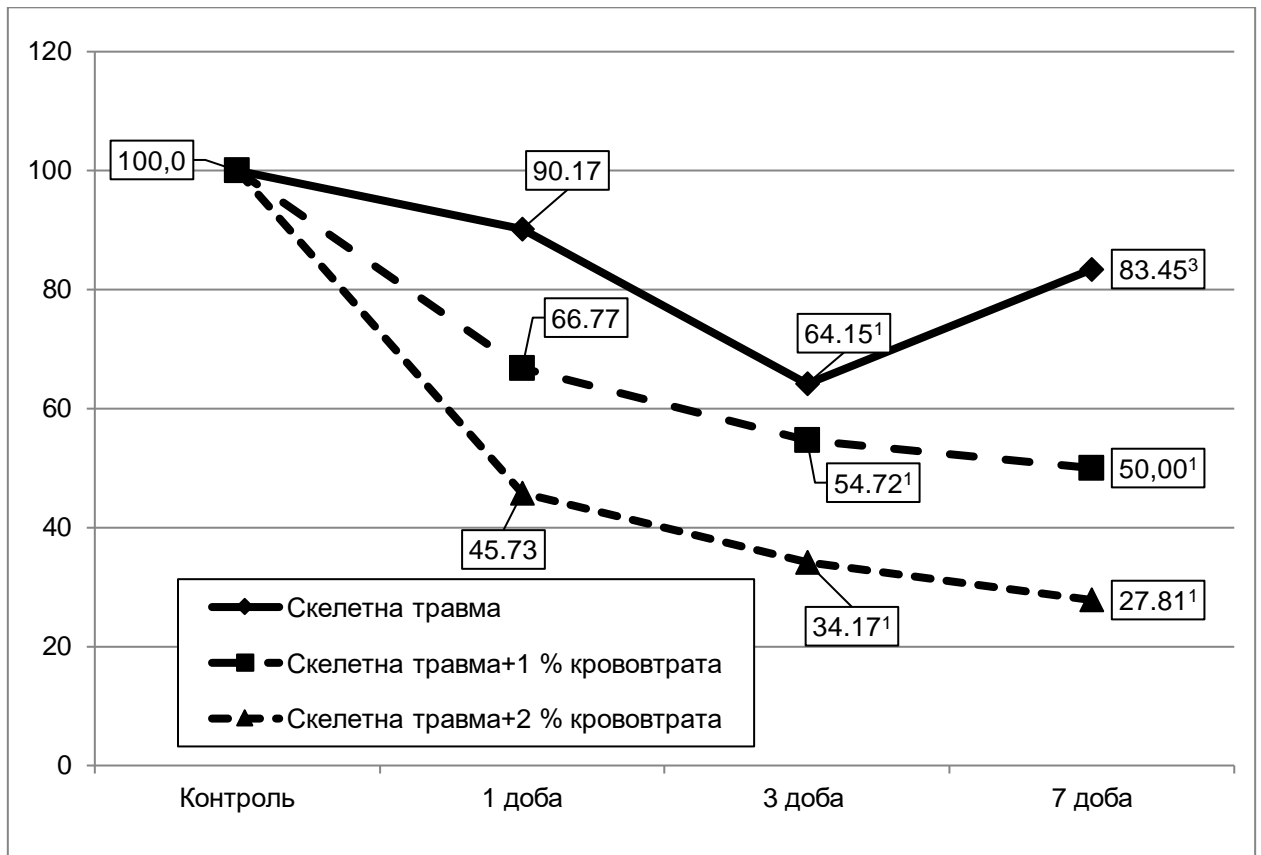


Рисунок 4.15 – Динамка швидкості екскреції сумарних жовчних кислот (у відсотках до рівня контрольної групи) за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою в об'ємі 1 і 2 % від маси тіла

Поєднане моделювання скелетної травми та гострої крововтрати в обсязі 2 % від маси тіла теж порівняно з контролем зумовлювало статистично вірогідне зниження швидкості екскреції сумарних жовчних кислот: через 1 добу – на 54,4 % ($p<0,05$), через 3 доби – на 65,9 % ($p<0,05$), через 7 діб – на 66,8 % ($p<0,05$). В динаміці показник так само до 3 доби досягав мінімальної величини (ставав на 25,3 % меншим, ніж через 1 добу, $p<0,05$) і залишався на такому ж рівні до 7 доби ($p>0,05$). Порівняно з дослідною групою 1, показник був статистично вірогідно меншим у всі терміни експерименту (відповідно на 49,4, 47,0 та 66,8 %, $p_{1-3}<0,05$). Аналогічно показник виявився істотно меншим порівняно з дослідною групою 2 (відповідно на 31,7, 37,7 та 44,5 %, $p_{1-2}<0,05$).

$p_{2-3} < 0,05$).

Застосування з метою корекції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату в щурів зі скелетною травмою, ускладненою гострою крововтратою в обсязі 2 % від маси тіла (рис. 4.16), порівняно зі щурами без корекції сприяло статистично вірогідному зростанню швидкості екскреції сумарних жовчних кислот – на 57,4 % ($p < 0,05$). Проте показник продовжував залишатися суттєво меншим, ніж у контролі (на 56,3 %, $p < 0,05$).

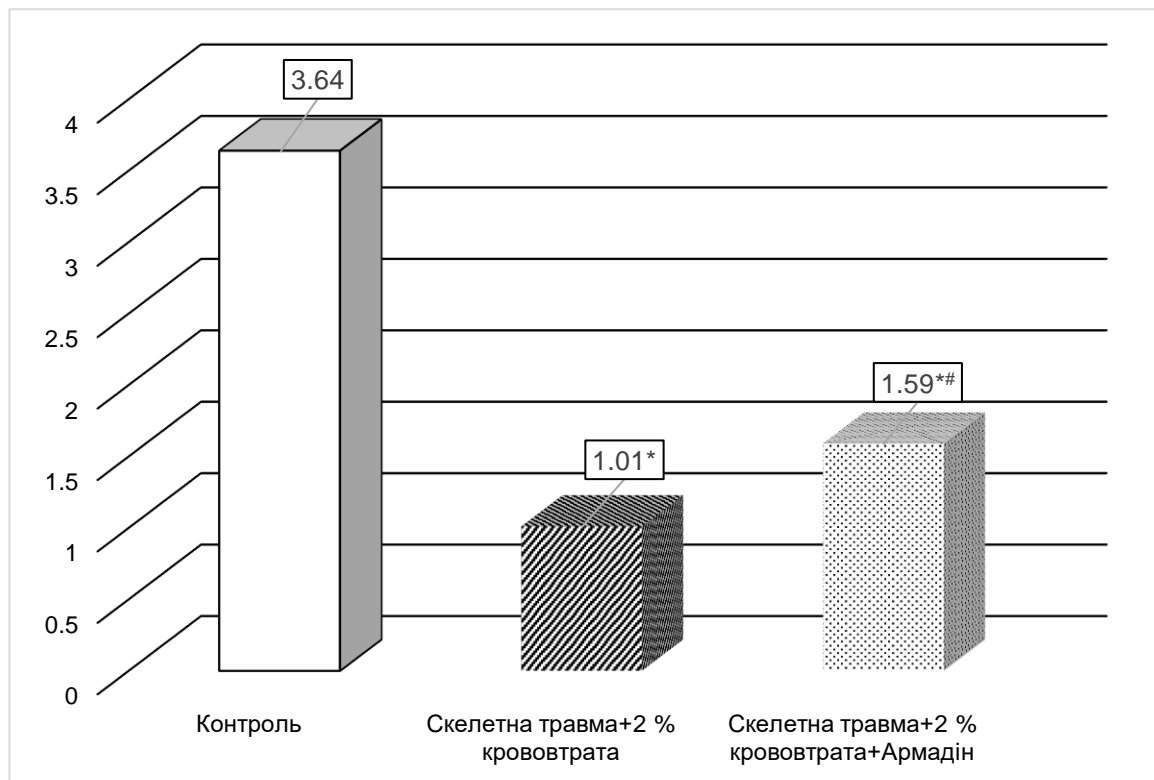


Рисунок 4.16 – Вплив 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату на швидкість екскреції загальних жовчних кислот ($\text{мг} \cdot \text{год}^{-1} \cdot \text{кг}^{-1}$) за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою

У свою чергу швидкість екскреції холестеролу (табл. 4.9, рис. 4.17) під впливом скелетної травми порівняно з контролем протягом 1 і 3 діб експерименту істотно не змінювалася ($p > 0,05$), проте через 7 діб експерименту показник знижувався і ставав на 18,0 % меншим ($p < 0,05$).

Таблиця 4.9 – Швидкість екскреції холестеролу ($\text{мг}\cdot\text{год}^{-1}\cdot\text{кг}^{-1}$) за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою в об'ємі 1 і 2 % від маси тіла (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній кuartилі)

Дослідна група	Термін після гострої крововтрати		
	1 доба	3 доби	7 діб
Контроль = 0,50 (0,47; 0,51) (n= 6)			
<i>Дослідна група 1</i> Скелетна травма	0,46 (0,43; 0,47) (n= 10)	0,48 (0,42; 0,52) (n= 10)	0,41* (0,40; 0,44) (n= 10)
<i>Дослідна група 2</i> Скелетна травма + гостра крововтрата 1 % від маси тіла	0,50* (0,40; 0,57) (n= 8)	0,42* (0,41; 0,48) (n= 8)	0,38* (0,37; 0,44) (n= 8)
<i>Дослідна група 3</i> Скелетна травма + гостра крововтрата 2 % від маси тіла	0,36* (0,34; 0,42) (n= 7)	0,25* (0,22; 0,28) (n= 6)	0,27* (0,24; 0,29) (n= 6)
p ₁₋₂	>0,05	>0,05	>0,05
p ₁₋₃	<0,05	<0,05	<0,05
p ₂₋₃	>0,05	<0,05	<0,05

В динаміці відмічали зниження величини досліджуваного показника з 1 до 7 діб експерименту, проте відмінності величини показника між термінами спостереження були статистично не вірогідними ($p>0,05$).

Ускладнення скелетної травми гострою крововтратою в обсязі 1 % від маси тіла супроводжувалося більшими порушеннями швидкості екскреції холестеролу. Показник теж поступово зменшувався з 1 до 7 діб експерименту. Порівняно з контролем виявили статистично вірогідні відмінності через 3 і 7 діб (відповідно на 16,0 та 66,0 %, $p<0,05$). В динаміці

відмінності величини показника між термінами спостереження теж були статистично не вірогідними ($p > 0,05$). Порівняно з дослідною групою 1 у всі терміни експерименту не спостерігали статистично значущих відмінностей величини досліджуваного показника ($p_{1-2} > 0,05$).

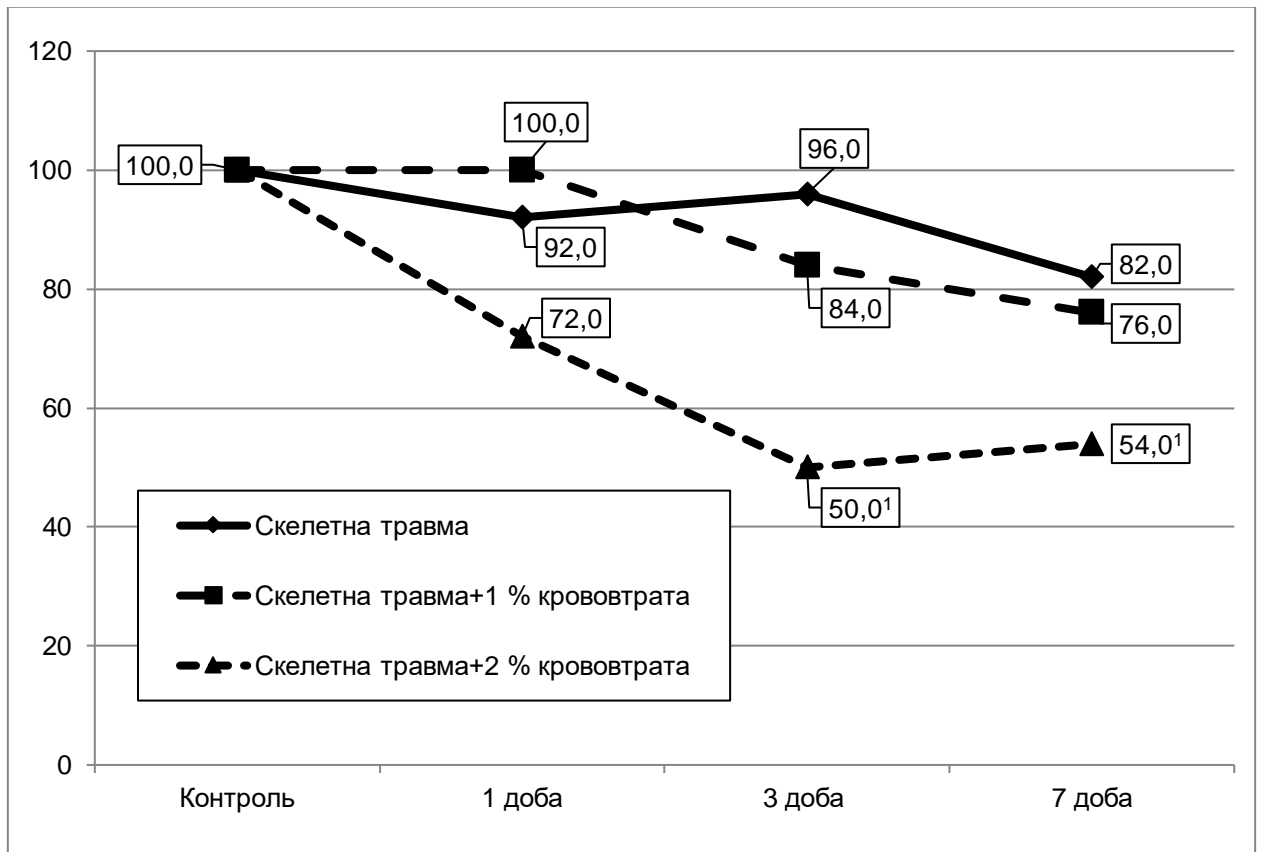


Рисунок 4.17 – Динаміка швидкості екскреції холестеролу (у відсотках до рівня контрольної групи) за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою в об'ємі 1 і 2 % від маси тіла

Додаткове моделювання гострої крововтрати на тлі скелетної травми в обсязі 2 % від маси тіла у всі терміни експерименту супроводжувалося істотним зменшенням швидкості екскреції холестеролу: через 1 добу – на 28,0 % ($p < 0,05$), через 3 доби – на 50,0 % ($p < 0,05$), через 7 діб – на 46,0 % ($p < 0,05$).

В динаміці показник знижувався, досягав мінімальної величини через 3 доби експерименту, ставав на 30,6 % меншим, ніж через 1 добу ($p < 0,05$) й залишався на такому ж рівні до 7 доби ($p > 0,05$). Порівняно з дослідною

групою 1, у всі терміни експерименту швидкість екскреції холестеролу була істотно меншою: через 1 добу – на 21,7 % ($p_{1-3}<0,05$), через 3 доби – на 47,9 % ($p_{1-3}<0,05$), через 7 діб – на 34,1 % ($p_{1-3}<0,05$). Порівняно з дослідною групою 2, показник ставав статистично вірогідно меншим через 3 і 7 діб експерименту (відповідно на 49,5 та 28,9 %, $p_{2-3}<0,05$).

Застосування з метою корекції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату в щурів зі скелетною травмою, ускладненою гострою крововтратою в обсязі 2 % від маси тіла (рис. 4.18), порівняно зі щурами без корекції сприяло зростанню швидкості екскреції холестеролу – на 14,8 % ($p<0,05$). Проте показник продовжував залишатися суттєво меншим, ніж у контролі (на 38,0 %, $p<0,05$).

Швидкість екскреції загального білірубину (табл. 4.10, рис. 4.19) під впливом скелетної травми знижувалася і через 3 і 7 діб була статистично вірогідно меншою, ніж у контролі (відповідно на 25,2 та 20,4 %, $p<0,05$). В динаміці показник знижувався до 3 доби, а далі – зростав, проте відмінності за термінами спостереження були статистично не вірогідними ($p>0,05$).

Додаткове моделювання гострої крововтрати в обсязі 1 % від маси тіла порівняно з контролем викликало істотне зниження швидкості екскреції загального білірубину у всі терміни посттравматичного періоду: через 1 добу – на 24,6 % ($p<0,05$), через 3 доби – на 36,4 % ($p<0,05$), через 7 діб – на 29,7 % ($p<0,05$). В динаміці показник теж знижувався, досягав мінімальної величини через 3 доби експерименту і в подальшому зростав, проте відмінності величини досліджуваного показника за термінами експерименту були не суттєвими ($p>0,05$). Порівняно з дослідною групою 1, показник через 1 і 3 доби суттєво не відрізнявся ($p_{1-2}>0,05$), проте виявився статистично вірогідно меншим лише через 7 діб експерименту (на 11,6 %, $p_{1-2}<0,05$).

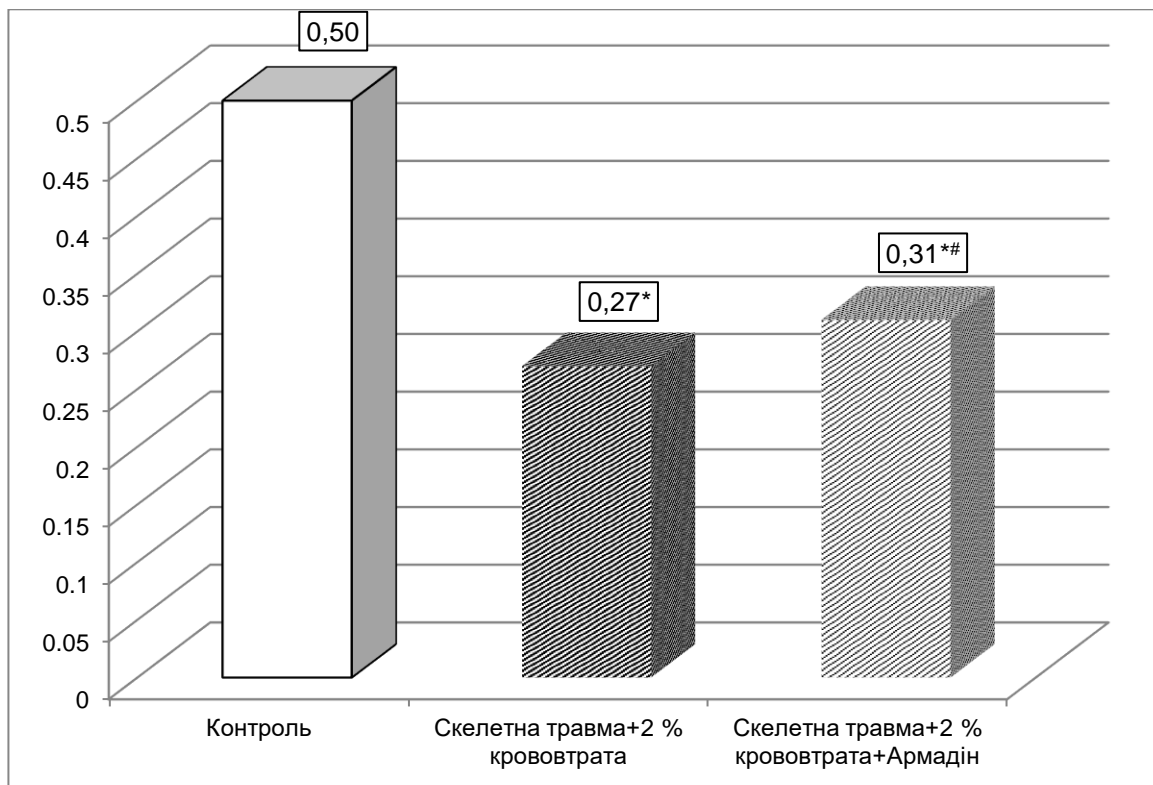


Рисунок 4.18 – Вплив 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату на швидкість екскреції холестеролу ($\text{мг}\cdot\text{год}^{-1}\cdot\text{кг}^{-1}$) за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою

Таблиця 4.10 – Швидкість екскреції загального білірубіну ($\text{мкмоль}\cdot\text{год}^{-1}\cdot\text{кг}^{-1}$) за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою в об'ємі 1 і 2 % від маси тіла (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній квантилі)

Дослідна група	Термін після гострої крововтрати		
	1 доба	3 доби	7 діб
1	2	3	4
Контроль = 242,8 (218,9; 259,4) (n= 6)			
Дослідна група I Скелетна травма	210,8 (187,1; 221,7) (n= 10)	181,7* (162,7; 186,9) (n= 10)	193,2* (188,6; 216,6) (n= 10)

Продовження таблиці 4.10

1	2	3	4
<i>Дослідна група 2</i> Скелетна травма + гостра крововтрата 1 % від маси тіла	183,0* (164,7; 194,3) (n= 8)	154,5* (147,7; 184,1) (n= 8)	170,7* (140,4; 181,6) (n= 8)
<i>Дослідна група 3</i> Скелетна травма + гостра крововтрата 2 % від маси тіла	144,0* (138,7; 163,9) (n= 7)	132,8* (113,0; 139,1) (n= 6)	126,3* (119,9;131,4) (n= 6)
p ₁₋₂	>0,05	>0,05	<0,05
p ₁₋₃	<0,05	<0,05	<0,05
p ₂₋₃	<0,05	<0,05	<0,05

Ускладнення скелетної травми гострою крововтратою в обсязі 2 % від маси тіла зумовлювало поступове зниження досліджуваного показник аз 1 до 7 діб експерименту. За цих умов показник виявився статистично вірогідно меншим порівняно з контролем у всі терміни посттравматичного періоду: через 1 добу – на 40,7 %, (p<0,05), через 3 доби – на 45,3 % (p<0,05), через 7 діб на 48,0 % (p<0,05).

В динаміці показник через 7 діб експерименту ставав істотно меншим, порівняно з результатом 1 доби – на 12,3 % (p<0,05). Порівняно з дослідною групою 1, швидкість екскреції загального білірубину у всі терміни посттравматичного періоду була істотно меншою: через 1 добу – на 31,7 % (p₁₋₃<0,05), через 3 доби – на 26,9 % (p₁₋₃<0,05), через 7 діб – на 36,6 % (p₁₋₃<0,05). Порівняно з дослідною групою 2, відмічали аналогічну закономірність: показник у всі терміни посттравматичного періоду виявився статистично вірогідно меншим (відповідно на 21,3, 14,0 та 26,0 %, p₂₋₃<0,05).

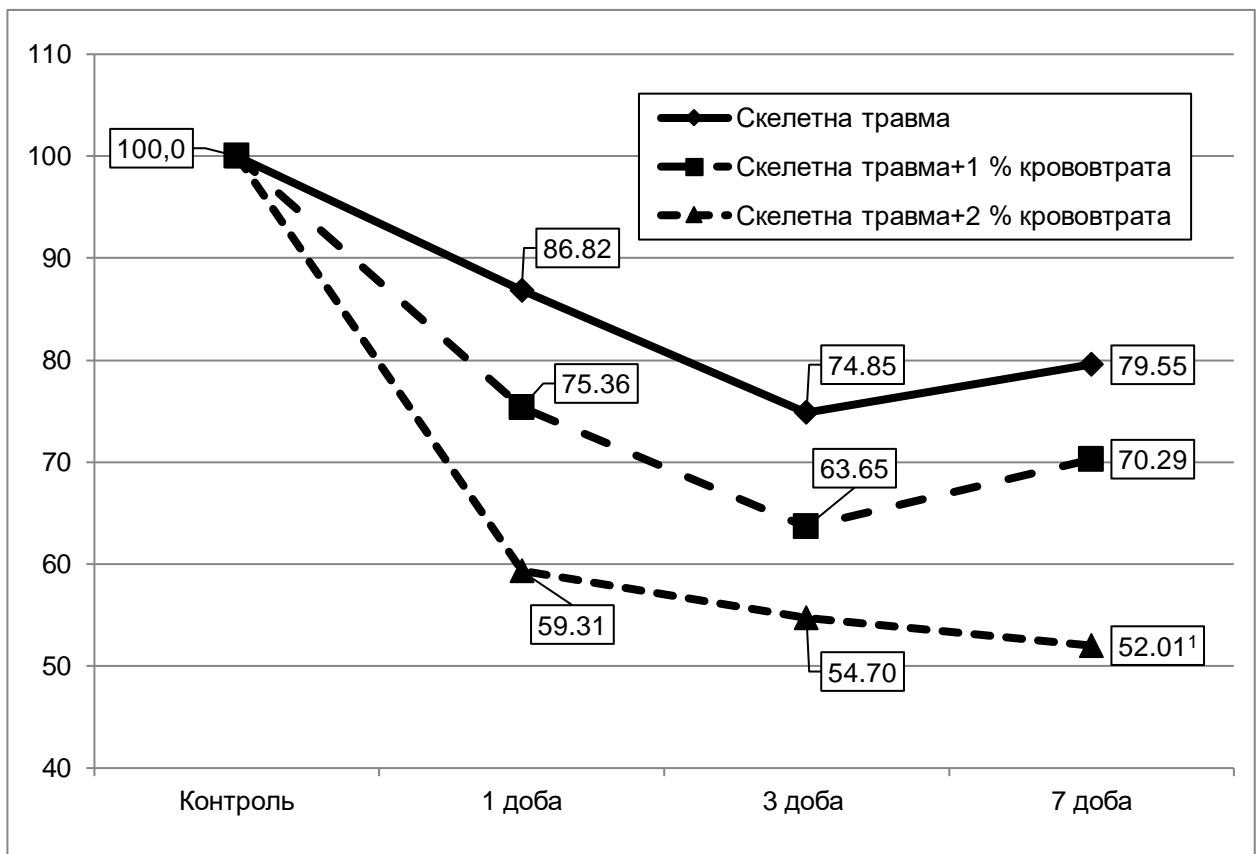


Рисунок 4.19 – Динаміка швидкості екскреції загального білірубіну (у відсотках до рівня контрольної групи) за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою в об'ємі 1 і 2 % від маси тіла

Застосування з метою корекції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату в щурів зі скелетною травмою, ускладненою гострою крововтратою в обсязі 2 % від маси тіла (рис. 4.20), порівняно зі щурами без корекції сприяло зростанню швидкості екскреції загального білірубіну – на 19,2 % ($p < 0,05$). Показник продовжував залишатися суттєво меншим, ніж у контролі (на 40,0 %, $p < 0,05$).

У свою чергу швидкість екскреції кон'югованого білірубіну (табл. 4.11, рис. 4.21) після нанесення скелетної травми порівняно з контролем істотно зменшувалася вже з 1 доби експерименту – на 24,4 % ($p < 0,05$).

У подальшому через 3 доби показник досягав своєї мінімальної величини і був на 19,4 % меншим, порівняно з контролем та на 15,5 %

порівняно з результатом 1 доби експерименту ($p < 0,05$). Через 7 діб показник зростав і ставав на 24,7 % більшим, порівняно з результатом 3 доби експерименту ($p < 0,05$), проте залишався на 20,4 % меншим, ніж у контролі ($p < 0,05$).

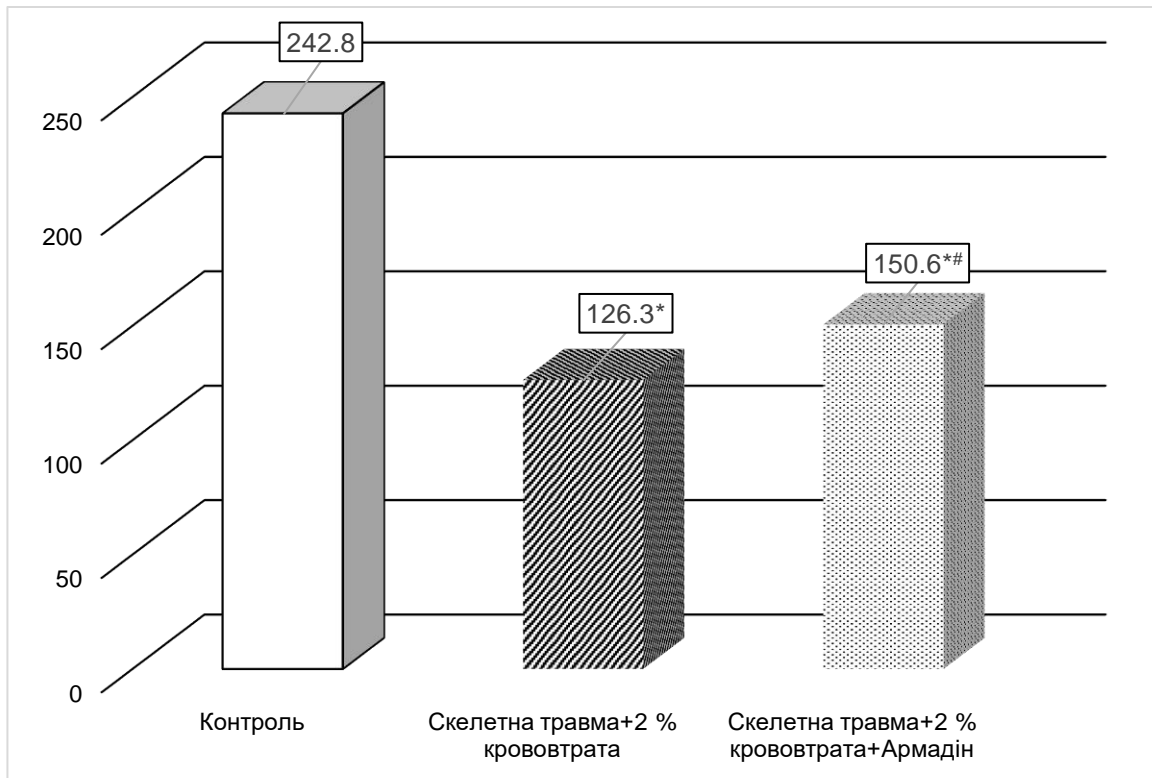


Рисунок 4.20 – Вплив 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату на швидкість екскреції загального білірубину ($\mu\text{моль} \cdot \text{год}^{-1} \cdot \text{кг}^{-1}$) за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою

Ускладнення скелетної травми гострою крововтратою в обсязі 1 % від маси тіла викликала ще більші порушення швидкості екскреції кон'югованого білірубину. Через 1 добу порівняно з контролем показник ставав меншим на 37,1 % ($p < 0,05$), через 3 доби – на 49,4 % ($p < 0,05$), через 7 діб – на 51,0 % ($p < 0,05$). В динаміці показник досягав мінімальної величини через 1 добу, був на 19,6 % меншим, ніж через 1 добу ($p < 0,05$) й залишався на такому ж рівні до 7 доби експерименту ($p > 0,05$). Порівняно з результатом дослідної групи 1 швидкість екскреції кон'югованого білірубину через 1 і 7

діб виявилася статистично вірогідно меншою (відповідно на 16,8 та 38,5 % ($p_{1-2}<0,05$)).

Таблиця 4.11 – Швидкість екскреції кон'югованого білірубіну ($\text{мкмоль}\cdot\text{год}^{-1}\cdot\text{кг}^{-1}$) за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою в об'ємі 1 і 2 % від маси тіла (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній квантилі)

Дослідна група	Термін після гострої крововтрати		
	1 доба	3 доби	7 діб
Контроль = 158,5 (126,5; 172,8) (n= 6)			
<i>Дослідна група 1</i> Скелетна травма	119,8* (109,5; 126,4) (n= 10)	101,2* (91,5; 105,9) (n= 10)	126,2* (116,2; 140,9) (n= 10)
<i>Дослідна група 2</i> Скелетна травма + гостра крововтрата 1 % від маси тіла	99,7* (93,2; 1047,4) (n= 8)	80,1* (72,2; 90,1) (n= 8)	77,6* (68,7; 91,4) (n= 8)
<i>Дослідна група 3</i> Скелетна травма + гостра крововтрата 2 % від маси тіла	71,8 (63,3; 74,5) (n= 7)	56,0* (50,8; 69,4) (n= 6)	61,9* (58,4; 665,5) (n= 6)
p_{1-2}	<0,05	>0,05	<0,05
p_{1-3}	<0,05	<0,05	<0,05
p_{2-3}	<0,05	<0,05	<0,05

Додаткове моделювання гострої крововтрати в обсязі 2 % від маси тла на тлі скелетної травми викликало максимальні порушення. Порівняно з контролем через 1 добу експерименту показник ставав меншим на 54,7 % ($p<0,05$), через 3 доби – на 64,6 % ($p<0,05$), через 7 діб – на 61,0 % ($p<0,05$). В

динаміці показник досягав мінімальної величини через 1 добу й залишався на такому ж рівня до 7 доби експерименту ($p > 0,05$).

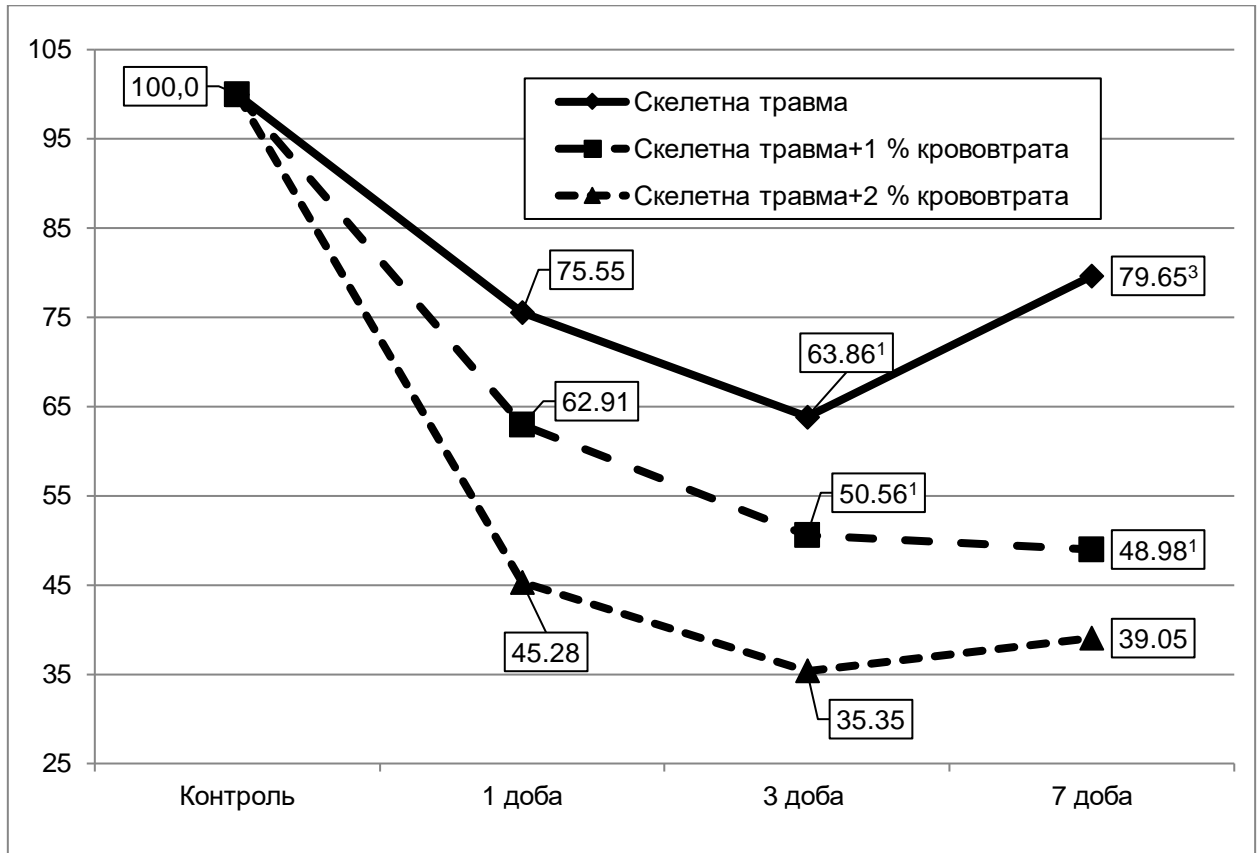


Рисунок 4.21 – Динамка швидкості екскреції кон'югованого білірубіну (у відсотках до рівня контрольної групи) за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою в об'ємі 1 і 2 % від маси тіла.

Порівняно з результатом дослідної групи 1 швидкість екскреції кон'югованого білірубіну у всі терміни посттравматичного періоду виявилася статистично вірогідно меншою (відповідно на 49,9, 44,7 та 51,0 %, $p_{1-3} < 0,05$). Порівняно з результатом дослідної групи 2 величина досліджуваного показника теж у всі терміни посттравматичного періоду була істотно меншою (відповідно на 28,0, 30,1 та 20,2 %, $p_{2-3} < 0,05$).

Застосування з метою корекції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату в щурів зі скелетною травмою, ускладненою гострою крововтратою в обсязі 2 % від маси тіла (рис. 4.22), порівняно зі щурами без корекції сприяло зростанню швидкості екскреції кон'югованого білірубіну –

на 28,8 % ($p < 0,05$). Незважаючи на це, показник продовжував залишатися суттєво меншим, ніж у контролі (на 49,7 %, $p < 0,05$).

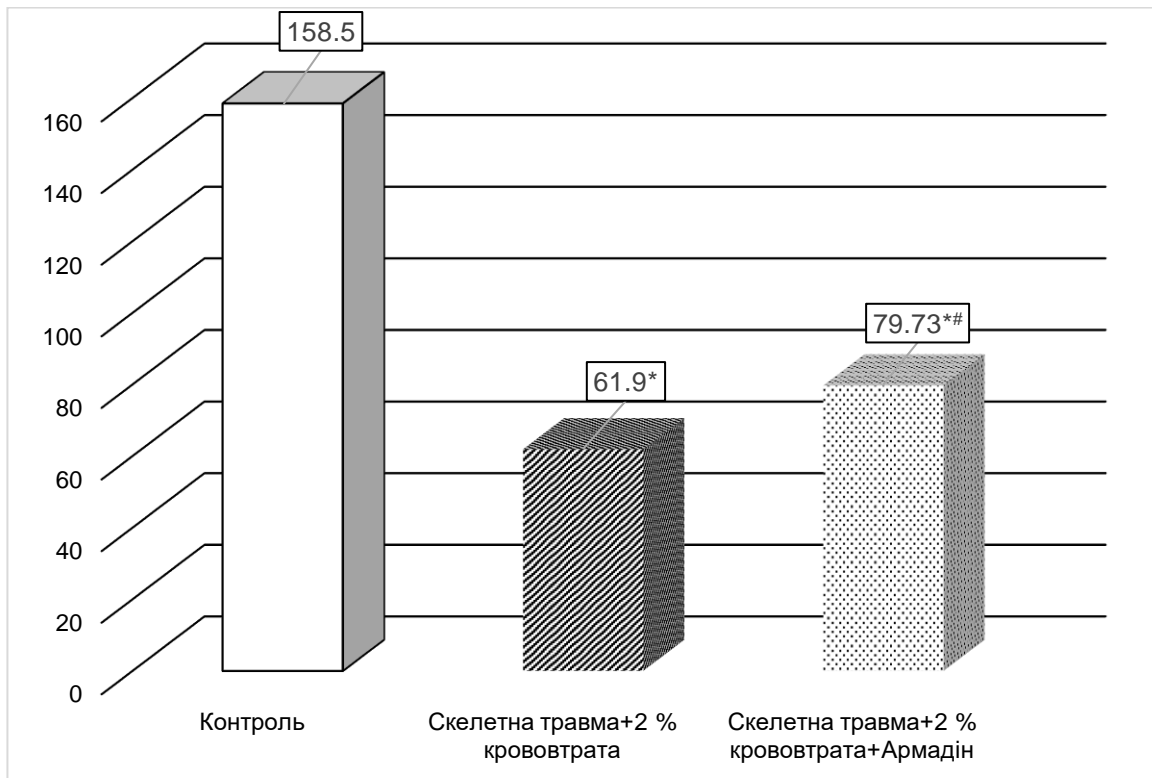


Рисунок 4.22 – Вплив 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату на швидкість екскреції кон'югованого білірубину ($\mu\text{моль} \cdot \text{год}^{-1} \cdot \text{кг}^{-1}$) за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою.

Таким чином, модельовані травми викликають й порушення жовчовидільної функції печінки, які наростають зі збільшенням тяжкості травми. Нанесення скелетної травми порівняно з контролем у всі терміни експерименту зумовлює істоте зниження швидкості жовчовиділення та швидкості екскреції кон'югованого білірубину, через 3 і 7 діб – швидкості екскреції сумарних жовчних кислот та загального білірубину, через 7 діб – швидкості екскреції холестеролу. Ускладнення скелетної травми гострою крововтратою, незалежно від обсягу, супроводжується статистично значущим зниженням швидкості жовчовиділення та екскреції досліджуваних компонентів жовчі у всі терміни посттравматичного періоду. В динаміці за умов скелетної травми досліджувані показники досягають мінімальної

величини до 3 доби експерименту, а далі зростають, не дістаючи рівня контролю. За умов ускладнення скелетної травми гострою крововтратою, показники в більшості своїй знижуються до 3 доби і залишаються на такому ж рівні до 7 доби.

Порівняння дослідних груп показує, що зі збільшенням обсягу крововтрати величина досліджуваних показників стає статистично вірогідно меншою, порівняно з нанесенням лише скелетної травми та скелетної травми, ускладненої додатковою крововтратою в обсязі 2 % від маси тіла.

Застосування з метою корекції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату в щурів зі скелетною травмою, ускладненою гострою крововтратою в обсязі 2 % від маси тіла, порівняно зі щурами без корекції сприяло зростанню швидкості жовчовиділення та екскреції досліджуваних компонентів жовчі.

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

1. Моделювання лише скелетної травми порівняно з контролем викликає статистично вірогідне зниження вмісту в жовчі сумарних жовчних кислот та величини холато-холестеролового співвідношення через 3 доби експерименту з наступним зростанням до 7 доби, яке досягає рівня контролю.

2. Ускладнення скелетної травми гострою крововтратою в обсязі 1 % від маси тіла порівняно з контролем супроводжується статистично вірогідним зниженням у жовчі вмісту сумарних жовчних кислот, холато-холестеролового коефіцієнта у всі терміни експерименту, кон'югованого білірубіну та ступеня кон'югації білірубіну – через 3 і 7 діб спостереження. В динаміці показники знижуються через 1 добу й залишаються на такому ж рівні до 7 доби за виключенням ступеня кон'югації білірубіну, який поступово зменшується з 1 до 7 діб експерименту. У свою чергу вміст холестеролу через 3 доби експерименту статистично вірогідно зростає. Порівняно з дослідною групою 1, вміст у жовчі сумарних жовчних кислот та

кон'югованого білірубну статистично вірогідно менший через 3 доби експерименту, величина холато-холестеролового коефіцієнта – через 1 і 7 діб експерименту, ступінь кон'югації білірубину – через 3 і 7 діб експерименту.

3. Ускладнення скелетної травми гострою крововтратою в обсязі 2 % від маси тіла порівняно з контролем викликає статистично значуще зменшення вмісту в жовчі сумірних жовчних кислот через 2 і 3 доби експерименту, величини холато-холестеролового коефіцієнта, вмісту кон'югованого білірубину в жовчі та ступеня кон'югації білірубину у всі терміни спостереження. В динаміці показник знижується до 1 доби експерименту і залишається на такому ж рівні до 7 доби за виключенням вмісту в жовчі сумарних жовчних кислот, який поступово знижується з 1 до 7 діб. Порівняно з дослідною групою 1 вміст у жовчі сумарних жовчних кислот, кон'югованого білірубину та ступінь кон'югації білірубину стають статистично вірогідно меншими у всі терміни спостереження, вміст у жовчі холестеролу – через 3 доби експерименту, холато-холестероловий коефіцієнт – через 1 і 3 діб. Порівняно з дослідною групою 2 вміст у жовчі сумарних жовчних кислот статистично вірогідно менший у всі терміни експерименту, вміст холестеролу – через 3 і 7 діб експерименту, кон'югованого білірубну – через 3 доби експерименту, величина ступеня кон'югації білірубину – через 1 добу експерименту.

4. Застосування з метою корекції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату в щурів зі скелетною травмою, ускладненою гострою крововтратою в обсязі 2 % від маси тіла, порівняно зі щурами без корекції сприяло зростанню в жовчі вмісту сумарних жовчних кислот, холестеролу, холато-холестеролового коефіцієнта, загального і кон'югованого білірубину та ступеня кон'югації білірубину, проте результат виявився статистично не вірогідним. За цих умов, так само вміст сумарних жовчних кислот, холато-холестероловий коефіцієнт, ступінь кон'югації білірубину залишається статистично вірогідно меншим порівняно з рівнем контрольної групи ($p < 0,05$).

5. Модельовані травми викликають й порушення жовчовидільної функції печінки, які наростають зі збільшенням тяжкості травми. Нанесення скелетної травми порівняно з контролем у всі терміни експерименту зумовлює істотне зниження швидкості жовчовиділення та швидкості екскреції кон'югованого білірубіну, через 3 і 7 діб – швидкості екскреції сумарних жовчних кислот та загального білірубіну, через 7 діб – швидкості екскреції холестеролу.

6. Ускладнення скелетної травми гострою крововтратою, незалежно від обсягу, супроводжується статистично значущим зниженням швидкості жовчовиділення та екскреції досліджуваних компонентів жовчі у всі терміни посттравматичного періоду. В динаміці за умов скелетної травми досліджувані показники досягають мінімальної величини до 3 доби експерименту, а далі зростають, не дістаючи рівня контролю. За умов ускладнення скелетної травми гострою крововтратою, показники в більшості своїй знижуються до 3 доби і залишаються на такому ж рівні до 7 доби. Порівняння дослідних груп показує, що зі збільшенням обсягу крововтрати величина досліджуваних показників стає статистично вірогідно меншою, порівняно з нанесенням лише скелетної травми та скелетної травми, ускладненої додатковою крововтратою в обсязі % від маси тіла.

7. Застосування з метою корекції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату в щурів зі скелетною травмою, ускладненою гострою крововтратою в обсязі 2 % від маси тіла, порівняно зі щурами без корекції сприяло зростанню швидкості жовчовиділення та екскреції досліджуваних компонентів жовчі.

Наведені в розділі результати опубліковані в наукових працях автора [198, 199].

РОЗДІЛ 5

**ФУНКЦІОНАЛЬНІ ПОРУШЕННЯ В НИРЦІ ЗА УМОВ СКЕЛЕТНОЇ
ТРАВМИ, УСКЛАДНЕНОЇ ГОСТРОЮ КРОВОВТРАТОЮ, ТА
ЕФЕКТИВНІСТЬ КОРЕКЦІЇ 2-ЕТИЛ-6-МЕТИЛ-3-
ГІДРОКСИПРИДИНУ СУКЦИНАТУ**

5.1 Динаміка показників ліпідної пероксидації та антиоксидантного захисту нирки

Дослідження показали, що в кірковому шарі нирки під впливом скелетної травми (табл. 5.1, рис. 5.1) у всі терміни посттравматичного періоду порівняно з контролем статистично вірогідно зростає вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ ($p < 0,05$). Показник досягав максимуму через 3 доби і ставав на 83,0 % більшим, ніж у контролі ($p < 0,05$) та на 56,2 % більшим, порівняно з результатом 1 доби експерименту ($p < 0,05$). До 7 доби показник знижувався (на 33,0 % порівняно з результатом 3 доби, $p < 0,05$), проте залишався 22,9 % більшим, ніж у контролі ($p < 0,05$).

Таблиця 5.1 – Вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ в кірковому шарі нирки ($\text{мкмоль} \cdot \text{кг}^{-1}$) за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою в об'ємі 1 і 2 % від маси тіла (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній квантилі)

Дослідна група	Термін після гострої крововтрати		
	1 доба	3 доби	7 діб
1	2	3	4
Контроль = 1,09 (1,00; 1,12) (n= 6)			
<i>Дослідна група 1</i> Скелетна травма	1,29* (1,23; 1,34) (n= 10)	2,50* (2,40; 2,61) (n= 10)	1,34* (1,28; 1,42) (n= 10)

Продовження таблиці 5.1

1	2	3	4
<i>Дослідна група 2</i> Скелетна травма + гостра крововтрата 1 % від маси тіла	1,32* (1,26; 1,41) (n= 8)	2,45* (2,35; 2,90) (n= 8)	2,55* (2,45; 2,69) (n= 8)
<i>Дослідна група 3</i> Скелетна травма + гостра крововтрата 2 % від маси тіла	2,56* (2,36; 2,66) (n= 7)	3,01* (2,88; 3,22) (n= 6)	3,39* (3,30; 3,44) (n= 6)
p ₁₋₂	>0,05	>0,05	<0,05
p ₁₋₃	<0,05	<0,05	<0,05
p ₂₋₃	<0,05	<0,05	<0,05
Примітка. Тут і в інших таблицях розділу 5: * – відмінності стосовно контрольної групи статистично вірогідні, p<0,05; p ₁₋₂ – вірогідність відмінностей між дослідними групами 1 і 2; p ₁₋₃ – вірогідність відмінностей між дослідними групами 1 і 3; p ₂₋₃ – вірогідність відмінностей між дослідними групами 2 і 3.			

Ускладнення скелетної травми гострою крововтратою в об'ємі 1 % від маси тіла сприяло ще більшому зростанню вмісту в кірковому шарі нирки ТБК-активних продуктів ПОЛ (p<0,05 порівняно з контролем в усі термін посттравматичного періоду). Показник досягав максимуму через 3 доби й був на 85,6 % більшим порівняно з результатом 1 доби експерименту (p<0,05) та у 2,25 раза порівняно з контролем (p<0,05). Через 7 діб показник залишався на такому ж рівні, що й через 3 доби (p>0,05).

Ускладнення скелетної травми гострою крововтратою в об'ємі 2 % від маси тіла порівняно з контролем супроводжувалася поступовим зростанням вмісту ТБК-активних продуктів ПОЛ з 1 до 7 діб посттравматичного періоду: відповідно у 2,35, 2,76 та 3,11 раза (p<0,05 стосовно контрольної групи). Через 3 доби показник перевищував результат 1 доби на 17,6 % (p<0,05). Через 7 діб

показник був більшим, ніж через 1 і 3 доби відповідно на 32,4 та 12,6 %, $p < 0,05$).

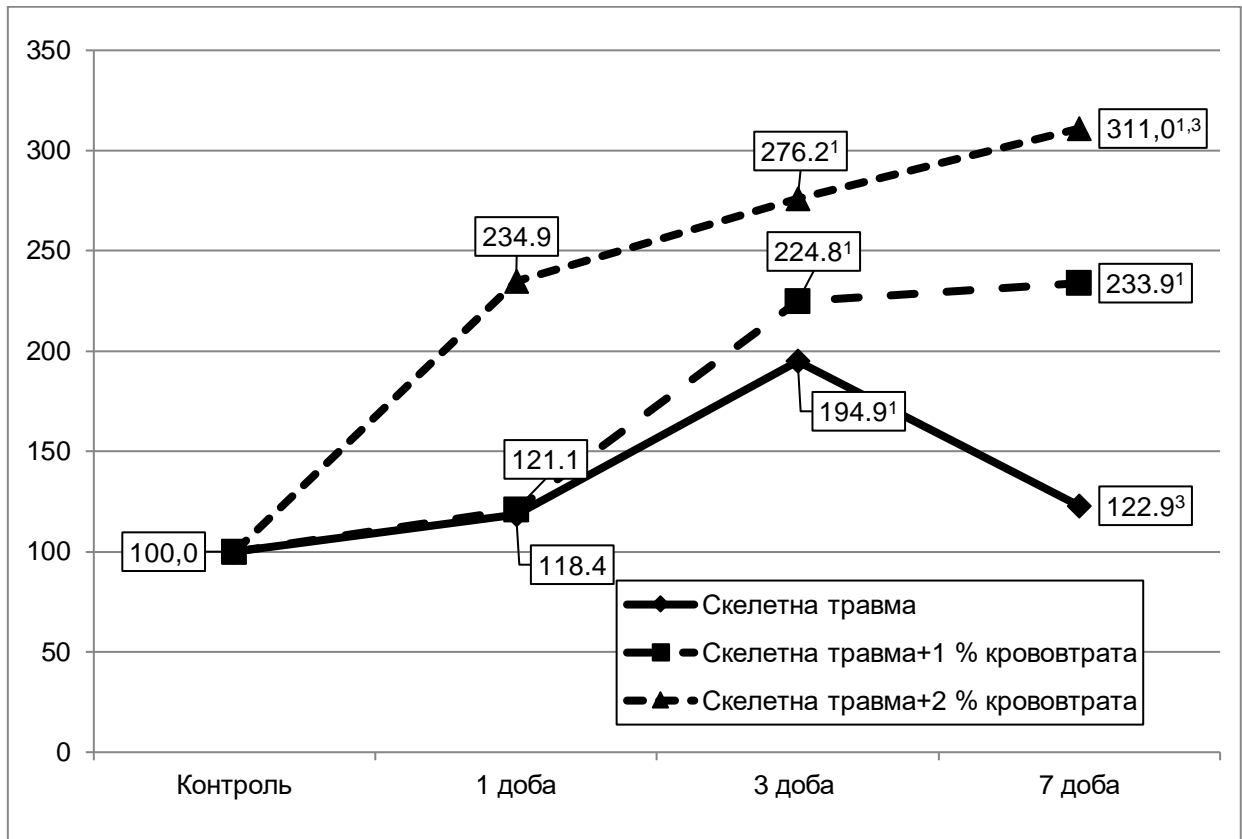


Рисунок 5.1 – Динаміка ТБК-активних продуктів ПОЛ в кірковому шарі нирки (у відсотках до рівня контрольної групи) за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою в об'ємі 1 і 2 % від маси тіла

Примітка. Тут і на рисунках 5.3, 5.5, 5.7, 5.9, 5.11, 5.13, 5.15, 5.17, 5.19, 5.21, 5.23, 5.25: ^{1,3} – відмінності стосовно 1 і 3 днів статистично вірогідні, $p < 0,05$).

Порівняння дослідних груп між собою показало, що через 1 добу посттравматичного періоду відмінності між дослідними групами 1 і 2 були статистично не вірогідними ($p_{1-2} > 0,05$). Через 3 і 7 днів величина досліджуваного показника у дослідній групі 2 виявилася статистично вірогідно більшою, ніж у дослідній групі 1 (відповідно на 22,5 та на 90,3 %, $p_{1-2} < 0,05$). У дослідній групі 3 показник через 1, 3 та 7 днів посттравматичного був істотно більшим, ніж у дослідній групі 1 (відповідно у 2,00 раза, на

50,5 % та у 2,53 раза, $p_{1-3}<0,05$) та дослідній групі 2 (відповідно на 93,9, 22,9 та 32,9 %, $p_{2-3}<0,05$).

Застосування з метою корекції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату в щурів зі скелетною травмою, ускладненою гострою крововтратою в обсязі 2 % від маси тіла (рис. 5.2), порівняно зі щурами без корекції сприяло статистично вірогідному зниженню вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ в кірковому шарі нирки (на 16,2 %, $p<0,05$), проте показник залишався у 2,61 раза більшим, ніж у контролі ($p<0,05$).

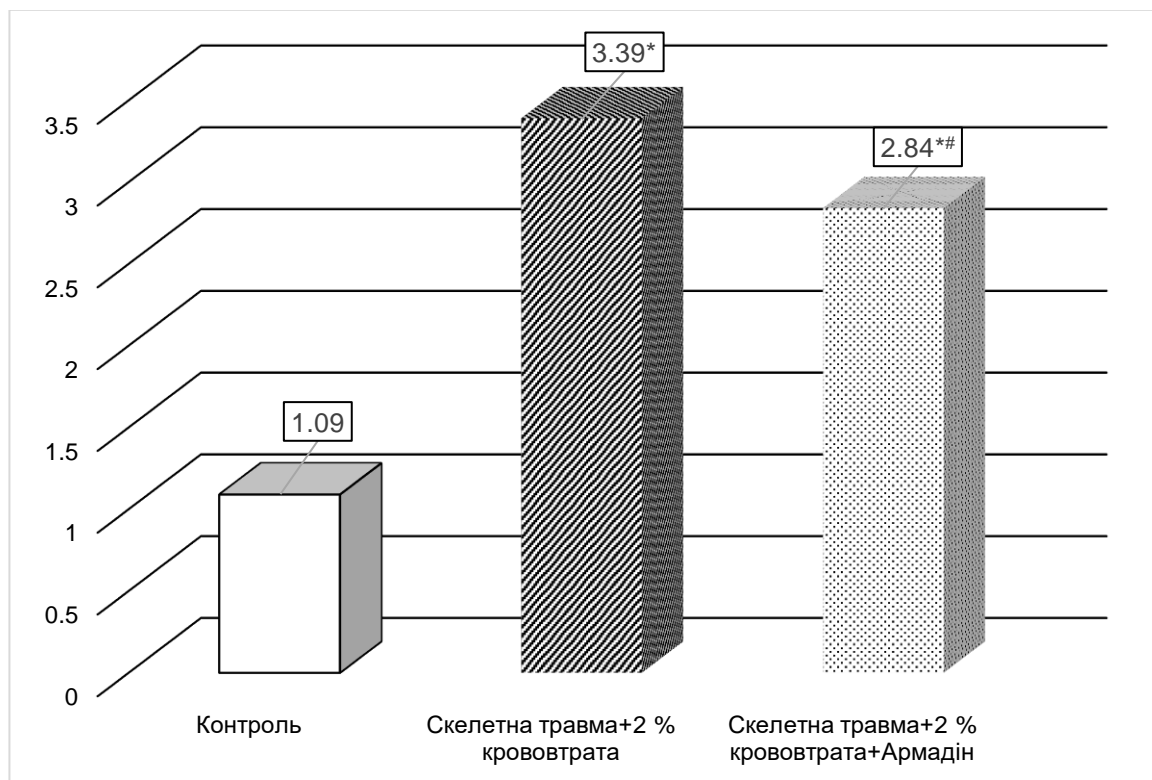


Рисунок 5.2 – Вплив 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату на вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ в кірковому шарі нирки ($\mu\text{моль}\cdot\text{кг}^{-1}$) за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою

Примітка. Тут і на рисунках 5.4, 5.6, 5.8, 5.10, 5.12, 5.14, 5.16, 5.18, 5.20, 5.22, 5.24, 5.26: * – відмінності стосовно контрольної групи статистично вірогідні ($p<0,05$); # – відмінності стосовно групи зі скелетною травмою, ускладненою гострою крововтратою, статистично вірогідні ($p<0,05$).

Аналіз СОД-активності кіркового шару нирки показав (табл. 5.2, рис. 5.3), що за умов скелетної травми в динаміці експерименту показник

стосовно контрольної групи виявився статистично не вірогідним ($p > 0,05$). В динаміці показник через 1 добу експерименту зростає, проте через 3 і 7 діб знижувався, що виявилось істотно меншим, ніж через 1 добу (відповідно на 22,2 та 24,1 %, $p < 0,05$).

Таблиця 5.2 – СОД-активність кіркового шару нирки ($\text{мккат} \cdot \text{кг}^{-1}$) за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою в об'ємі 1 і 2 % від маси тіла (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній квантилі)

Дослідна група	Термін після гострої крововтрати		
	1 доба	3 доби	7 діб
Контроль = 0,090 (0,082; 0,101) (n= 6)			
<i>Дослідна група 1</i> Скелетна травма	0,108 (0,102; 0,117) (n= 10)	0,084 (0,072; 0,093) (n= 10)	0,082 (0,078; 0,091) (n= 10)
<i>Дослідна група 2</i> Скелетна травма + гостра крововтрата 1 % від маси тіла	0,081 (0,070; 0,089) (n= 8)	0,069* (0,061; 0,074) (n= 8)	0,066* (0,063; 0,079) (n= 8)
<i>Дослідна група 3</i> Скелетна травма + гостра крововтрата 2 % від маси тіла	0,074 (0,066; 0,088) (n= 7)	0,050* (0,046; 0,054) (n= 6)	0,047* (0,044; 0,054) (n= 6)
p ₁₋₂	<0,05	>0,05	>0,05
p ₁₋₃	<0,05	<0,05	<0,05
p ₂₋₃	>0,05	<0,05	<0,05

Ускладнення скелетної травми гострою крововтратою в обсязі 1 % від маси тіла супроводжувалося поступовим зниженням величини досліджуваного показника з 1 до 7 діб експерименту, що зумовлювало

статистично значущі відмінності порівняно з контролем через 3 і 7 діб (відповідно на 23,3 та 26,7 %, $p < 0,05$). Порівняно з результатом дослідної групи 1, показник через 1 добу експерименту був статистично вірогідно меншим (на 25,0 %, $p_{1-2} < 0,05$), проте суттєво не відрізнявся порівняно з результатом 3 і 7 діб експерименту ($p_{1-2} > 0,05$).

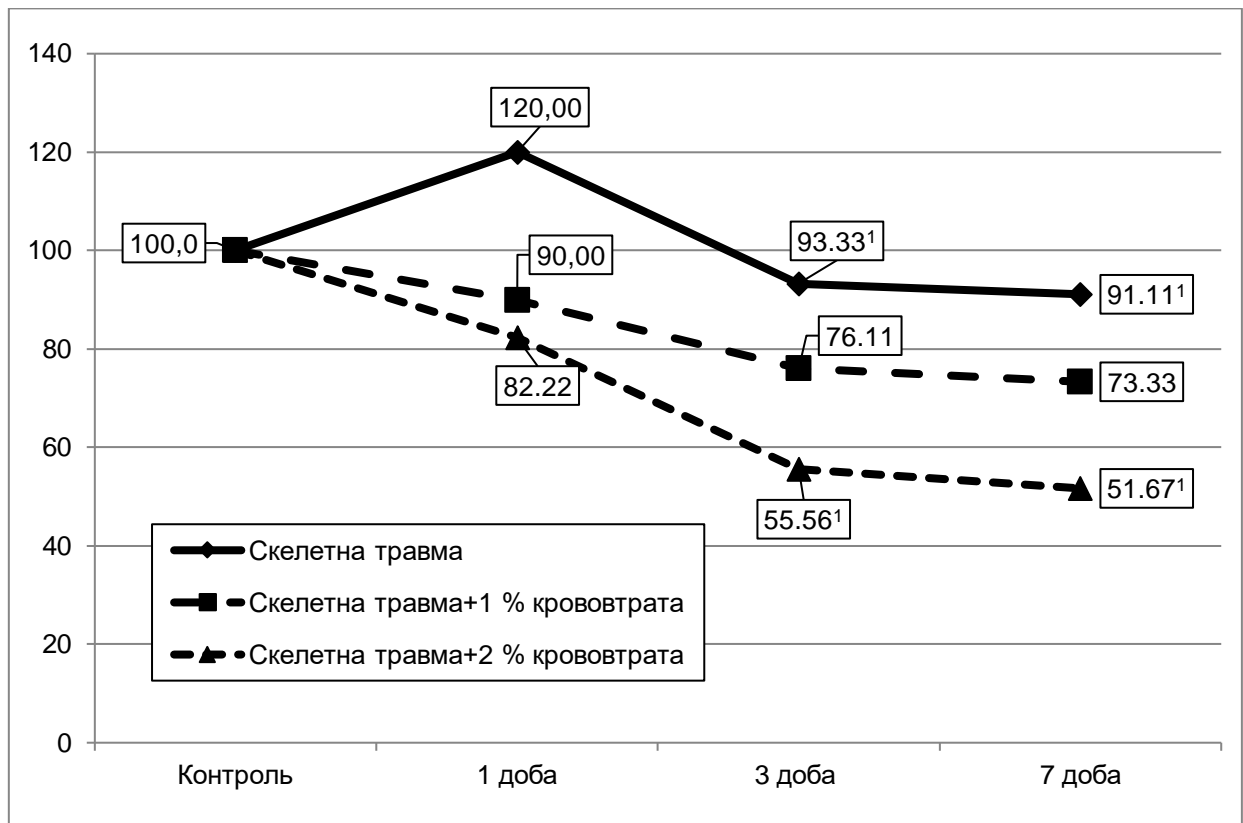


Рисунок 5.3 – Динаміка СОД-активності кіркового шару нирки (у відсотках до рівня контрольної групи) за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою в об'ємі 1 і 2 % від маси тіла

Ускладнення скелетної травми гострою крововтратою в обсязі 2 % від маси тіла порівняно з контролем теж зумовлював поступове зменшення СОД-активності кіркового шару нирки. Через 3 і 7 доби показник ставав статистично вірогідно меншим (відповідно на 44,4 та 47,8 %, $p < 0,05$). В динаміці показник досягав мінімальної величини через 3 доби, ставав на 32,4 % меншим, ніж через 1 добу, й залишався на такому ж рівні до 7 доби ($p > 0,05$).

Порівняно з результатом дослідної групи 1, у дослідній групі 3 СОД-активність кіркового шару нирки у всі терміни експерименту була статистично вірогідно меншою: відповідно на 31,5, 40,5 та 42,7 % ($p_{1-3}<0,05$). Аналогічно меншою виявилася величина досліджуваного показника й порівняно з дослідною групою 2, проте результат був статистично вірогідним лише через 3 і 7 діб експерименту (відповідно на 27,5 та 28,8 %, $p_{2-3}<0,05$).

Застосування з метою корекції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату в щурів зі скелетною травмою, ускладненою гострою крововтратою в обсязі 2 % від маси тіла (рис. 5.4), порівняно зі щурами без корекції сприяло статистично вірогідному зростанню СОД-активності в кірковому шарі нирки (на 12,8 %, $p<0,05$), проте показник залишався на 41,1 % меншим, ніж у контролі ($p<0,05$).

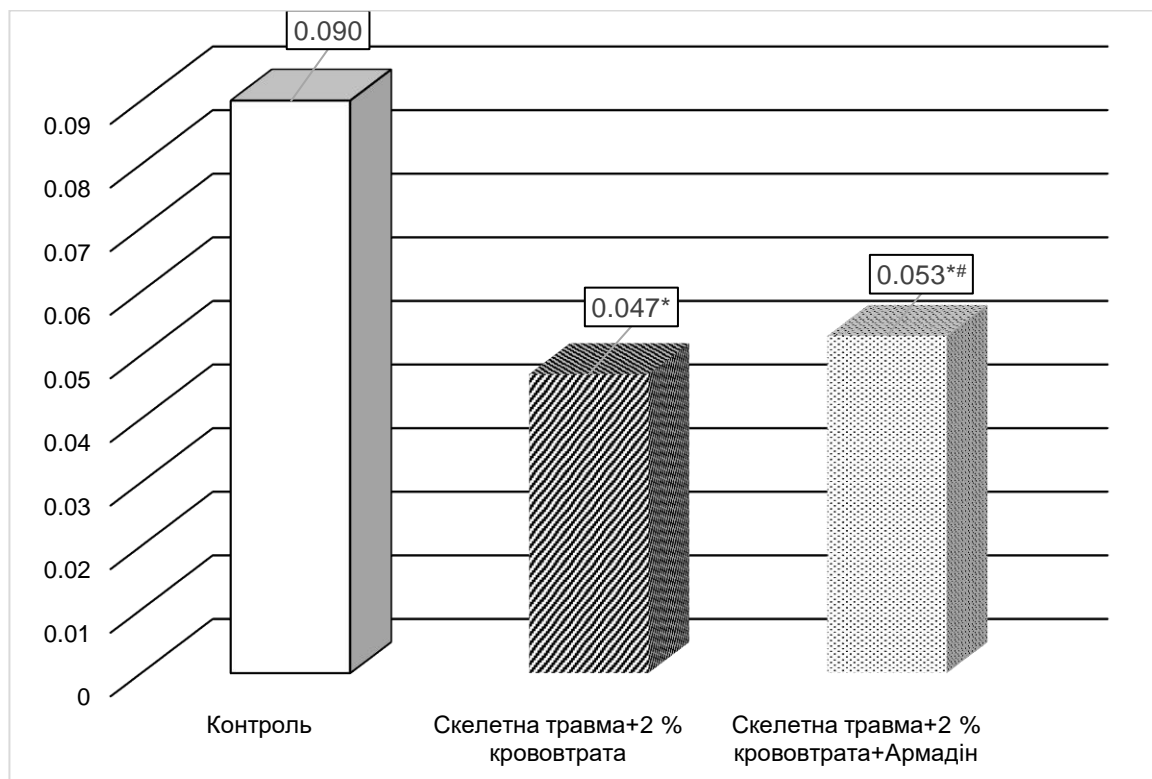


Рисунок 5.4 – Вплив 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату на СОД-активність кіркового шару нирки за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою

У свою чергу каталазна активність кіркового шару нирки (табл. 5.3, рис. 5.5) після моделювання скелетної травми порівняно з контролем статистично вірогідно зростала: через 1 добу – на 75,3 % ($p < 0,05$), через 3 доби – 89,1 % ($p < 0,05$), через 7 діб – на 44,6 % ($p < 0,05$).

Таблиця 5.3 – Каталазна активність кіркового шару нирки ($\text{мккат} \cdot \text{кг}^{-1}$) за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою в об'ємі 1 і 2 % від маси тіла (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній квантилі)

Дослідна група	Термін після гострої крововтрати		
	1 доба	3 доби	7 діб
Контроль = 0,522 (0,504; 0,524) (n= 6)			
<i>Дослідна група 1</i> Скелетна травма	0,915* (0,804; 1,088) (n= 10)	0,987* (0,932; 1,101) (n= 10)	0,755* (0,721; 0,788) (n= 10)
<i>Дослідна група 2</i> Скелетна травма + гостра крововтрата 1 % від маси тіла	0,437* (0,411; 0,486) (n= 8)	0,421* (0,407; 0,436) (n= 8)	0,461* (0,430; 0,476) (n= 8)
<i>Дослідна група 3</i> Скелетна травма + гостра крововтрата 2 % від маси тіла	0,325* (0,323; 0,330) (n= 7)	0,304* (0,279; 0,316) (n= 6)	0,350* (0,326; 0,383) (n= 6)
p ₁₋₂	<0,05	<0,05	<0,05
p ₁₋₃	<0,05	<0,05	<0,05
p ₂₋₃	<0,05	<0,05	<0,05

В динаміці показник досягав максимуму через 1 добу, залишався на такому ж рівні до 3 доби ($p > 0,05$) і в подальшому до 7 доби знижувався. В

цей термін показник ставав статистично вірогідно меншим, ніж через 1 і 3 доби експерименту (відповідно на 17,5 та 25,5 %, $p < 0,05$).

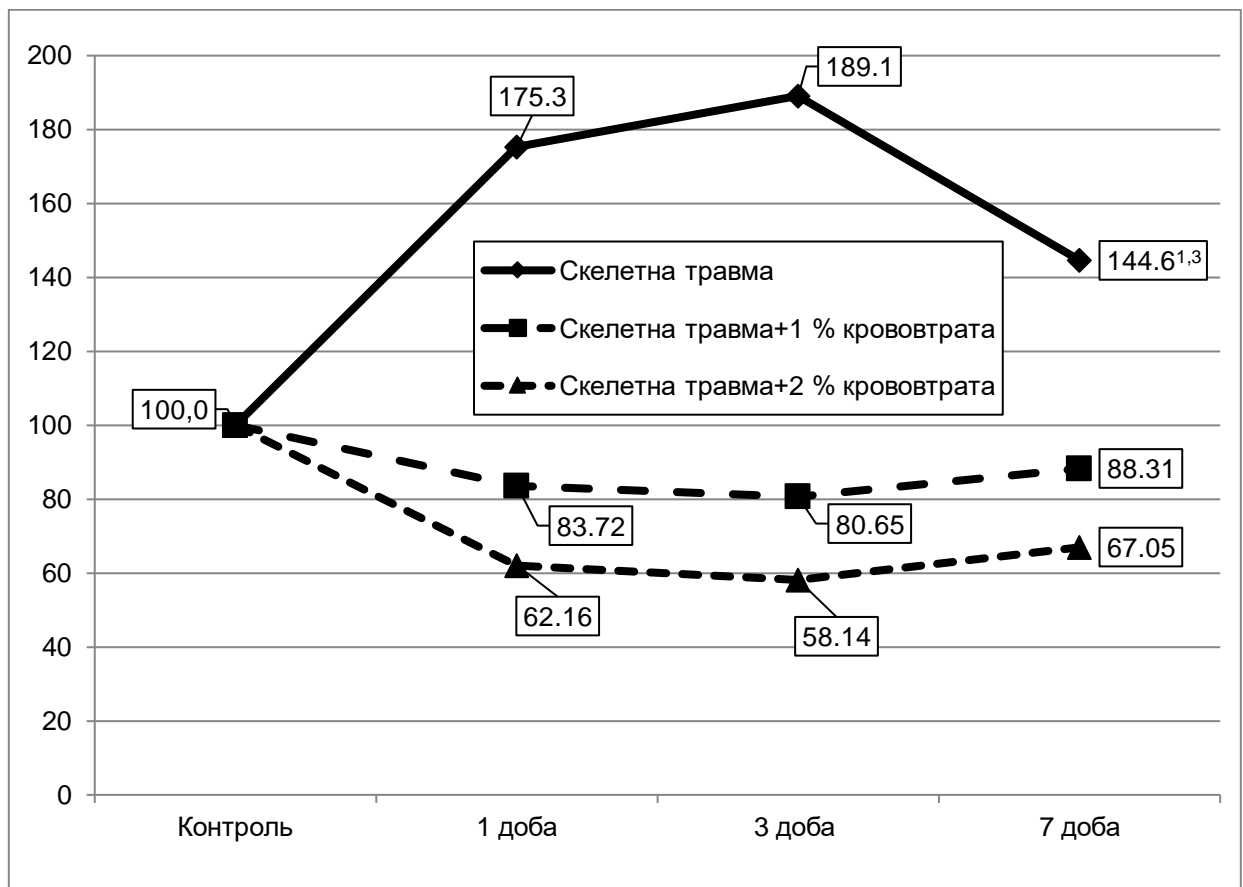


Рисунок 5.5 – Динаміка каталазної активності кіркового шару нирки (у відсотках до рівня контрольної групи) за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою в об'ємі 1 і 2 % від маси тіла

Додаткове моделювання гострої крововтрати в обсязі 1 % від маси тіла на тлі гострої крововтрати, навпаки, вже з 1 доби експерименту порівняно з контролем викликала істотне зниження каталазної активності кіркового шару нирки – на 16,3 % ($p < 0,05$). На такому ж рівні показник залишався до 7 доби експерименту ($p > 0,05$) і через 3 доби був меншим, ніж у контролі, на 19,4 % ($p < 0,05$), через 7 діб – на 11,7 % ($p < 0,05$). Порівняно з результатом дослідної групи 1, каталазна активність кіркового шару нирки у всі терміни

експерименту була статистично вірогідно меншою (відповідно на 52,2, 57,3 та 38,9 %, $p_{1-2}<0,05$).

Ускладнення скелетної травми гострою крововтратою в обсязі 2 % від маси тіла супроводжувалося більшими порушеннями порівняно з контролем. Показник через 1 добу експерименту був меншим на 37,7 % ($p<0,05$), через 3 доби – на 41,8 % ($p<0,05$), через 7 діб – на 33,0 % ($p<0,05$). В динаміці показник досягав мінімуму через 1 добу і залишався на такому ж рівні до 7 доби ($p>0,05$). Порівняно з результатом дослідної групи 1, каталазна активність кіркового шару нирки була у всі терміни посттравматичного періоду була істотно меншою (відповідно на 64,5, 61,2 та 53,6 %, $p_{1-3}<0,05$). Порівняно з результатом дослідної групи 2, показник у всі терміни експерименту теж був істотно меншим (відповідно на 25,6, 27,8 та 24,1 %, $p_{2-3}<0,05$).

Застосування з метою корекції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату в щурів зі скелетною травмою, ускладненою гострою крововтратою в обсязі 2 % від маси тіла (рис. 5.6), порівняно зі щурами без корекції сприяло статистично вірогідному зростанню каталазної активності в кірковому шарі нирки (на 21,4 %, $p<0,05$), проте показник залишався на 18,6 % меншим, ніж у контролі ($p<0,05$).

Аналіз величини АПІ кіркового шару нирки показав, що під впливом скелетної травми (табл. 5.4, рис. 5.7) показник через 1 добу експерименту порівняно з контролем зростав (на 44,3 %), що виявилось статистично вірогідним ($p<0,05$). Через 3 доби показник знижувався, був на 29,0 % меншим порівняно з результатом 1 доби ($p<0,05$) й досягав рівня контролю ($p>0,05$). Проте через 7 діб відмічали повторне зростання величини досліджуваного показника, що виявилось на 16,0 % більшим, ніж у контролі ($p<0,05$).

Ускладнення скелетної травми гострою крововтратою з обсязі 1 % від маси тіла супроводжувалося ще більшими порушеннями величини АПІ кіркового шару нирки.

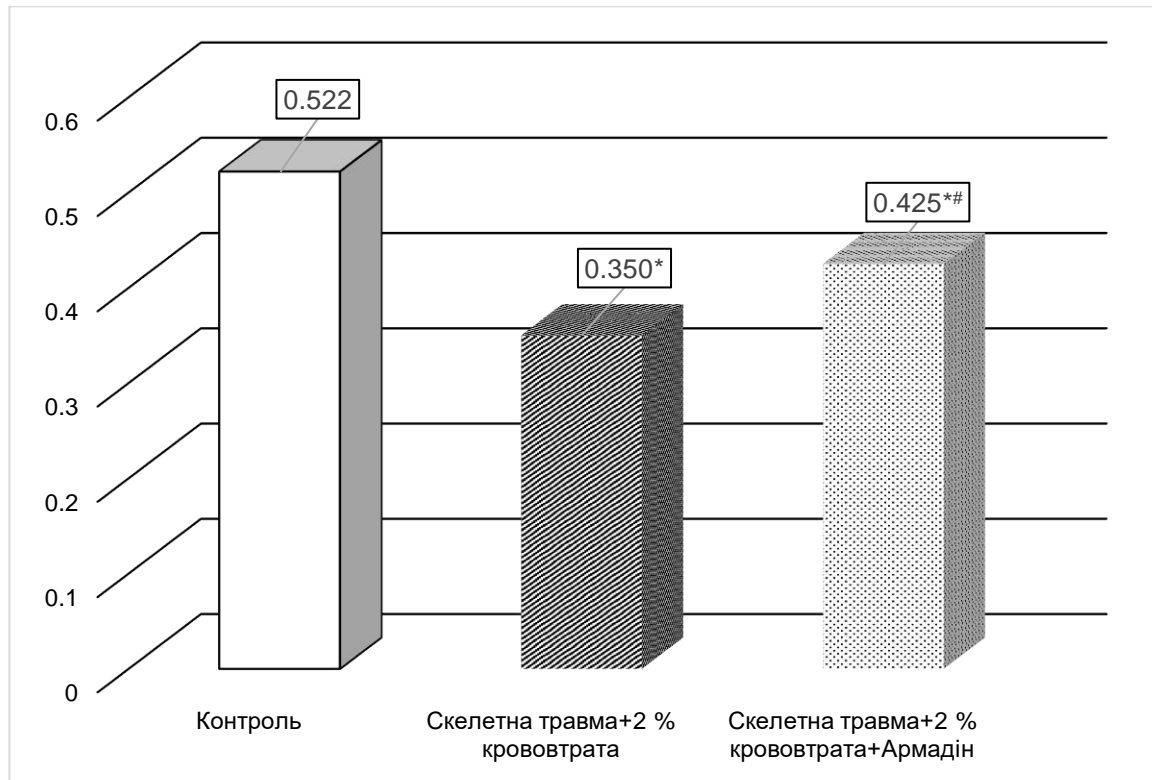


Рисунок 5.6 – Вплив армодіну на каталазну активність кіркового шару нирки (мккат·кг⁻¹) за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою

Таблиця 5.4 – Величина АПІ кіркового шару нирки (ум.од.) за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою в об'ємі 1 і 2 % від маси тіла (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній кuartилі)

Дослідна група	Термін після гострої крововтрати		
	1 доба	3 доби	7 діб
1	2	3	4
Контроль = 0,48 (0,45; 0,53) (n= 6)			
Дослідна група 1 Скелетна травма	0,69* (0,61; 0,85) (n= 10)	0,49 (0,43; 0,58) (n= 10)	0,56* (0,49; 0,59) (n= 10)
Дослідна група 2 Скелетна травма + гостра крововтрата 1 % від маси тіла	0,32* (0,31; 0,35) (n= 8)	0,17* (0,16; 0,17) (n= 8)	0,18* (0,16; 0,19) (n= 8)

Продовження таблиці 5.4

1	2	3	4
Дослідна група 3			
Скелетна травма + гостра крововтрата 2 % від маси тіла	0,13* (0,12; 0,15) (n= 7)	0,090* (0,092; 0,106) (n= 6)	0,12* (0,11; 0,13) (n= 6)
p ₁₋₂	<0,05	<0,05	<0,05
p ₁₋₃	<0,05	<0,05	<0,05
p ₂₋₃	<0,05	<0,05	<0,05

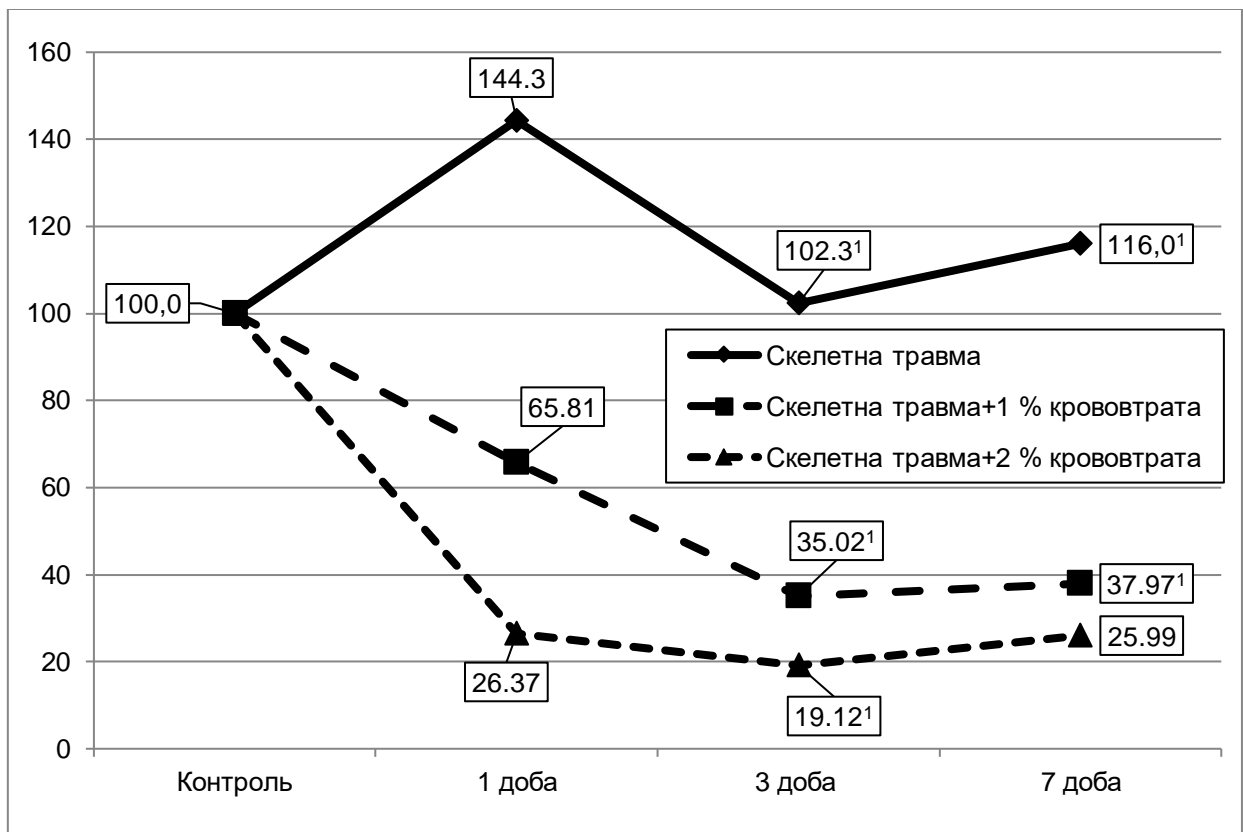


Рисунок 5.7 – Динаміка величини АПІ кіркового шару нирки (у відсотках до рівня контрольної групи) за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою в об'ємі 1 і 2 % від маси тіла

Порівняно з контрольною групою показник ставав меншим через 1 добу на 34,2 % ($p < 0,05$), через 3 доби – на 65,0 % ($p < 0,05$), через 7 діб – на

62,0 % ($p < 0,05$). В динаміці показник досягав мінімальної величини через 3 доби, ставав на 46,8 % меншим порівняно з результатом 1 доби ($p < 0,05$) і залишався на такому ж рівні до 7 доби ($p > 0,05$). Порівняно з дослідною групою 1, величина АПІ кіркового шару нирки у всі терміни посттравматичного періоду була статистично вірогідно меншою (відповідно на 53,6, 65,3 та 67,8 %, $p_{1-2} < 0,05$).

Ускладнення скелетної травми гострою крововтратою з обсязі 2 % від маси тіла порівняно з контролем викликало найбільше зниження величини АПІ кіркового шару нирки. Через 1 добу показник ставав меншим на 72,9 % ($p < 0,05$), через 3 доби – на 81,2 % ($p < 0,05$) через 7 діб – 75,0 % ($p < 0,05$). В динаміці показник поступово знижувався до 3 доби, був на 30,8 % меншим порівняно з результатом 1 доби ($p < 0,05$) й залишався на такому ж рівні до 7 доби ($p > 0,05$). Порівняно з дослідною групою 1 показник у всі терміни посттравматичного періоду був статистично вірогідно меншим (відповідно на 81,2, 81,6 та 78,6 %, $p_{1-3} < 0,05$). Порівняно з дослідною групою 2 величина АПІ кіркового шару нирки теж у всі терміни посттравматичного періоду була істотно меншою (відповідно на 59,4, 47,0 та 33,3 %, $p_{2-3} < 0,05$).

Застосування з метою корекції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату в щурів зі скелетною травмою, ускладненою гострою крововтратою в обсязі 2 % від маси тіла (рис. 5.8), порівняно зі щурами без корекції сприяло статистично вірогідному підвищенню величини АПІ кіркового шару нирки (на 19,2 %, $p < 0,05$), проте показник залишався на 69,3 % меншим, ніж у контролі ($p < 0,05$).

У мозковому шарі нирки (табл. 5.5, рис. 5.9) порушення процесів ліпідної пероксидації були більш вираженими. Вміст у мозковому шарі нирки ТБК-активних продуктів ПОЛ через 1 добу перевищував контроль на 34,4 %, через 3 доби – на 94,8 %, через 7 діб – на 42,2 % ($p < 0,05$ у всі терміни спостереження). Слід зауважити, що в динаміці показник змінювався хвилеподібно з максимумом через 3 доби (перевищив результат 1 доби – на

45,3 %, $p < 0,05$) та наступним зниженням – через 7 діб (на 27,2 % порівняно з результатом 3 доби, $p < 0,05$).

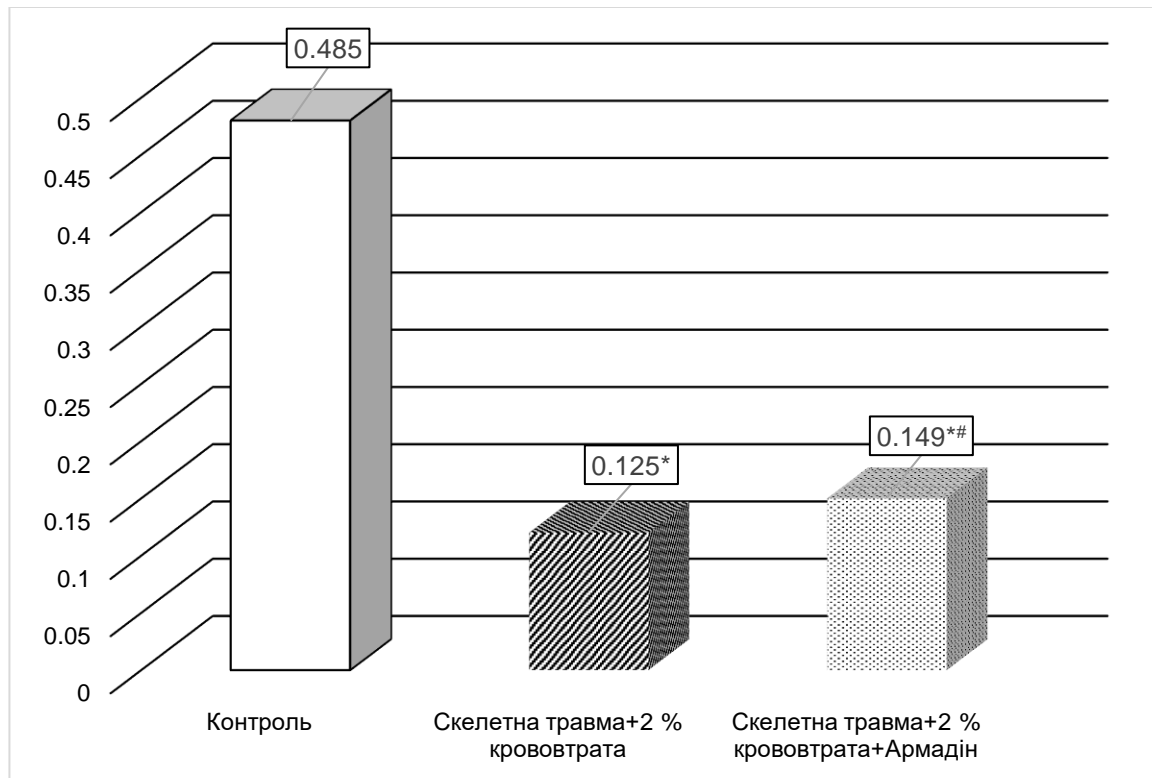


Рисунок 5.8 – Вплив армадіну на величину АПІ кіркового шару нирки (ум. од.) за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою

Ускладнення скелетної травми гострою крововтратою в об'ємі 1 % від маси тіла супроводжувалося наростанням у мозковому шарі нирки вмісту ТБК-активних продуктів ПОЛ з 1 до 3 діб експерименту. В ці терміни показник перевищував рівень контролю відповідно у 2,10 та 2,62 раза ($p < 0,05$). У подальшому показник залишався на рівні 3 доби ($p > 0,05$) й був у 2,80 раза більшим, ніж у контролі ($p < 0,05$) та на 37,0 % порівняно з результатом 1 доби експерименту ($p < 0,05$).

Ускладнення скелетної травми гострою крововтратою в об'ємі 2 % від маси тіла порівняно з контролем викликало найбільше зростання вмісту ТБК-активних продуктів ПОЛ у мозковому шарі нирки: через 1 добу – у 2,63 раза, через 3 доби – у 3,11 раза, через 7 діб – у 3,12 раза ($p < 0,05$ у всі терміни спостереження). Показник знову ж досягав максимуму через 3 доби,

перевищував результат 1 доби на 18,1 % ($p < 0,05$) і залишався на такому ж рівні через 7 діб експерименту ($p > 0,05$).

Таблиця 5.5 – Вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ у мозковому шарі нирки (мкмоль·кг⁻¹) за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою в об'ємі 1 і 2 % від маси тіла (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній квантилі)

Дослідна група	Термін після гострої крововтрати		
	1 доба	3 доби	7 діб
Контроль = 1,28 (1,23; 1,32) (n= 6)			
<i>Дослідна група 1</i> Скелетна травма	1,72* (1,57; 1,93) (n= 10)	2,50* (2,40; 2,61) (n= 10)	1,82* (1,62; 1,94) (n= 10)
<i>Дослідна група 2</i> Скелетна травма + гостра крововтрата 1 % від маси тіла	2,62* (2,80; 2,33) (n= 8)	3,36* (3,24; 3,65) (n= 8)	3,59* (3,40; 3,76) (n= 8)
<i>Дослідна група 3</i> Скелетна травма + гостра крововтрата 2 % від маси тіла	3,37* (3,25; 3,76) (n= 7)	3,98* (3,67; 4,10) (n= 6)	4,00* (3,57; 4,14) (n= 6)
p ₁₋₂	<0,05	<0,05	<0,05
p ₁₋₃	<0,05	<0,05	<0,05
p ₂₋₃	<0,05	>0,05	>0,05

Порівняння дослідних груп показало, що через 1 добу експерименту вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ у мозковому шарі нирки у дослідній групі 2 статистично вірогідно перевищувало рівень дослідної групи 1 (на 52,3 %, $p_{1-2} < 0,05$).

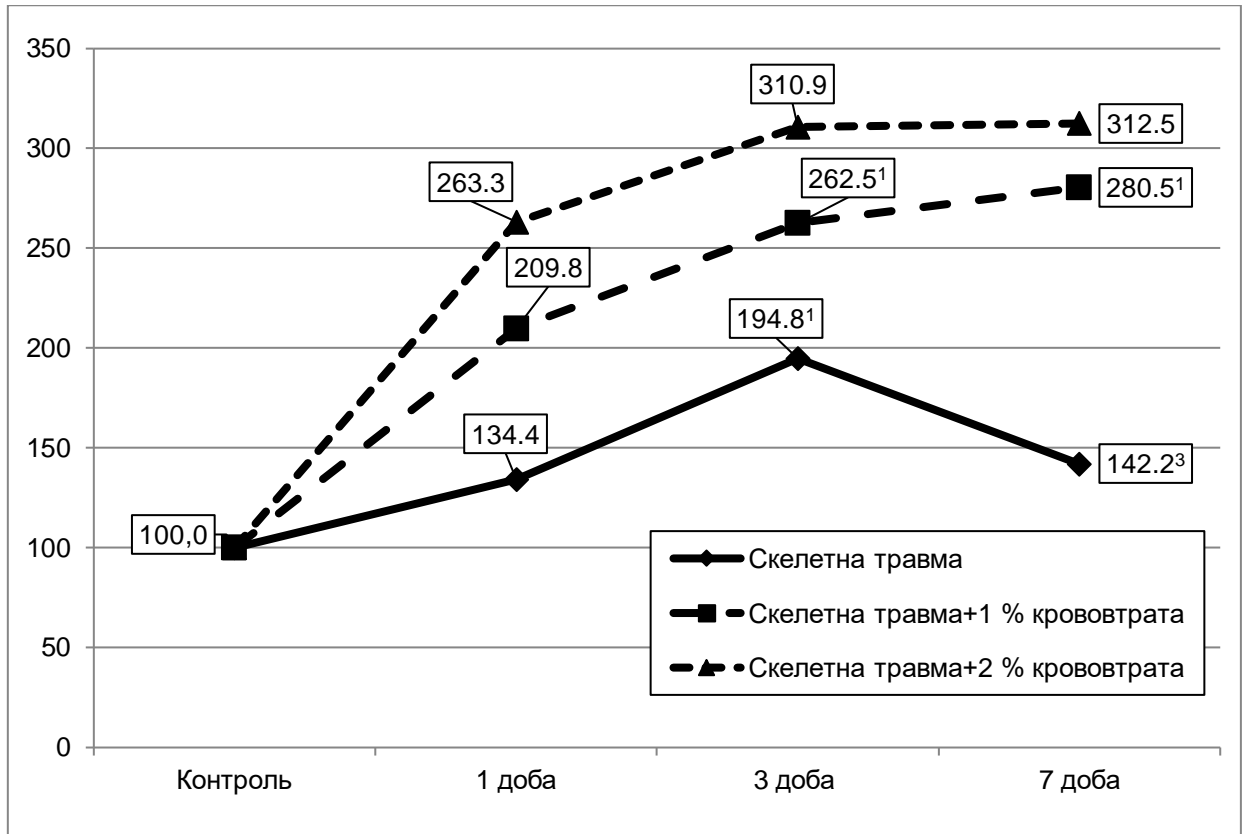


Рисунок 5.9 – Динаміка ТБК-активних продуктів ПОЛ у мозковому шарі нирки (у відсотках до рівня контрольної групи) за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою в об'ємі 1 і 2 % від маси тіла

У дослідній групі 3 в цей термін показник був істотно більшим, ніж у дослідній групі 1 (на 95,9 %, $p_{1-3}<0,05$) та порівняно з результатом дослідної групи 2 (на 28,6 %, $p_{2-3}<0,05$). Через 3 і 7 діб експерименту в дослідній групі 2 показник виявився статистично вірогідно більшим, ніж у дослідній групі 1 (відповідно на 34,4 та 97,2 %, $p_{1-2}<0,05$), проте статистично вірогідно не відрізнявся порівняно з дослідною групою 3 ($p_{2-3}>0,05$). У дослідній групі 3 показник в ці терміни теж суттєво перевищував результат дослідної групи 1 (відповідно на 59,2 та у 2,20 рази, $p_{1-3}<0,05$).

Застосування з метою корекції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату в щурів зі скелетною травмою, ускладненою гострою крововтратою в обсязі 2 % від маси тіла (рис. 5.10), порівняно зі щурами без корекції сприяло зниженню вмісту ТБК-активних продуктів ПОЛ у

мозковому шарі нирки (на 21,5 %, $p < 0,05$). Показник залишався у 2,45 раза більшим, ніж у контролі ($p < 0,05$).

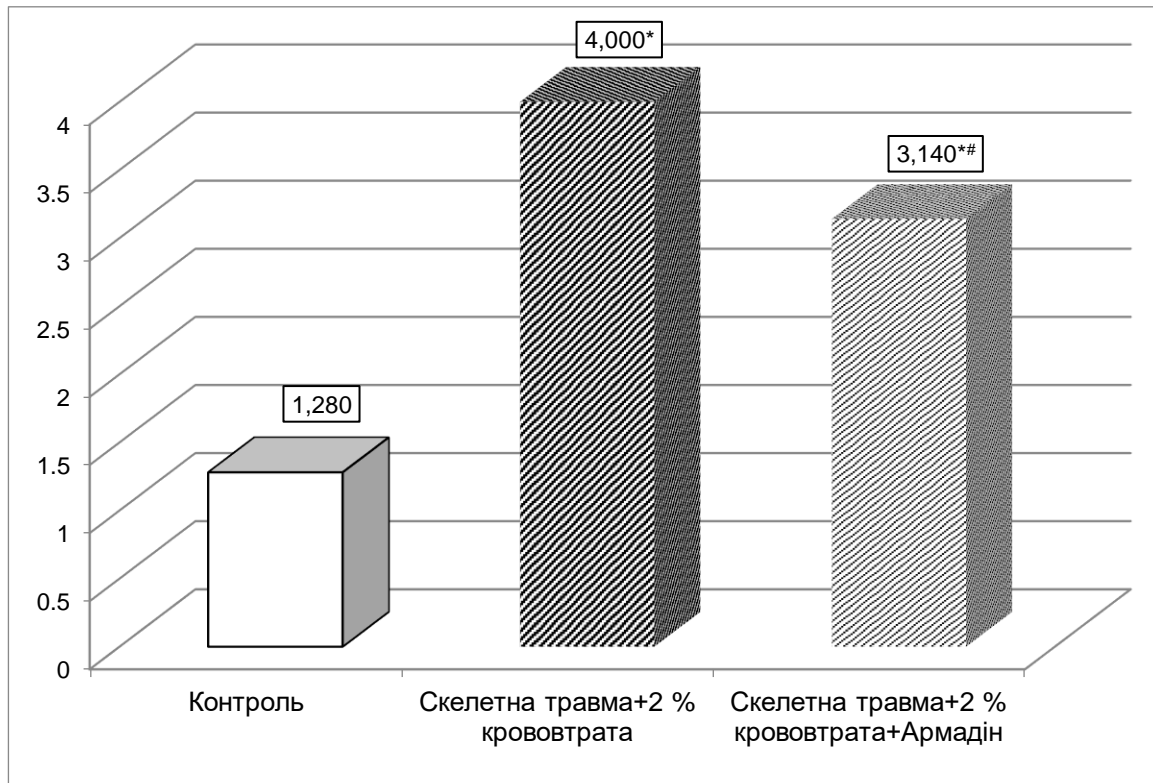


Рисунок 5.10 – Вплив 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату на вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ мозкового шару нирки (мкмоль·кг⁻¹) за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою

У свою чергу СОД-активність мозкового шару нирки (табл. 5.6, рис. 5.11) під впливом скелетної травми знижувалася. Через 1 добу показник ставав меншим від рівня контролю на 18,5 % ($p < 0,05$), через 3 доби – 33,7 % ($p < 0,05$), через 7 діб – на 13,0 % ($p < 0,05$). В динаміці показник досягав мінімального рівня через 3 доби і до 7 доби зростав. В цей термін показник ставав на 30,6 % більшою ($p < 0,05$).

Ускладнення скелетної травми гострою крововтратою в обсязі 1 % від маси тіла поглиблювало порушення СОД-активності мозкового шару нирки. Порівняно з контролем показник через 1 добу експерименту ставав меншим на 33,3 % ($p < 0,05$), через 3 доби – на 39,8 % ($p < 0,05$), через 7 діб – на 44,4 %

($p < 0,05$). В динаміці показник поступово знижувався з 1 до 7 діб, проте відмінності стосовно термінів спостереження були не суттєвими ($p > 0,05$). Порівняно з дослідною групою 1, показник через 1 і 3 доби експерименту практично не відрізнявся ($p_{1-2} > 0,05$), проте через 7 діб ставав статистично вірогідно меншим (на 36,2 %, $p_{1-2} < 0,05$).

Таблиця 5.6 – СОД-активність мозкового шару нирки (мккат·кг⁻¹) за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою в об'ємі 1 і 2 % від маси тіла (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній квантилі)

Дослідна група	Термін після гострої крововтрати		
	1 доба	3 доби	7 діб
Контроль = 0,108 (0,099; 0,117) (n= 6)			
<i>Дослідна група 1</i> Скелетна травма	0,088* (0,076; 0,093) (n= 10)	0,072* (0,068; 0,076) (n= 10)	0,094 (0,086; 0,098) (n= 10)
<i>Дослідна група 2</i> Скелетна травма + гостра крововтрата 1 % від маси тіла	0,072* (0,065; 0,079) (n= 8)	0,065* (0,062; 0,067) (n= 8)	0,060* (0,054; 0,065) (n= 8)
<i>Дослідна група 3</i> Скелетна травма + гостра крововтрата 2 % від маси тіла	0,058* (0,054; 0,061) (n= 7)	0,047* (0,044; 0,048) (n= 6)	0,043* (0,035; 0,044) (n= 6)
p ₁₋₂	>0,05	>0,05	<0,05
p ₁₋₃	<0,05	<0,05	<0,05
p ₂₋₃	<0,05	<0,05	<0,05

Додаткове моделювання на тлі скелетної травми гострої крововтрати в обсязі 2 % від маси тіла викликало ще більші порушення СОД-активності

мозкового шару нирки. Порівняно з контролем показник через 1 добу експерименту ставав меншим на 46,3 % ($p<0,05$), через 3 доби – на 56,9 % ($p<0,05$), через 7 діб – на 62,9 % ($p<0,05$).

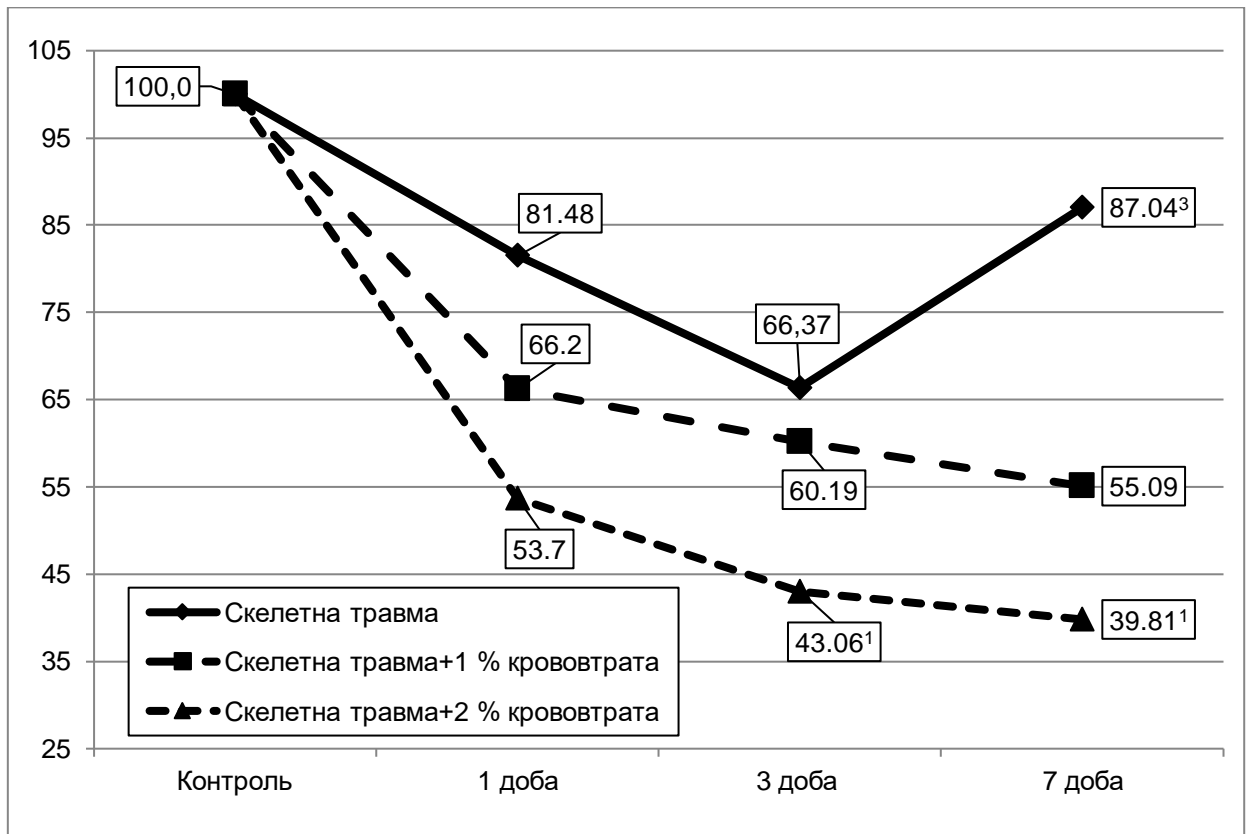


Рисунок 5.11 – Динаміка СОД-активності мозкового шару нирки (у відсотках до рівня контрольної групи) за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою в об'ємі 1 і 2 % від маси тіла

В динаміці показник знижувався до 3 доби експерименту, ставав на 19,0 % меншим, ніж через 1 добу ($p<0,05$) й залишався на такому ж рівні – до 7 доби експерименту ($p>0,05$). Порівняно з результатом дослідної групи 1, показник у всі терміни експерименту був статистично вірогідно меншим (відповідно на 39,1, 34,7 та 54,2 %, $p_{1-3}<0,05$). Порівняно з результатом дослідної групи 2, СОД-активність мозкового шару нирки у всі терміни експерименту теж була суттєво меншою (відповідно на 19,4, 27,7 та 28,3 %, $p_{2-3}<0,05$).

Застосування з метою корекції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату в щурів зі скелетною травмою, ускладненою гострою крововтратою в обсязі 2 % від маси тіла (рис. 5.12), порівняно зі щурами без корекції сприяло статистично значущому зростанню в мозковому шарі нирки СОД-активності (на 25,6 %, $p < 0,05$). Проте показник залишався 50,0 % меншим, ніж у контролі ($p < 0,05$).

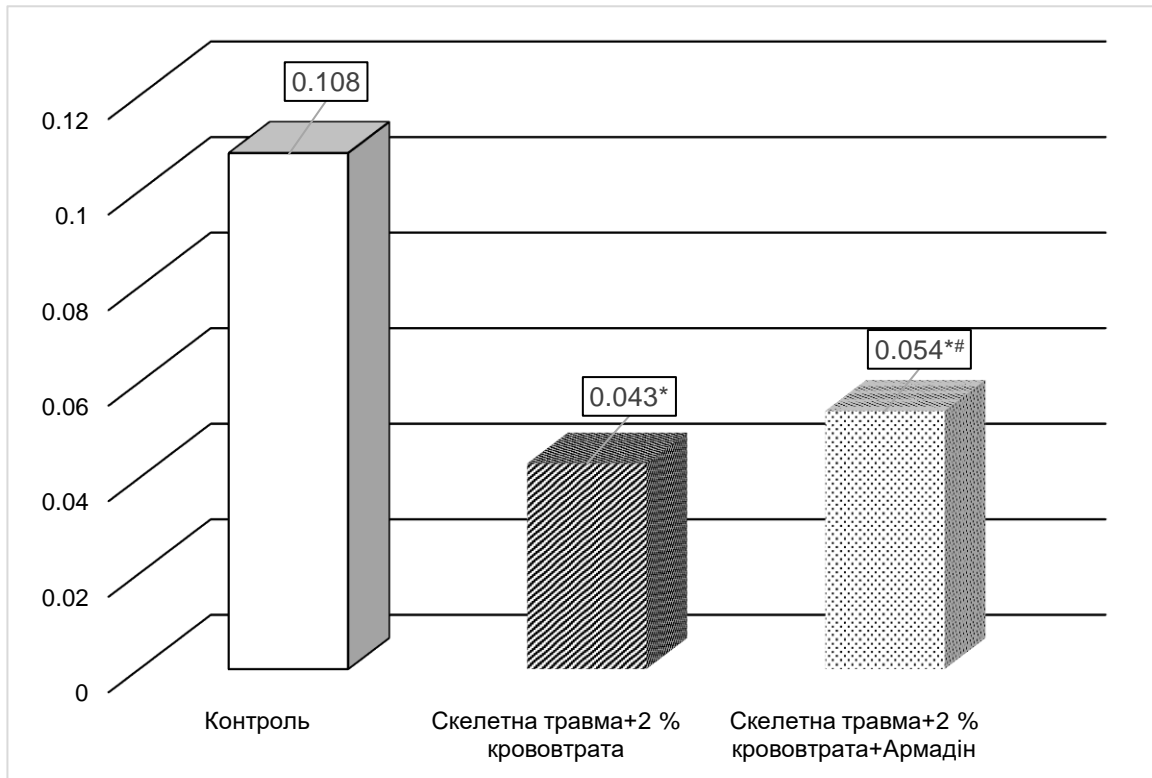


Рисунок 5.12 – Вплив 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату на СОД-активність мозкового шару нирки (мккат·кг⁻¹) за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою

У свою чергу, каталазна активність мозкового шару нирки (табл. 5.7, рис. 5.13) під впливом скелетної травми у всі терміни експерименту статистично вірогідно зростала: через 1 добу – на 27, % ($p < 0,05$), через 3 доби – на 53,1 % ($p < 0,05$), через 7 діб – на 44,6 % ($p < 0,05$). В динаміці показник зростав, проте відмінності між термінами спостереження в дослідній групі 1 були статистично не вірогідними ($p > 0,05$).

Таблиця 5.7 – Каталазна активність мозкового шару нирки ($\text{мккат}\cdot\text{кг}^{-1}$) за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою в об'ємі 1 і 2 % від маси тіла (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній кuartилі)

Дослідна група	Термін після гострої крововтрати		
	1 доба	3 доби	7 діб
Контроль = 0,439 (0,417; 0,451) (n= 6)			
<i>Дослідна група 1</i> Скелетна травма	0,562* (0,520; 0,669) (n= 10)	0,672* (0,634; 0,686) (n= 10)	0,678* (0,612; 0,752) (n= 10)
<i>Дослідна група 2</i> Скелетна травма + гостра крововтрата 1 % від маси тіла	0,403 (0,376; 0,427) (n= 8)	0,312* (0,303; 0,368) (n= 8)	0,302* (0,281; 0,322) (n= 8)
<i>Дослідна група 3</i> Скелетна травма + гостра крововтрата 2 % від маси тіла	0,244* (0,213; 0,249) (n= 7)	0,240* (0,221; 0,255) (n= 6)	0,231* (0,217; 0,246) (n= 6)
p ₁₋₂	<0,05	<0,05	<0,05
p ₁₋₃	<0,05	<0,05	<0,05
p ₂₋₃	<0,05	<0,05	<0,05

Ускладнення скелетної травми гострою крововтратою в обсязі 1 % від маси тіла супроводжувалося зниженням каталазної активності мозкового шару нирки. Показник через 3 і 7 діб експерименту ставав істотно меншим, ніж у контролі (відповідно на 28,9 та 31,2 %, $p<0,05$). В динаміці показник досягав мінімального рівня через 3 доби, був на 22,6 % меншим порівняно з результатом 1 доби ($p<0,05$) й залишався на такому ж рівні до 7 доби експерименту ($p>0,05$). Порівняно з дослідною групою 1, показник у всі

терміни експерименту був статистично вірогідно меншим (відповідно на 28,3, 53,6 та 55,4 %, $p_{1-2}<0,02$).

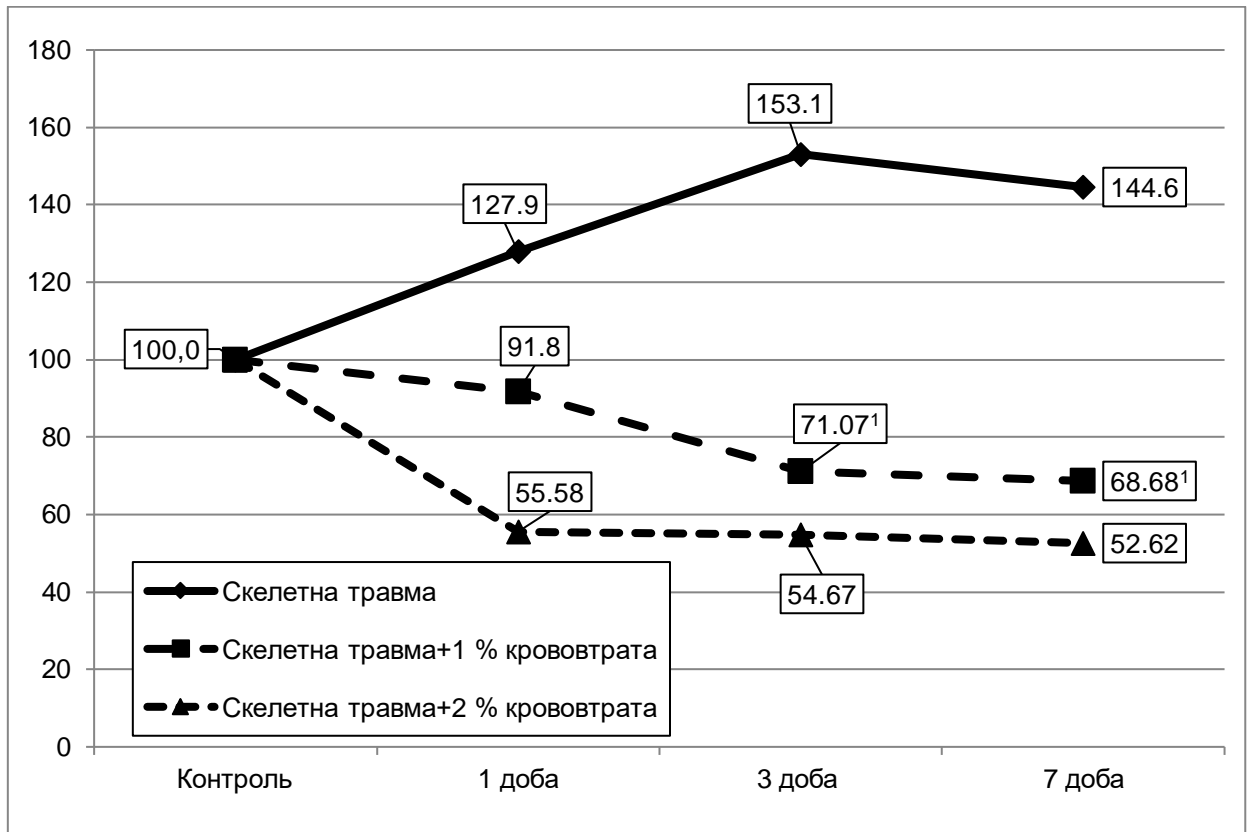


Рисунок 5.13 – Динаміка каталазної активності мозкового шару нирки (у відсотках до рівня контрольної групи) за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою в об'ємі 1 і 2 % від маси тіла

Додаткове моделювання гострої крововтрати в обсязі 2 % від маси тіла на тлі скелетної травми викликало ще більші порушення каталазної активності мозкового шару нирки. Показник порівняно з контролем через 1 добу знижувався на 44,4 % ($p<0,05$), через 3 доби – на 45,3 % ($p<0,05$), через 7 днів – на 47,4 % ($p<0,05$). В динаміці показник досягав мінімуму через 1 добу експерименту і залишався на такому ж рівні до 7 доби ($p>0,05$). Порівняно з дослідною групою 1 показник виявився статистично вірогідно меншим в усі терміни спостереження (відповідно на 56,6, 64,3 та 65,9 %, $p_{1-3}<0,05$). Так

само показник був статистично вірогідно меншим і порівняно з дослідною групою 2 (відповідно на 39,4, 23,1 та 23,5 %, $p_{2-3}<0,05$).

Застосування з метою корекції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату в щурів зі скелетною травмою, ускладненою гострою крововтратою в обсязі 2 % від маси тіла (рис. 5.14), порівняно зі щурами без корекції сприяло статистично значущому зростанню в мозковому шарі нирки каталазної активності (на 22,1 %, $p<0,05$). Проте показник залишався 35,8 % меншим, ніж у контролі ($p<0,05$).

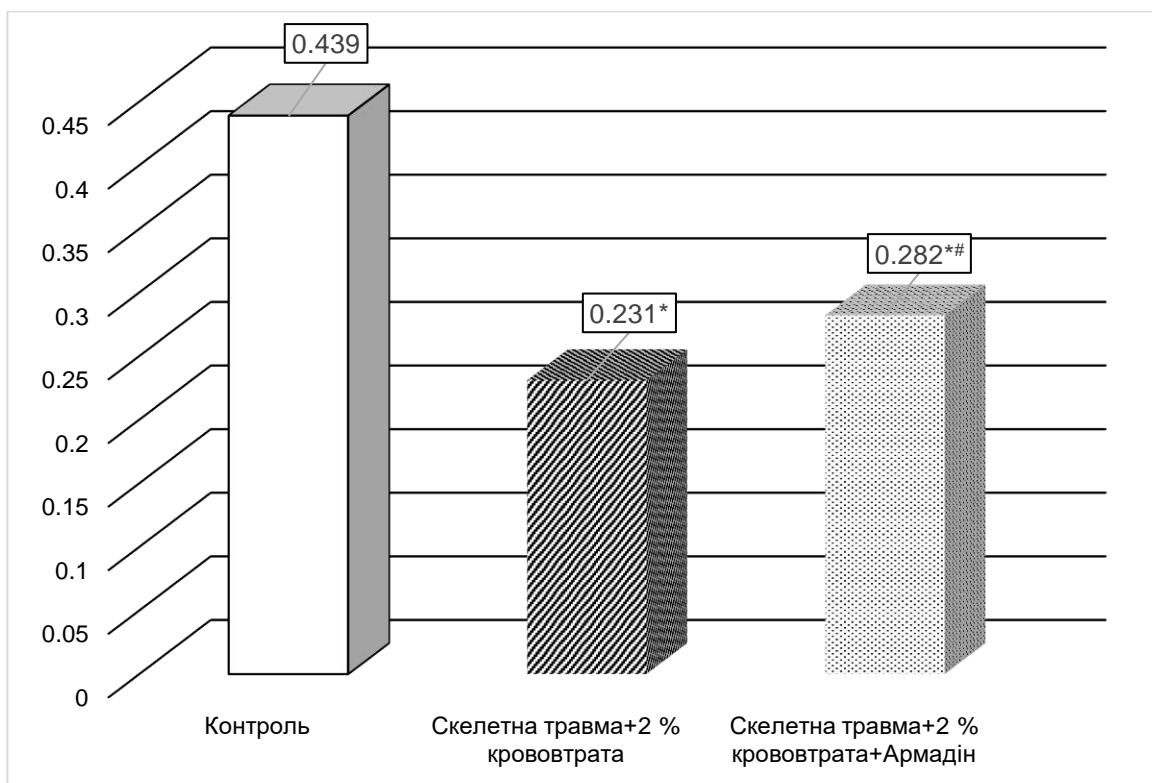


Рисунок 5.14 – Вплив армадіну на каталазну активність мозкового шару нирки за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою

Аналіз величини АПІ мозкового шару нирки показав, що під впливом скелетної травми (табл. 5.8, рис. 5.15) показник до 3 доби порівняно з контролем знижувався, а далі до 7 доби зростав (на 46,1 % порівняно з результатом 3 доби, $p<0,05$). Проте відмінності стосовно контрольної групи були статистично не вірогідними у всі терміни спостереження ($p>0,05$).

Таблиця 5.8 – Величина АПІ мозкового шару нирки (ум.од.) за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою в об'ємі 1 і 2 % від маси тіла (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній квантилі)

Дослідна група	Термін після гострої крововтрати		
	1 доба	3 доби	7 діб
Контроль = 0,35 (0,33; 0,36) (n= 6)			
<i>Дослідна група 1</i> Скелетна травма	0,31 (0,28; 0,41) (n= 10)	0,26 (0,23; 0,29) (n= 10)	0,38 (0,36; 0,42) (n= 10)
<i>Дослідна група 2</i> Скелетна травма + гостра крововтрата 1 % від маси тіла	0,16* (0,13; 0,17) (n= 8)	0,092* (0,083; 0,101) (n= 8)	0,084* (0,082; 0,087) (n= 8)
<i>Дослідна група 3</i> Скелетна травма + гостра крововтрата 2 % від маси тіла	0,066* (0,063; 0,070) (n= 7)	0,058* (0,054; 0,064) (n= 6)	0,060* (0,054; 0,064) (n= 6)
p ₁₋₂	<0,05	<0,05	<0,05
p ₁₋₃	<0,05	<0,05	<0,05
p ₂₋₃	<0,05	<0,05	<0,05

Ускладнення скелетної травми гострою крововтратою з обсязі 1 % від маси тіла супроводжувалося суттєво більшими порушеннями величини АПІ мозкового шару нирки. Порівняно з контролем показник ставав меншим через 1 добу на 54,3 % (p<0,05), через 3 доби – на 73,7 % (p<0,05), через 7 діб – на 77,9 % (p<0,05). В динаміці показник досягав мінімальної величини через 3 доби, ставав на 57,1 % меншим порівняно з результатом 1 доби (p<0,05) і залишався на такому ж рівні до 7 доби (p>0,05). Порівняно з

дослідною групою 1, величина АПІ мозкового шару нирки у всі терміни посттравматичного періоду була статистично вірогідно меншою (відповідно на 48,3, 64,6 та 77,9 %, $p_{1-2}<0,05$).

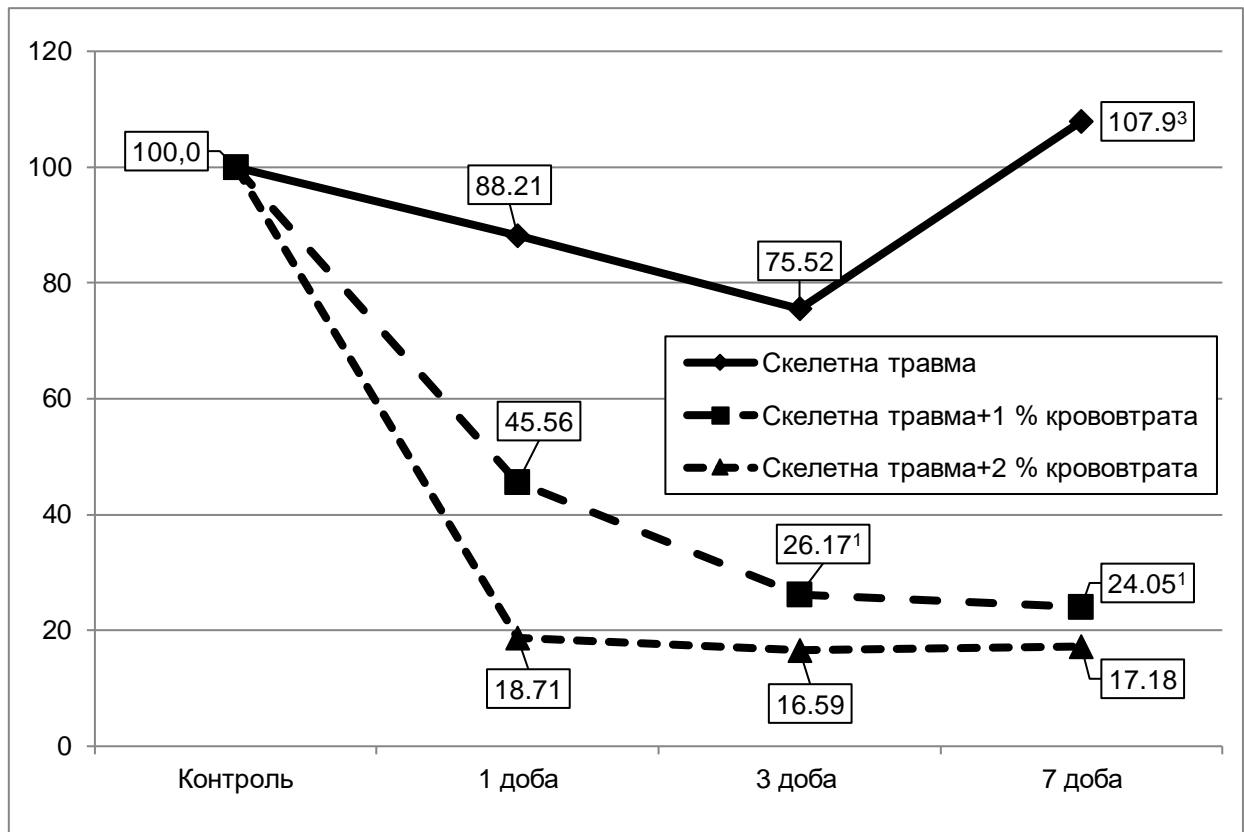


Рисунок 5.15 – Динаміка величини АПІ мозкового шару нирки (у відсотках до рівня контрольної групи) за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою в об'ємі 1 і 2 % від маси тіла

Ускладнення скелетної травми гострою крововтратою з обсязі 2 % від маси тіла порівняно з контролем викликало найбільше зниження величини АПІ кіркового шару нирки. Через 1 добу показник ставав меншим на 81,3 % ($p<0,05$), через 3 доби – на 83,4 % ($p<0,05$) через 7 діб – 82,8 % ($p<0,05$). В динаміці показник досягав мінімальної величини через 1 добу й залишався на такому ж рівні до 7 доби ($p>0,05$). Порівняно з дослідною групою 1 показник у всі терміни посттравматичного періоду був статистично вірогідно меншим (відповідно на 78,7, 77,7 та 84,2 %, $p_{1-3}<0,05$). Порівняно з дослідною групою

2 величина АПШ мозкового шару нирки теж у всі терміни посттравматичного періоду була істотно меншою (відповідно на 58,8, 37,0 та 28,6 %, $p_{2-3}<0,05$). Застосування з метою корекції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату в щурів зі скелетною травмою, ускладненою гострою крововтратою в обсязі 2 % від маси тіла (рис. 5.16), порівняно зі щурами без корекції сприяло статистично значущому зростанню величини АПШ мозкового шару нирки (на 53,3 %, $p<0,05$). Проте показник залишався 73,6 % меншим, ніж у контролі ($p<0,05$).

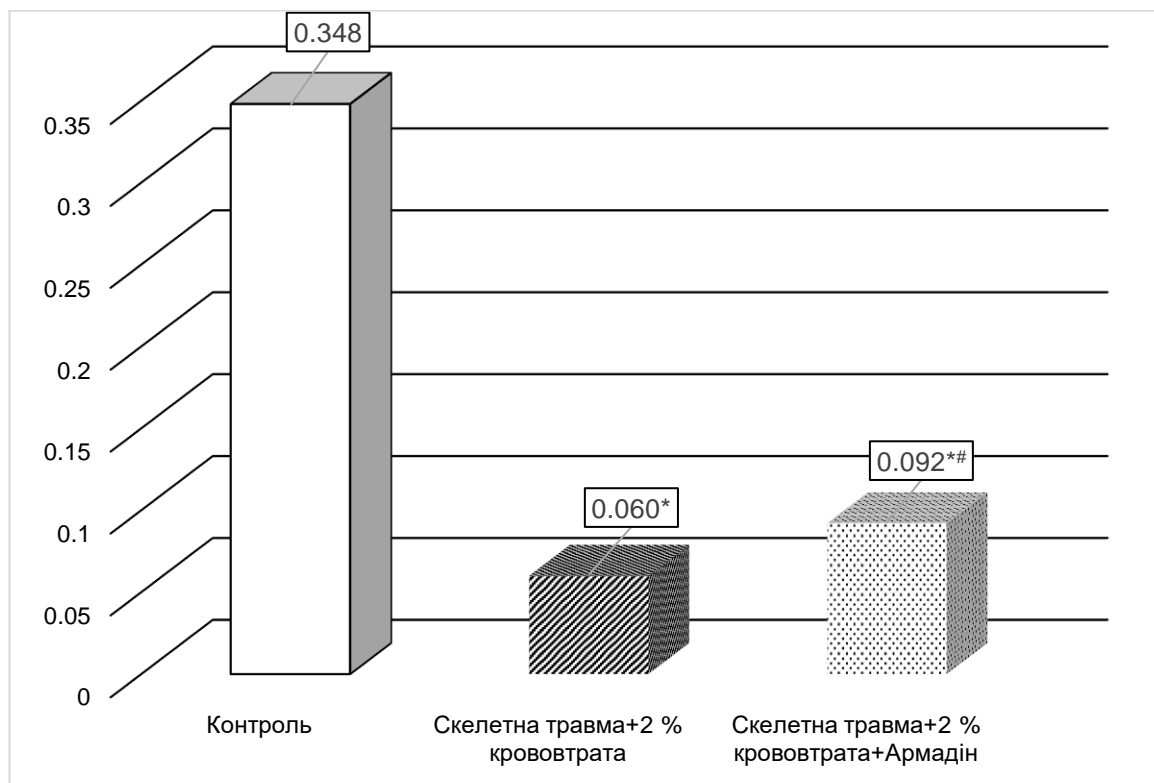


Рисунок 5.16 – Вплив 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату на величину АПШ мозкового шару нирки за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою

Таким чином, у кірковому шарі нирки під впливом скелетної травми у всі терміни посттравматичного періоду суттєво зростає інтенсивність процесів ліпідної пероксидації, про що свідчить статистично значуще порівняно з контролем зростання вмісту ТБК-активних продуктів ПОЛ. За

цих умов практично не змінюється СОД-активність кіркового шару нирки, проте компенсаторно зростає каталазна активність, що призводить до істотного збільшення порівняно з контролем величини АПІ кіркового шару нирки через 1 і 7 діб посттравматичного періоду.

Ускладнення скелетної травми гострою крововтратою в обсязі 1 % від маси тіла поглиблює виявлені порушення і сприяє ще більшому накопиченню ТБК-активних продуктів ПОЛ у кірковому шарі нирки, що стає статистично вірогідним порівняно з дослідною групою 1 через 7 діб посттравматичного періоду, зниженням СОД-активності – через 1 добу, каталазної активності та величини АПІ – у всі терміни спостереження. В динаміці порушення досягають максимуму через 3 доби експерименту і залишаються на такому ж рівні до 7 доби. Ускладнення скелетної травми гострою крововтратою в обсязі 2 % від маси тіла порівняно з аналогічною групою з гострою крововтратою в обсязі 1 % від маси тіла у всі терміни посттравматичного періоду зумовлювало статистично вірогідне збільшення в кірковому шарі нирки концентрації ТБК-активних продуктів ПОЛ та зниження СОД- та каталазної активності, а також величини АПІ.

У мозковому шарі нирки за умов нанесення лише скелетної травми аналогічно у всі терміни посттравматичного періоду зростає активність процесів ліпідної пероксидації, знижується СОД-активність, компенсаторно зростає каталазна активність, що приводить до практично сталої порівняно з контролем величини АПІ. Порушення досягають максимуму через 3 доби й до 7 доби змінюються і бік покращення, проте не досягають рівня контрольної групи. Додаткове моделювання гострої крововтрати в обсязі 1 % від маси тіла на тлі скелетної травми за досліджуваними показниками викликає статистично вірогідно більші порушення, порівняно з дослідною групою, в якій моделювали лише скелетну травму. Аналогічно ще більшими статистично вірогідними стають порушення досліджуваних показників у мозковому шарі нирки після моделювання скелетної травми, ускладненої гострою крововтра в обсязі 2 % від маси тіла.

Застосування з метою корекції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату в щурів зі скелетною травмою, ускладненою гострою крововтратою в обсязі 2 % від маси тіла, порівняно зі щурами без корекції сприяло статистично значущому зниженню вмісту ТБК-активних продуктів ПОЛ у кірковому і мозковому шарах нирки, зростанню СОД- і каталазної активності та величини АПІ. Проте показники досягали рівня контрольної групи і залишалися суттєво відмінними..

5.2 Динаміка показників функціонального стану нирки

Наведені порушення процесів ліпідної пероксидації та антиоксидантного захисту в кірковому і мозковому шарах нирки не могли не позначитися на показниках, які характеризують функціональну спроможність нирки. Так, діурез (табл. 5.9, рис. 5.17) за умов скелетної травми порівняно з контролем знижувався. Результат виявився статистично значущим через 3 і 7 діб посттравматичного періоду (відповідно на 19,9 та 13,1 %, $p < 0,05$). В динаміці показник досягав мінімальної величини через 3 доби, ставав на 11,6 % меншим, ніж через 1 добу експерименту ($p < 0,05$) і залишався на такому ж рівні до 7 доби ($p > 0,05$).

Ускладнення скелетної травми гострою крововтратою в обсязі 1 % від маси тіла сприяло поступовому зниженню діурезу з 1 до 7 діб експерименту. Порівняно з контролем через 1 добу показник ставав меншим на 18,6 % ($p < 0,05$), через 3 доби – на 23,7 % ($p < 0,05$), через 7 діб – на 29,9 % ($p < 0,05$). Через 7 діб експерименту показник ставав статистично вірогідно меншим, порівняно з результатом 1 і 3 діб (відповідно на 13,9 та 8,2 %, $p < 0,05$). Порівняно з результатом дослідної групи 1, діурез через 1 і 7 діб у дослідній групі 2 був статистично вірогідно меншим (відповідно на 10,1 та 19,4 %, $p_{1-2} < 0,05$).

Таблиця 5.9 – Величина діурезу ($\text{мкл}\cdot\text{хв}^{-1}\cdot 100 \text{ г}^{-1}$) за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою в об'ємі 1 і 2 % від маси тіла (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній кuartилі)

Дослідна група	Термін після гострої крововтрати		
	1 доба	3 доби	7 діб
Контроль = 34,57 (33,23; 36,61) (n= 6)			
<i>Дослідна група 1</i> Скелетна травма	31,31 (30,63; 33,33) (n= 10)	27,69* (25,84; 28,70) (n= 10)	30,05* (27,80; 31,23) (n= 10)
<i>Дослідна група 2</i> Скелетна травма + гостра крововтрата 1 % від маси тіла	28,14* (27,08; 29,97) (n= 8)	26,39* (25,87; 27,49) (n= 8)	24,23* (23,56; 24,88) (n= 8)
<i>Дослідна група 3</i> Скелетна травма + гостра крововтрата 2 % від маси тіла	21,48* (20,37; 22,82) (n= 7)	18,99* (18,12; 20,39) (n= 6)	17,17* (16,43; 17,49) (n= 6)
p ₁₋₂	<0,05	>0,05	<0,05
p ₁₋₃	<0,05	<0,05	<0,05
p ₂₋₃	<0,05	<0,05	<0,05

Ускладнення скелетної травми гострою крововтратою в обсязі 2 % від маси тіла порівняно з контролем супроводжувалося статистично вірогідно меншим рівнем діурезу у всі терміни посттравматичного періоду: через 1 добу – на 37,9 % ($p<0,05$), через 3 доби – 45,1 % ($p<0,05$), через 7 діб – на 50,3 % ($p<0,05$). В динаміці показник теж поступово знижувався з 1 до 7 діб посттравматичного періоду і через 7 діб ставав на 20,1 % порівняно з результатом 1 доби ($p<0,05$) та на 9,6 % порівняно з результатом 3 доби експерименту ($p<0,05$). Порівняно з дослідною групою 1, діурез у всі терміни

посттравматичного періоду виявився статистично вірогідно меншим: відповідно на 31,4, 31,3 та 43,7 % ($p_{1-3}<0,05$). Аналогічно показник виявився істотно меншим і порівняно з дослідною групою 2: відповідно на 23,7, 28,0 та 29,1 % ($p_{1-3}<0,05$).

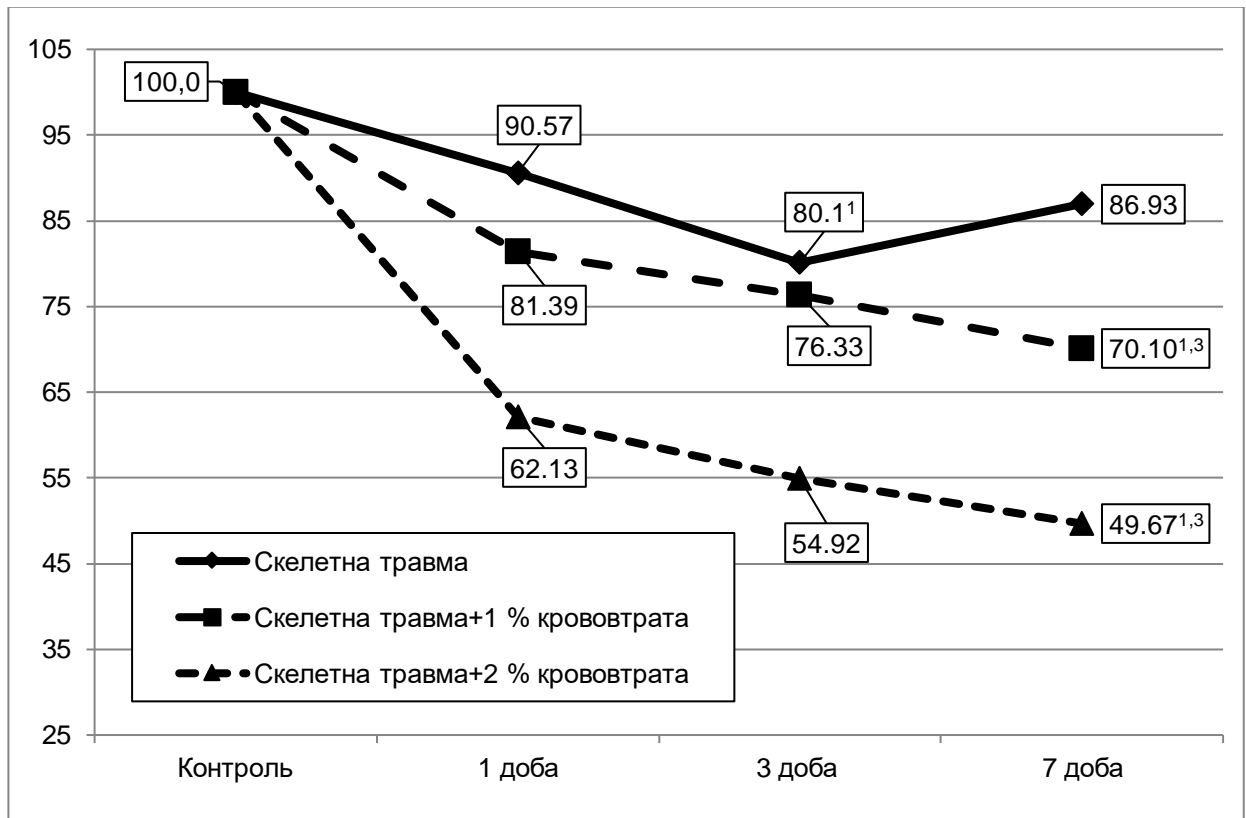


Рисунок 5.17 – Динаміка величини діурезу (у відсотках до рівня контрольної групи) за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою в об'ємі 1 і 2 % від маси тіла.

Застосування з метою корекції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату в щурів зі скелетною травмою, ускладненою гострою крововтратою в обсязі 2 % від маси тіла (рис. 5.18), порівняно зі щурами без корекції сприяло статистично значущому зростанню величини діурезу (на 44,4 %, $p<0,05$). Проте показник залишався 28,3 % меншим, ніж у контролі ($p<0,05$).

Вміст креатиніну в сироватці крові (табл. 5.10, рис. 5.19) під впливом скелетної травми і у всі терміни посттравматичного періоду порівняно з

контролем статистично вірогідно зростає: через 1 добу – на 17,8 % ($p < 0,05$), через 3 доби – на 61,4 % ($p < 0,05$), через 7 діб – на 45,8 % ($p < 0,05$).



Рисунок 5.18 – Вплив 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату на діурез (мкл·хв⁻¹·100 г⁻¹) за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою.

В динаміці показник досягав максимуму через 3 доби, ставав на 37,1 % більшим, ніж через 1 добу ($p < 0,05$), й залишався на такому ж рівні до 7 доби експерименту ($p > 0,05$).

Ускладнення скелетної травми гострою крововтратою в обсязі 1 % від маси тіла супроводжувалося більшими порушенням вмісту креатиніну в сироватці крові. Порівняно з контролем показник через 1 добу ставав більшим на 35,4 % ($p < 0,05$), через 3 доби – у 2,08 раза ($p < 0,05$), через 7 діб – у 2,15 раза ($p < 0,05$). В динаміці показник теж досягав максимуму через 3 доби, ставав на 53,5 % більшим, ніж через 1 добу ($p < 0,05$) і залишався на такому ж рівні до 7 доби ($p > 0,05$). Порівняно з результатом дослідної групи 1, вміст

креатиніну в сироватці крові через 3 та 7 діб експерименту ставав статистично вірогідно більшим (відповідно на 18,7 та 47,5 %, $p_{1-2} < 0,05$).

Таблиця 5.10 – Вміст креатиніну в сироватці крові (мкмоль л⁻¹) за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою в об'ємі 1 і 2 % від маси тіла (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній кuartилі)

Дослідна група	Термін після гострої крововтрати		
	1 доба	3 доби	7 діб
Контроль = 70,30 (65,70; 73,70) (n= 6)			
<i>Дослідна група 1</i> Скелетна травма	82,80* (78,93; 88,95) (n= 10)	113,5* (100,9; 119,3) (n= 10)	102,5* (99,5,7; 109,3) (n= 10)
<i>Дослідна група 2</i> Скелетна травма + гостра крововтрата 1 % від маси тіла	95,2* (84,1; 114,3) (n= 8)	146,1* (140,9; 151,6) (n= 8)	151,2* (135,8; 164,1) (n= 8)
<i>Дослідна група 3</i> Скелетна травма + гостра крововтрата 2 % від маси тіла	141,4* (128,0; 145,9) (n= 7)	182,5* (168,3; 189,1) (n= 6)	193,6* (187,4; 199,4) (n= 6)
p_{1-2}	>0,05	<0,05	<0,05
p_{1-3}	<0,05	<0,05	<0,05
p_{2-3}	<0,05	<0,05	<0,05

Ускладнення скелетної травми гострою крововтратою в обсязі 2 % від маси тіла супроводжувалося ще більшими порушенням вмісту креатиніну в сироватці крові. Порівняно з контролем показник через 1 добу ставав більшим у 2,01 раза ($p < 0,05$), через 3 доби – у 2,60 раза ($p < 0,05$), через 7 діб – у 2,75 раза ($p < 0,05$). В динаміці показник теж досягав максимуму через 3

доби, ставав на 19,1 % більшим, ніж через 1 добу ($p < 0,05$) і залишався на такому ж рівні до 7 доби ($p > 0,05$).

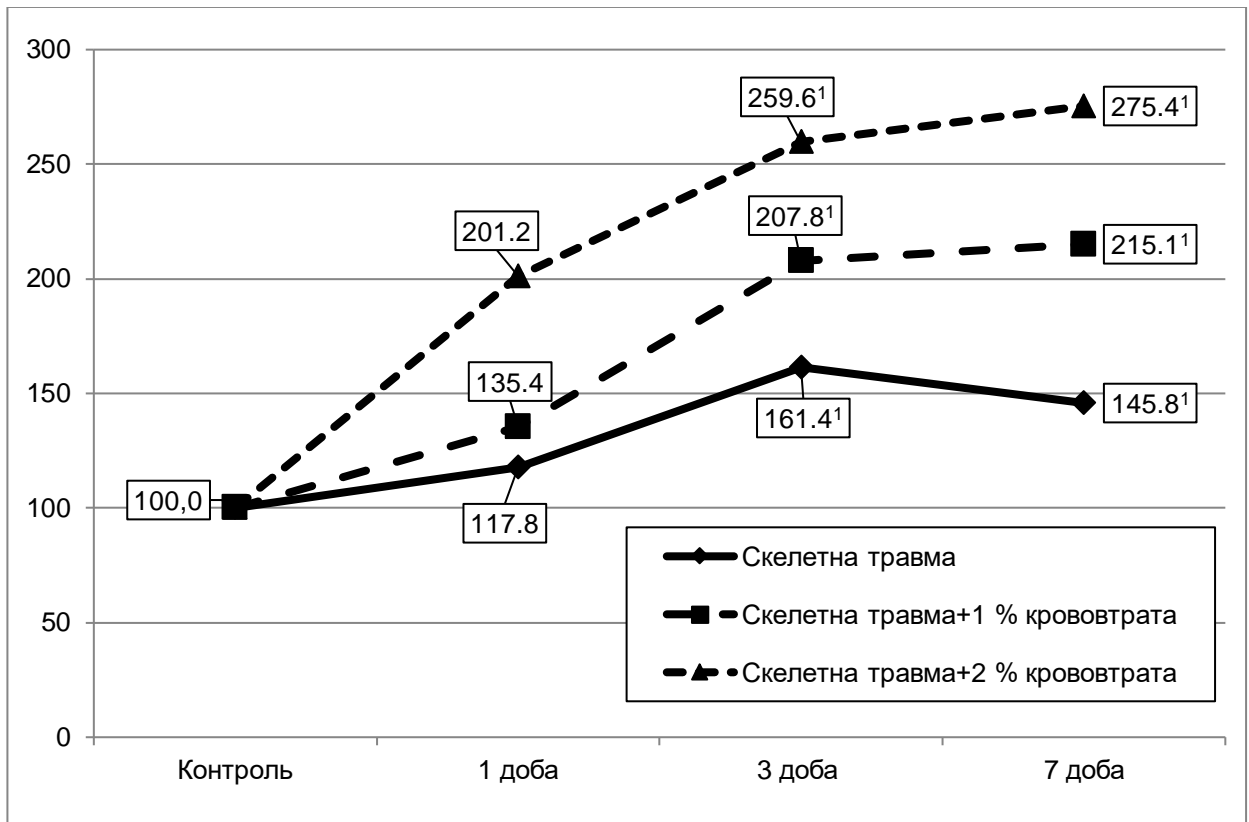


Рисунок 5.19 – Динаміка вмісту креатиніну в сироватці крові (у відсотках до рівня контрольної групи) за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою в об'ємі 1 і 2 % від маси тіла.

Порівняно з результатом дослідної групи 1, вміст креатиніну в сироватці крові у всі терміни експерименту ставав статистично вірогідно більшим (відповідно на 70,7, 60,8 та 88,8 %, $p_{1-3} < 0,05$). Порівняно з результатом дослідної групи 2, показник теж у всі терміни експерименту ставав статистично вірогідно більшим (відповідно на 48,5, 24,9 та 28,0 %, $p_{2-3} < 0,05$).

Застосування з метою корекції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату в щурів зі скелетною травмою, ускладненою гострою крововтратою в обсязі 2 % від маси тіла (рис. 5.20), порівняно зі щурами без корекції сприяло статистично значущому зниженню вмісту креатиніну в

сироватці крові (на 25,2 %, $p < 0,05$). Проте показник залишався у 2,06 рази більшим, ніж у контролі ($p < 0,05$).

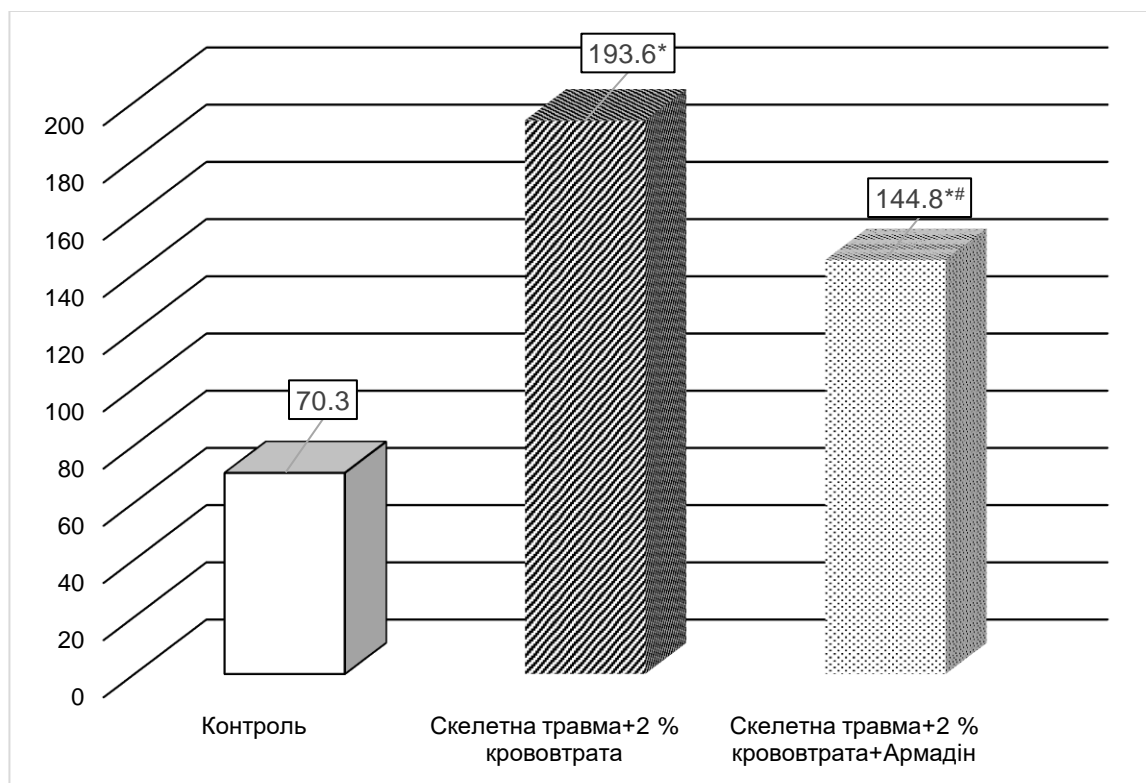


Рисунок 5.20 – Вплив 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату на вміст креатиніну в сироватці крові ($\mu\text{моль л}^{-1}$) за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою.

Так само порівняно з контролем внаслідок моделювання скелетної травми суттєво зростав і вміст креатиніну в сечі (табл. 5.11, рис. 5.21). Показник ставав статистично вірогідним через 3 і 7 діб посттравматичного періоду (відповідно на 20,3 та 113,6 %, $p < 0,05$). В динаміці показник досягав максимуму через 3 доби, ставав на 17,5 % більшим порівняно з результатом 1 доби експерименту ($p < 0,05$) і залишався на такому ж рівні до 7 доби ($p > 0,05$).

Ускладнення скелетної травми гострою крововтратою в обсязі 1 % від маси тіла вже через 1 добу експерименту порівняно з контролем супроводжувалося максимальним зростанням величини досліджуваного показника – на 28,7 % ($p < 0,05$). На такому ж рівні показник залишався до 7

добу експерименту ($p > 0,05$) й перевищував контроль відповідно на 43,8 та 49,9 % ($p < 0,05$). Порівняно з результатом дослідної групи 1, показник через 1 добу ставав більшим на 25,7 % ($p_{1-2} < 0,05$), через 3 доби – на 19,6 % ($p_{1-2} < 0,05$), через 7 діб – на 32,0 % ($p_{1-2} < 0,05$).

Таблиця 5.11 – Вміст креатиніну в сечі (мкмоль л⁻¹) за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою в об’ємі 1 і 2 % від маси тіла (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній кuartилі)

Дослідна група	Термін після гострої крововтрати		
	1 доба	3 доби	7 діб
Контроль = 803,4 (799,6; 850,7) (n= 6)			
<i>Дослідна група 1</i> Скелетна травма	822,4 (812,6; 870,0) (n= 10)	966,2* (931,0; 986,2) (n= 10)	912,4* (824,6; 964,6) (n= 10)
<i>Дослідна група 2</i> Скелетна травма + гостра крововтрата 1 % від маси тіла	1034,1* (1026,1; 1150,9) (n= 8)	1155,5* (1121,0; 1173,1) (n= 8)	1204,3* (1141,3; 1263,9) (n= 8)
<i>Дослідна група 3</i> Скелетна травма + гостра крововтрата 2 % від маси тіла	1205,1* (1162,5; 1226,4) (n= 7)	1378,6* (1350,6; 1411,0) (n= 6)	1406,5* (1354,5; 1469,5) (n= 6)
p ₁₋₂	<0,05	<0,05	<0,05
p ₁₋₃	<0,05	<0,05	<0,05
p ₂₋₃	<0,05	<0,05	<0,05

Ускладнення скелетної травми гострою крововтратою в обсязі 2 % від маси тіла порівняно з контролем супроводжувався найбільшим зростанням

величини досліджуваного показника: через 1 добу – 50,0 % ($p < 0,05$), через 3 доби – на 71,6 % ($p < 0,05$), через 7 діб – на 75,1 % ($p < 0,05$).

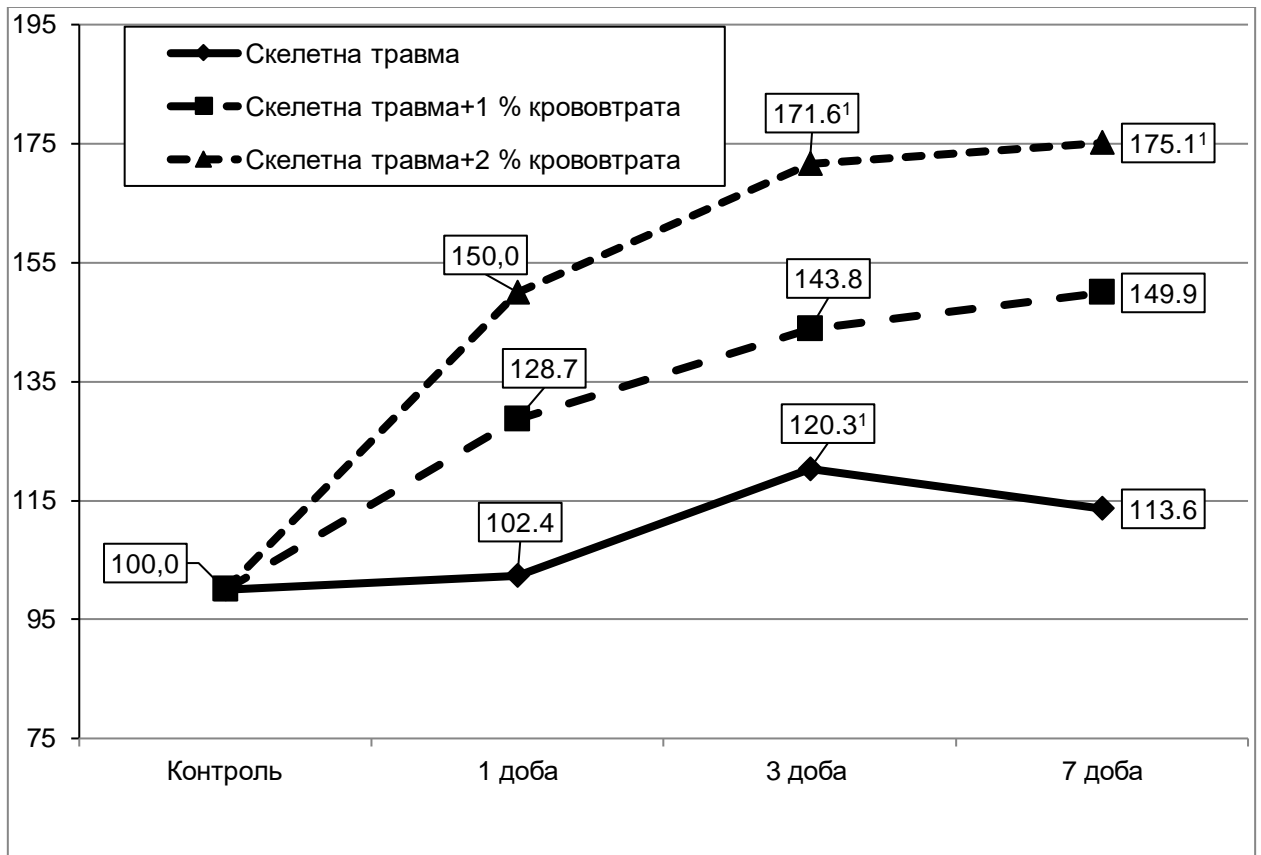


Рисунок 5.21 – Динаміка вмісту креатиніну в сечі (у відсотках до рівня контрольної групи) за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою в об'ємі 1 і 2 % від маси тіла

В динаміці показник досягав максимальної величини через 3 доби експерименту, ставав на 14,4 % більшим порівняно з результатом 1 доби експерименту ($p < 0,05$) і залишався на такому ж рівні до 7 доби експерименту ($p > 0,05$). Порівняно з результатом дослідної групи 1 показник був у всі терміни експерименту статистично вірогідно більшим (відповідно на 46,5, 42,7 та 54,2 %, $p_{1-3} < 0,05$). Так само вміст креатиніну в сечі виявився істотно більшим і порівняно з дослідною групою 2 (відповідно на 16,5, 19,3 та 16,8 %, $p_{2-3} < 0,05$).

Застосування з метою корекції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату в щурів зі скелетною травмою, ускладненою гострою крововтратою в обсязі 2 % від маси тіла (рис. 5.22), порівняно зі щурами без корекції сприяло статистично значущому зниженню вмісту креатиніну в сечі (на 15,3 %, $p < 0,05$). Проте показник залишався на 48,2 % більшим, ніж у контролі ($p < 0,05$).

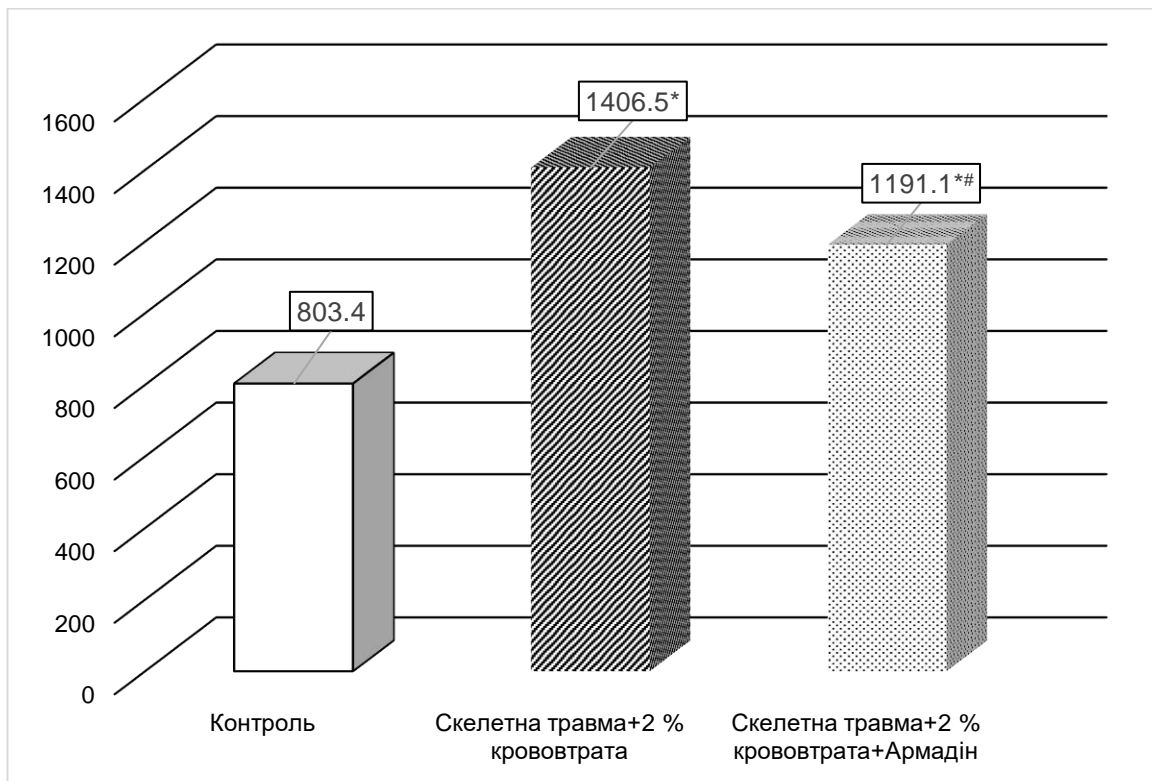


Рисунок 5.22 – Вплив 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату на вміст креатиніну в сечі ($\mu\text{моль л}^{-1}$) за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою.

Аналіз динаміки величини ШКФ (табл. 5.12, рис. 5.23) показав, що після нанесення скелетної травми порівняно з контролем через 1 добу посттравматичного періоду показник знизився на 22,4 %, через 3 доби – на 42,4 %, через 7 діб – на 33,6 % ($p < 0,05$ у всі терміни спостереження). В динаміці показник досягав мінімуму через 3 доби (був на 25,7 % меншим,

ніж результат 1 доби експерименту, $p < 0,05$) й залишався на такому ж рівні до 7 доби посттравматичного періоду ($p > 0,05$).

Таблиця 5.12 – Швидкість клубочкової фільтрації ($\text{мкл} \cdot \text{хв}^{-1} \cdot 100 \text{ г}^{-1}$) за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою в об'ємі 1 і 2 % від маси тіла (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній квантилі)

Дослідна група	Термін після гострої крововтрати		
	1 доба	3 доби	7 діб
Контроль = 409,5 (384,5; 429,2) (n= 6)			
<i>Дослідна група 1</i> Скелетна травма	317,7* (298,6; 349,6) (n= 10)	235,9* (226,4; 261,5) (n= 10)	272,1* (225,3; 292,3) (n= 10)
<i>Дослідна група 2</i> Скелетна травма + гостра крововтрата 1 % від маси тіла	338,5* (284,6; 359,7) (n= 8)	206,4* (199,2; 223,4) (n= 8)	198,5* (180,4; 208,0) (n= 8)
<i>Дослідна група 3</i> Скелетна травма + гостра крововтрата 2 % від маси тіла	185,2* (174,0; 198,7) (n= 7)	146,9* (132,9; 154,1) (n= 6)	122,6* (116,5; 132,7) (n= 6)
p ₁₋₂	>0,05	<0,05	<0,05
p ₁₋₃	<0,05	<0,05	<0,05
p ₂₋₃	<0,05	<0,05	<0,05

Ускладнення скелетної травми гострою крововтратою в об'ємі 1 % від маси тіла через 1 добу експерименту зумовили зниження ШКФ порівняно з контролем на 17,3 %, через 3 доби – на 49,6 %, через 7 діб – на 51,5 % ($p < 0,05$ у всі терміни спостереження). В динаміці показник теж досягав мінімуму через 3 доби (на 39,0 % був меншим, ніж результат 1 доби, $p < 0,05$). Через 7

діб показник знаходився на рівні 3 доби експерименту ($p>0,05$) й був на 41,4 % меншим, ніж через 1 добу експерименту ($p<0,05$).

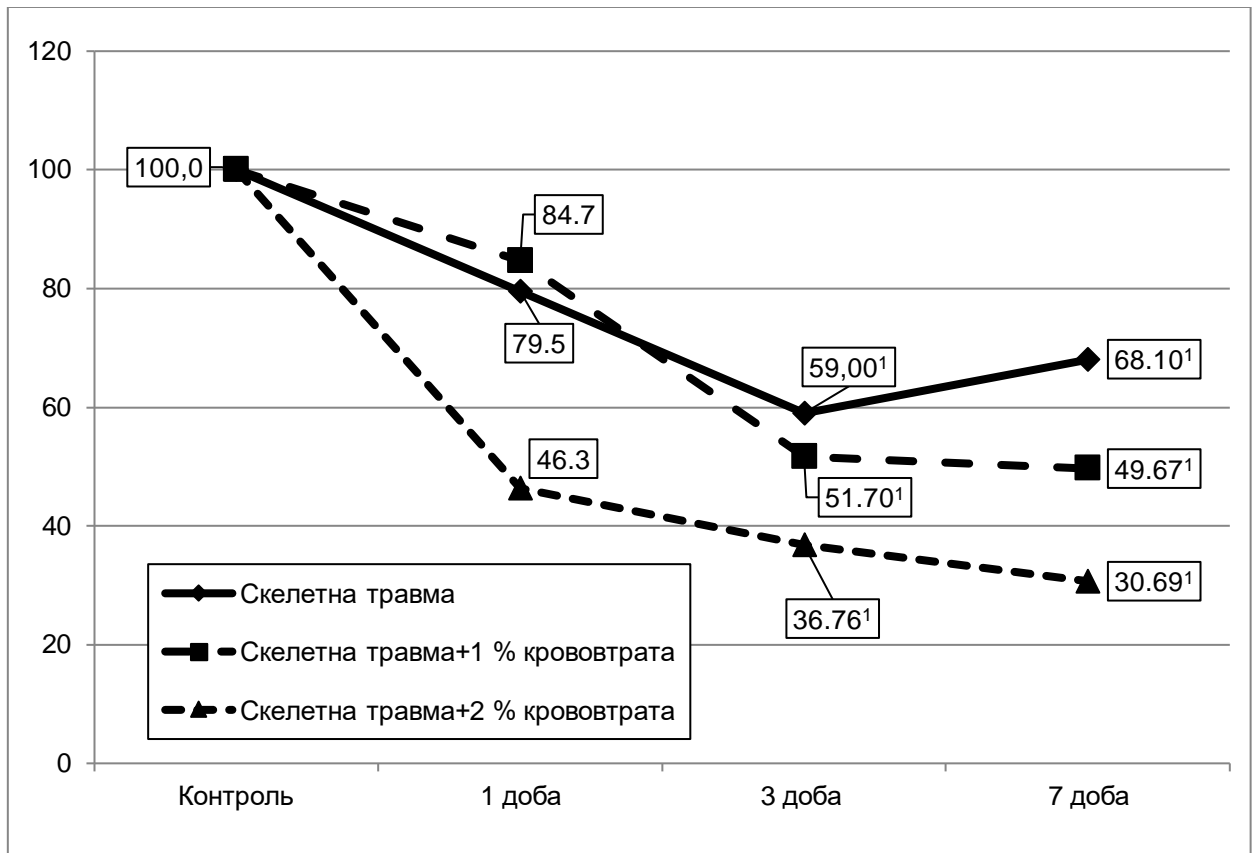


Рисунок 5.23 – Динаміка швидкості клубочкової фільтрації (у відсотках до рівня контрольної групи) за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою в об'ємі 1 і 2 % від маси тіла.

Ускладнення скелетної травми гострою крововтратою в об'ємі 2 % від маси тіла викликав найбільше порушення величини ШКФ. Через 1 добу показник ставав меншим порівняно з контролем на 54,8 %, через 3 доби – на 64,2 %, через 7 діб – на 70,1 % ($p<0,05$ у всі терміни спостереження). В динаміці показник досягав мінімуму через 3 доби (ставав на 20,7 % меншим порівняно з результатом 1 доби експерименту, $p<0,05$) й залишався на такому ж рівні до 7 доби ($p>0,05$). В цей термін показник виявився на 33,8 % меншим порівняно з результатом 1 доби експерименту ($p<0,05$).

Застосування з метою корекції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату в щурів зі скелетною травмою, ускладненою гострою крововтратою в обсязі 2 % від маси тіла (рис. 5.24), порівняно зі щурами без корекції сприяло статистично значущому зростанню ШКФ (на 47,9 %, $p < 0,05$). Проте показник залишався на 55,7 % меншим, ніж у контролі ($p < 0,05$).

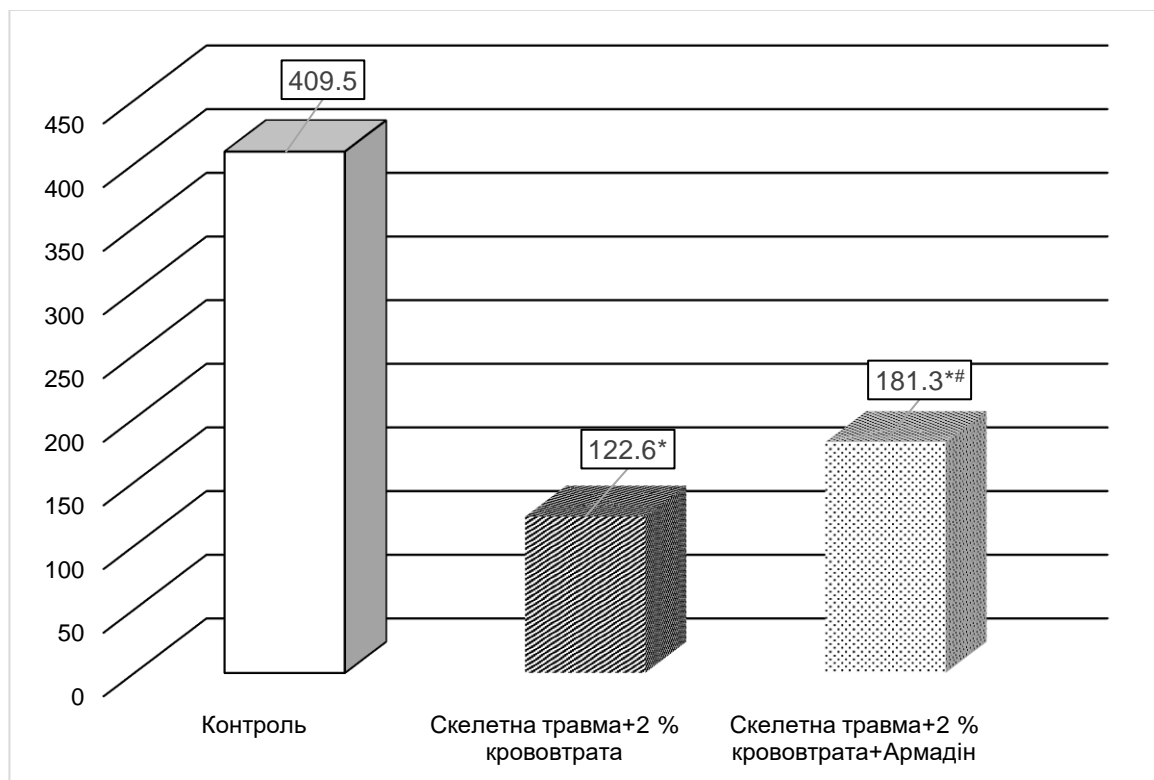


Рисунок 5.24 – Вплив 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату на швидкість клубочкової фільтрації ($\text{мкл} \cdot \text{хв}^{-1} \cdot 100 \text{ г}^{-1}$) за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою.

Наведені порушення функціонального стану нирок зумовили й порушення кліренсу креатиніну (табл. 5.13, рис. 5.25). Після моделювання лише скелетної травми показник порівняно з контролем у всі терміни експерименту статистично вірогідно зменшувався: через 1 добу – на 22,4 % ($p < 0,05$), через 3 доби – на 46,4 % ($p < 0,05$), через 7 діб – на 33,5 % ($p < 0,05$). В

динаміці показник досягав мінімальної величини через 3 доби експерименту, ставав на 25,7 % меншим, порівняно з результатом 1 доби ($p < 0,05$) і залишався на такому ж рівні до 7 доби ($p > 0,05$).

Таблиця 5.13 – Кліренс креатиніну ($\text{мл} \cdot 2 \text{ хв}^{-1} \cdot 100 \text{ г}^{-1}$) за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою в об'ємі 1 і 2 % від маси тіла (Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній квантилі)

Дослідна група	Термін після гострої крововтрати		
	1 доба	3 доби	7 діб
Контроль = 49,14 (46,14; 51,50) (n= 6)			
<i>Дослідна група 1</i> Скелетна травма	38,12* (35,84; 41,95) (n= 10)	28,31* (27,16; 31,40) (n= 10)	32,66* (27,03; 35,08) (n= 10)
<i>Дослідна група 2</i> Скелетна травма + гостра крововтрата 1 % від маси тіла	40,62* (34,16; 43,16) (n= 8)	24,77* (23,90; 26,81) (n= 8)	23,82* (21,65; 24,96) (n= 8)
<i>Дослідна група 3</i> Скелетна травма + гостра крововтрата 2 % від маси тіла	22,22* (20,89; 23,84) (n= 7)	17,63* (16,70; 18,49) (n= 6)	14,72* (13,98; 15,93) (n= 6)
p ₁₋₂	>0,05	<0,05	<0,05
p ₁₋₃	<0,05	<0,05	<0,05
p ₂₋₃	<0,05	<0,05	<0,05

Ускладнення скелетної травми гострою крововтратою в обсязі 1 % від маси тіла порівняно з контролем зумовлювало істотне зниження кліренсу креатиніну у всі терміни спостереження (відповідно на 17,3, 49,6 та 51,5 %, $p < 0,05$). В динаміці показник досягав мінімальної величини через 3 доби

експерименту, ставав на 39,0 % меншим, ніж через 1 добу експерименту ($p < 0,05$), й залишався на такому ж рівні до 7 доби ($p > 0,05$). Порівняно з результатом дослідної групи 1, показник через 3 і 7 діб експерименту виявився статистично вірогідно меншим (відповідно на 12,5 та 27,1 %, $p_1 - p_2 < 0,05$).

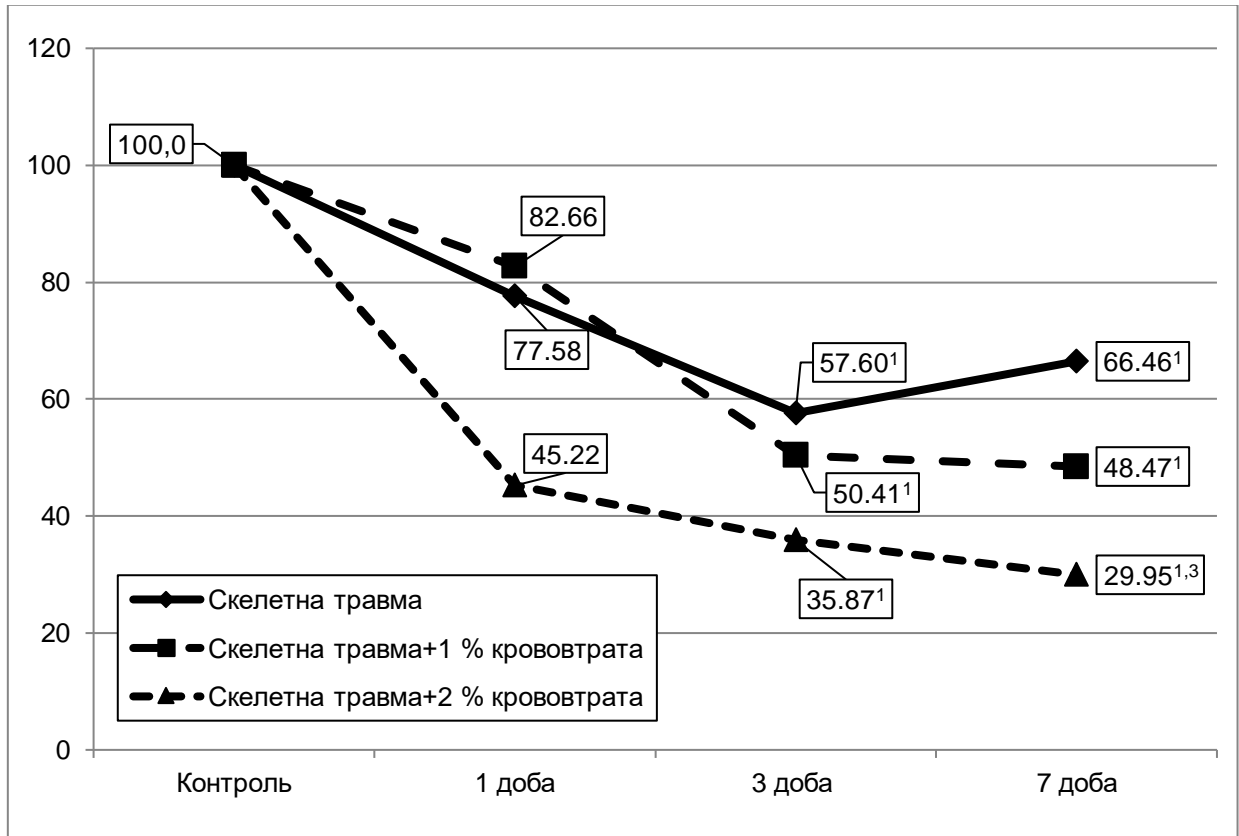


Рисунок 5.25 – Динаміка кліренсу креатиніну (у відсотках до рівня контрольної групи) за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою в об'ємі 1 і 2 % від маси тіла.

Ускладнення скелетної травми гострою крововтратою в обсязі 2 % від маси тіла порівняно з контролем зумовлювало ще більше зниження кліренсу креатиніну у всі терміни спостереження (відповідно на 54,8, 64,1 та 70,0 %, $p < 0,05$). В динаміці показник поступово знижувався з 1 до 7 діб експерименту. Через 3 доби ставав меншим порівняно з результатом 1 доби – на 20,6 % ($< 0,05$).

Через 7 діб кліренс креатиніну був на 33,8 % меншим порівняно з

результатом 1 доби експерименту ($p < 0,05$) та на 16,5 % меншим, порівняно з результатом 3 доби ($p < 0,05$). Порівняно з дослідною групою 1 показник у всі терміни експерименту виявився статистично вірогідно меншим (відповідно на 41,7, 37,7 та 54,9 %, $p_{1-3} < 0,05$). Порівняно з дослідною групою 2 кліренс креатиніну теж у всі терміни експерименту був статистично вірогідно меншим (відповідно на 45,3, 28,8 та 38,2 %, $p_{2-3} < 0,05$).

Застосування з метою корекції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату в щурів зі скелетною травмою, ускладненою гострою крововтратою в обсязі 2 % від маси тіла (рис. 5.26), порівняно зі щурами без корекції сприяло статистично значущому зростанню кліренсу креатиніну (на 47,8 %, $p < 0,05$). Проте показник залишався на 55,7 % меншим, ніж у контролі ($p < 0,05$).

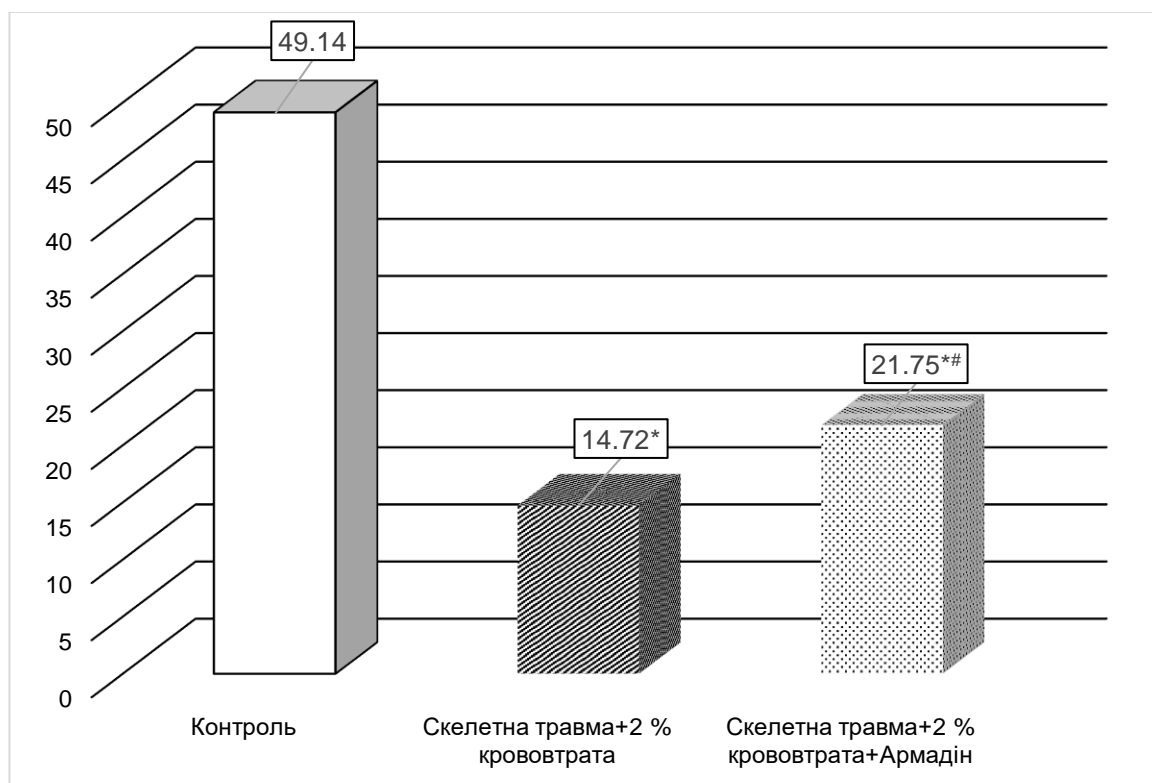


Рисунок 5.26 – Вплив 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату на кліренс креатиніну ($\text{мл} \cdot 2 \text{ хв}^{-1} \cdot 100 \text{ г}^{-1}$) за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою.

Таким чином, під впливом скелетної травми через 3 і 7 діб посттравматичного періоду відмічають істотне зниження діурезу, у всі терміни експерименту зростає вміст креатиніну в сироватці крові, через 3 і 7 діб – вміст креатиніну в сечі, що призводить до зниження ШКФ та кліренсу креатиніну у всі терміни експерименту.

Ускладнення скелетної травми гострою крововтратою в обсязі 1 % від маси тіла викликало ще більші порушення досліджуваних показників функціонального стану нирки. Порушення діурезу, вмісту креатиніну в сечі та сироватці крові, ШКФ та кліренсу креатиніну виявилися статистично вірогідно більшими порівняно з дослідною групою 1, в якій моделювали лише скелетну травму, особливо через 3 і 7 діб експерименту.

Ускладнення скелетної травми гострою крововтратою в обсязі 2 % від маси тіла зумовлювало найбільше зниження величини діурезу, ШКФ, кліренсу креатиніну та підвищення вмісту креатиніну в сироватці крові та сечі порівняно з дослідними групами, в яких моделювали лише скелетну травму та її ускладнювали гострою крововтратою в обсязі 1 % від маси тіла.

Застосування з метою корекції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату в щурів зі скелетною травмою, ускладненою гострою крововтратою в обсязі 2 % від маси тіла), порівняно зі щурами без корекції сприяє істотному зростанню діурезу, ШКФ, кліренсу креатиніну та зниженню вмісту креатиніну в сироватці крові та сечі. Однак показники не досягають рівня контролю й залишаються істотно відмінними.

На основі наведених у розділі 5 результатів можна зробити такі проміжні висновки:

1. Під впливом скелетної травми у кірковому шарі нирки у всі терміни посттравматичного періоду суттєво зростає інтенсивність процесів ліпідної пероксидації, про що свідчить статистично значуще порівняно з контролем зростання вмісту ТБК-активних продуктів ПОЛ. За цих умов практично не змінюється СОД-активність кіркового шару нирки, проте компенсаторно зростає каталазна активність, що призводить до істотного збільшення

порівняно з контролем величини АПІ кіркового шару нирки через 1 і 7 діб посттравматичного періоду.

2. Ускладнення скелетної травми гострою крововтратою в обсязі 1 % від маси тіла поглиблює виявлені порушення і сприяє ще більшому накопиченню ТБК-активних продуктів ПОЛ у кірковому шарі нирки, що стає статистично вірогідним порівняно з дослідною групою 1 через 7 діб посттравматичного періоду, зниженням СОД-активності – через 1 добу, каталазної активності та величини АПІ – у всі терміни спостереження. В динаміці порушення досягають максимуму через 3 доби експерименту і залишаються на такому ж рівні до 7 доби. Ускладнення скелетної травми гострою крововтратою в обсязі 2 % від маси тіла порівняно з аналогічною групою з гострою крововтратою в обсязі 1 % від маси тіла у всі терміни посттравматичного періоду зумовлювало статистично вірогідне збільшення в кірковому шарі нирки концентрації ТБК-активних продуктів ПОЛ та зниження СОД- та каталазної активності, а також величини АПІ.

3. У мозковому шарі нирки за умов нанесення лише скелетної травми аналогічно у всі терміни посттравматичного періоду зростає активність процесів ліпідної пероксидації, знижується СОД-активність, компенсаторно зростає каталазна активність, що приводить до практично сталої порівняно з контролем величини АПІ. Порушення досягають максимуму через 3 доби й до 7 доби змінюються і бік покращення, проте не досягають рівня контрольної групи. Додаткове моделювання гострої крововтрати в обсязі 1 % від маси тіла на тлі скелетної травми за досліджуваними показниками викликає статистично вірогідно більші порушення, порівняно з дослідною групою, в якій моделювали лише скелетну травму. Аналогічно ще більшими статистично вірогідними стають порушення досліджуваних показників у мозковому шарі нирки після моделювання скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою в обсязі 2 % від маси тіла.

4. Під впливом скелетної травми через 3 і 7 діб посттравматичного періоду відмічають істотне зниження діурезу, у всі терміни експерименту

зростає вміст креатиніну в сироватці крові, через 3 і 7 діб – вміст креатиніну в сечі, що призводить до зниження ШКФ та кліренсу креатиніну у всі терміни експерименту. Ускладнення скелетної травми гострою крововтратою в обсязі 1 % від маси тіла викликало ще більші порушення досліджуваних показників функціонального стану нирки. Порушення діурезу, вмісту креатиніну в сечі та сироватці крові, ШКФ та кліренсу креатиніну виявилися статистично вірогідно більшими порівняно з дослідною групою 1, в якій моделювали лише скелетну травму, особливо через 3 і 7 діб експерименту. Ускладнення скелетної травми гострою крововтратою в обсязі 2 % від маси тіла зумовлювало найбільше зниження величини діурезу, ШКФ, кліренсу креатиніну та підвищення вмісту креатиніну в сироватці крові та сечі порівняно з дослідними групами, в яких моделювали лише скелетну травму та її ускладнювали гострою крововтратою в обсязі 1 % від маси тіла.

5. Застосування з метою корекції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату в щурів зі скелетною травмою, ускладненою гострою крововтратою в обсязі 2 % від маси тіла), порівняно зі щурами без корекції сприяє істотному зростанню діурезу, ШКФ, кліренсу креатиніну та зниженню вмісту креатиніну в сироватці крові та сечі. Однак показники не досягають рівня контролю й залишаються істотно відмінними.

Наведені в розділі результати знайшли своє відображення у наступних публікаціях [196, 197, 201-203].

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

На сьогодні травматизм залишається основною причиною смертності серед осіб працездатного віку. Встановлено, що тяжка скелетна травма викликає сукупність системних порушень, які призводять до розвитку поліорганної дисфункції і недостатності, що стає основною причиною загибелі постраждалих після виведення їх з шоку [29]. Травма є однією з основних причин масивної кровотечі. Додаткова крововтрата, яка виникає на тлі скелетної травми, завдяки механізму взаємного обтяження, сприяє поглибленню системних порушень і належить до основних пускових чинників розвитку поліорганної недостатності. Остання у більшості випадків є визначальною причиною загибелі поранених і постраждалих [5].

В патогенезі порушень, викликаних гострою крововтратою, лежить гіперперфузія органів і тканин, гіпоксія і, як наслідок, – накопичення АФО, пероксидація білків і ліпідів клітинних мембран з втратою їх функцій та збільшенням клітинної проникності [7]. Внаслідок цього, в крові накопичуються компоненти внутрішньоклітинного вмісту та аномального метаболізму, які формують синдром цитолізу та ендогенної інтоксикації [10, 11]. Зростання концентрації ендотоксинів у крові збільшує навантаження на органи детоксикації та виділення і замикає чергове «хибне» патологічне коло, яке поглиблює синдром системної відповіді на запалення на поліорганної недостатності [12].

Як свідчать дослідження окремих авторів, одними з органів мішеней за умов поєднаної травми та гострої крововтрати є печінка і нирки [13, 14, 16-19 та ін.]. Проте недостатньо вивченими залишалися особливості процесів ліпідної пероксидації в печінці та нирках, формування синдромів цитолізу та ендогенної інтоксикації та їх впливу на функціональний стан печінки та нирок за умов скелетної травми в залежності від об'єму крововтрати. Немає даних стосовно ефективності за цих умов 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину

сукцинату. Препарат, як свідчать літературні дані [26, 204], володіє антиоксидантною, мембраностабілізуючою та антигіпоксичною дією і сприяє протекції мембранозв'язаних ферментів клітинних мембран.

Тому метою наших досліджень стало з'ясувати роль крововтрати різної тяжкості в патогенезі метаболічних та функціональних порушень печінки і нирок за умов поєднаної скелетної травми та оцінити ефективність 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату в корекції виявлених порушень.

Враховуючи, що одним з недостатньо вивчених механізмів гострої крововтрати є порушення процесів ПОЛ, на першому етапі наших ми вирішили дослідити динаміку показників процесів ліпідної пероксидації в печінці та кірковому і мозковому шарах нирки через 1, 3 і 7 діб після поєднаної скелетної травми та її ускладнення гострою крововтратою в обсязі 1 і 2 % від маси тіла. Як доказовий маркер ПОЛ ми вибрали концентрацію ТБК-активних продуктів ПОЛ, яка прямо залежить від вмісту малонового діальдегіду – одного із стабільних індикаторів каскаду реакцій у відповідь на взаємодію ліпідів клітинних мембран з АФО та іншими вільними радикалами [188].

Дослідження показали, що внаслідок моделювання лише скелетної травми відмічали посилення активності процесів ліпідної пероксидації в печінці, що виявляли статистично значущим зростанням порівняно з контролем вмісту ТБК-активних продуктів ПОЛ з максимумом через 3 доби експерименту та наступним зниженням через 7 діб, яке не досягало рівня контролю.

Отже, порушення досліджуваного показника були двофазними з періодом погіршення – до 3 доби та покращення – до 7 доби експерименту. Аналогічну закономірність порушення ПОЛ за умов скелетної травми відмічали й інші автори [85-87]. Покращення показника, починаючи з 3 доби експерименту, свідчить про активацію механізмів термінової адаптації, насамперед, очевидно, за рахунок активізації чинників антрадикального захисту.

Після ускладнення скелетної травми гострою крововтратою в обсязі 1 % від маси тіла вміст у печінці ТБК-активних продуктів ПОЛ зростав ще більше. Проте в динаміці показник досягав максимуму через 1 добу експерименту і залишався на такому ж рівні до 7 доби. Цілком вірогідно, що за цих умов має місце нашарування патогенних чинників як скелетної травми (гіперметаболізм, спазм периферичних капілярів, гіпоксія тканин), так і гострої крововтрати (гіпоперфузія тканин та органів). Незважаючи на те, що за такої крововтрати (1 % від маси тіла) в організмі активно спрацьовують компенсаторні механізми, пов'язані насамперед з наповненням кровоносного русла інтерстиціальною рідиною, що, однак, сприяє дилуції крові, і, як наслідок, – гіпоксії тканин та органів. Згідно з даними літератури, така крововтрата не викликає значущих клінічних відхилень [1]. Проте, як показали наші експерименти, за такої крововтрати у печінці виникають істотні метаболічні порушення, насамперед пов'язані з активізацією процесів ПОЛ. Можна припустити, що їх ініціація відбувається на піку крововтрати, в момент, коли ще не встигли спрацювати компенсаторні механізми внаслідок своєї інертності.

Локальна гіпоксія в момент гострої крововтрати (протягом першої доби експерименту) в печінці, очевидно, сприяє посиленому утворенню АФО, яке вмикає каскад автокаталітичних вільнорадикальних процесів, що призводить до активізації ПОЛ і накопичення в печінці їх ТБК-активних продуктів. Їх концентрація у печінці на тлі скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою в обсязі 1 % від маси тіла, через 1 і 7 діб експерименту статистично вірогідно перевищувала групу зі самою поєднаною скелетною травмою.

Даний факт вказує на домінуючу роль гострої крововтрати в патогенезі сукупності системних порушень, які виникають в організмі з поєднаною скелетною травмою вже у гострий період травматичної хвороби – через 1 добу експерименту. Враховуючи, що гострий період є критичним у формуванні сукупності причинно-наслідкових зв'язків, які визначають

подальший перебіг травматичної хвороби [25], можна припустити, що гостра крововтрата в об'ємі 1 % від маси тіла, здатна ініціювати значні системні порушення.

Однак через 3 доби відмінності між дослідними групами зі самою поєднаною скелетною травмою та аналогічною травмою, ускладненою гострою 1 % крововтратою за вмістом ТБК-активних продуктів ПОЛ були подібними.

На наш погляд, отриманий результат має важливе практичне значення. Може скластися враження, що в цей період тяжкість системного впливу модельованих травм на печінку є однаковою за рахунок вимикання компенсаторних механізмів. Однак, в подальшому за наявності гострої крововтрати в обсязі 1 % від маси тіла, інтенсивність ПОЛ у печінці не зменшується, як при поєднаній скелетній травмі, а залишається на попередньому рівні до 7 доби експерименту, що вказує на функціональну неспроможність компенсаторних механізмів досягнути необхідного саногенного ефекту. Це вказує на необхідність своєчасного розпізнавання гострої крововтрати та її об'єму при поєднаній скелетній травмі, що дає можливість прогнозувати її подальший перебіг та забезпечити адекватність заходів інтенсивної терапії.

Однак, найбільші порушення процесів ліпідної пероксидації виникали після моделювання скелетної травми та гострої крововтрати в обсязі 2 % від маси тіла. Вміст у печінці ТБК-активних продуктів ПОЛ зростав з 1 до 7 діб експерименту. Показники у всі терміни експерименту статистично вірогідно відрізнялися від дослідних груп, в яких моделювали лише скелетну травму та скелетну травму, ускладнену гострою крововтратою в обсязі 1 % від маси тіла.

Поступове наростання вмісту досліджуваних маркерів ПОЛ свідчить про прогресування процесів ліпідної пероксидації у часі, що з одного боку, очевидно, пов'язано зі значним утворенням АФО та вільних радикалів внаслідок поглиблення гіперперфузії органів, з іншого боку, можна

припустити й виснаження чинників антиоксидантного захисту печінки.

Отже, зі збільшенням тяжкості крововтрати на тлі поєднаної скелетної травми посилюються системні порушення в організмі, зокрема зростає активність процесів ліпідної пероксидації в печінці.

Що стосується нирок, то під впливом скелетної травми у кірковому шарі нирки у всі терміни посттравматичного періоду теж суттєво зростала інтенсивність процесів ліпідної пероксидації, про що свідчило статистично значуще порівняно з контролем зростання вмісту ТБК-активних продуктів ПОЛ. Як і в печінці, динаміка досліджуваного показника буда двофазовою з підвищенням – через 3 доби експерименту і зниження – через 7 діб, яке не досягало контролю.

Ускладнення скелетної травми гострою крововтратою в обсязі 1 % від маси тіла поглиблювало виявлені порушення і сприяло ще більшому накопиченню ТБК-активних продуктів ПОЛ у кірковому шарі нирки. Показник досягав максимуму через 3 доби і залишався на такому ж рівні до 7 доби. Слід відмітити, що через 3 доби його величина суттєво не відрізнялася від аналогічного дослідної групи зі самою поєднаною скелетною травмою, а через 1 і 7 діб експерименту була істотно більшою.

Ускладнення скелетної травми гострою крововтратою в обсязі 2 % від маси тіла викликало поступове зростання вмісту ТБК-активних продуктів ПОЛ у кірковому шарі нирки з 1 до 7 діб експерименту. Величина досліджуваного показника порівняно з аналогічною групою з гострою крововтратою в обсязі 1 % від маси тіла у всі терміни посттравматичного періоду була статистично вірогідно більшою.

У свою чергу, в мозковому шарі нирки за умов нанесення лише скелетної травми аналогічно у всі терміни посттравматичного періоду зростала активність процесів ліпідної пероксидації. Вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ досягав максимуму через 3 доби, до 7 доби змінювався в бік покращення, проте залишався більшим від рівня контрольної групи. Додаткове моделювання гострої крововтрати в обсязі 1 % від маси тіла на тлі

скелетної травми за досліджуваними показниками викликало статистично вірогідно більші порушення, порівняно з дослідною групою, в якій моделювали лише скелетну травму. Показник досягав максимуму через 3 доби й залишався на такому ж рівні – до 7 доби й в усі терміни посттравматичного періоду був статистично вірогідно більшим порівняно з групою, в якій моделювали лише поєднану скелетну травму.

Аналогічно ще більшими статистично значущими ставали порушення досліджуваних показників у мозковому шарі нирки після моделювання скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою в обсязі 2 % від маси тіла. За цих умов вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ у мозковому шарі нирки вже через 1 добу досягав максимального рівня і залишався на такому ж рівні до 7 доби.

Як відомо, ключовим чинником посилення ПОЛ у нирці є гіпоксія, яка в умовах гострої крововтрати зумовлена насамперед гіпоперфузією внаслідок зниження ОЦК та централізації кровообігу з одночасним посиленням катехоламінами енергетичних потреб організму [25]. Додатковим чинником поглиблення гіпоксії є порушення мікроциркуляції в нирці [47, 54, 66, 67].

Слід зауважити, що нирки характеризується особливою чутливістю до гіпоксії. У фізіологічних умовах нирки споживають найбільшу кількість кисню – близько 10 % від поглинання кисню цілим організмом [205]. Тому, маючи масу менше 1 % від маси тіла, нирку перфузує близько 20 % хвилиного об'єму крові. За цих умов споживання кисню ниркою становить близько 10 % від поглинання кисню цілим організмом [205]. Таке значне споживання нирками кисню використовується переважно для забезпечення енергією проксимального і дистального транспорту. У зв'язку з цим при гіпоперфузії нирок і розвитку гіпоксії у функціональних шарах органа виникають передумови посилення процесів ПОЛ, які в подальшому при недостатності антиоксидантної системи та неадекватному лікуванні здатні викликати ураження мембран елементів нефрона з розвитком гострого

ураження нирок [17, 18].

На основі проведених досліджень був сформульований перший висновок: ускладнення скелетної травми гострою крововтратою в обсязі 1 % від маси тіла сприяє посиленню активності процесів ліпідної пероксидації, що в печінці порівняно з дослідною групою зі самою скелетною травмою призводить до статистично вірогідного зростання вмісту реагентів до тіобарбітурової кислоти через 1 і 7 діб експерименту, в кірковому шарі нирки – через 7 діб, у мозковому шарі ширки у всі терміни експерименту. Найбільші порушення процесів ліпідної пероксидації виникають після моделювання скелетної травми та гострої крововтрати в обсязі 2 % від маси тіла. Вміст у печінці та кірковому шарі нирки статистично вірогідно перевищує групу з 1 % крововтратою у всі терміни експерименту, у мозковому шарі – через 1 добу.

Як зазначалося, посилення процесів ПОЛ попри активізацію механізмів, які сприяють вільнорадикальному окисненню, відбувається і за рахунок виснаження антиоксидантного захисту. Першим рубежем такого захисту є ензимна антиоксидантна система, основними компонентами якої є СОД і каталаза. Тому другим завданням нашої роботи стало: дослідити динаміку показників ензимної ланки антиоксидантного захисту в печінці та кірковому і мозковому шарах нирки за умов скелетної травми та гострої крововтрати різної тяжкості.

Аналіз порушень показників ензимної ланки антиоксидантного захисту показав, що в печінці внаслідок моделювання лише скелетної травми СОД і каталазна активність порівняно з контролем спочатку зростали з максимумом відповідно через 3 та 1 добу та наступною нормалізацією до 7 доби експерименту. Виявлені відхилення, очевидно, носили компенсаторний характер і з одного боку свідчили про накопичення в печінці АФО, зокрема супероксиданіонрадикалу, який стимулює утворення печінкою досліджуваних ензимів антиоксидантної системи з подальшою їх нормалізацією.

Однак, вже після ускладнення скелетної травми гострою крововтратою в обсязі 1 % від маси СОД- і каталазна активність печінки навпаки знижувалися з 1 до 7 діб експерименту і ставали статистично вірогідно меншими порівняно з контролем, починаючи з 3 доби експерименту. Порівняно з дослідною групою, в якій моделювали лише скелетну травму СОД- і каталазна активність були істотно меншими у всі терміни експерименту. Найбільші порушення ензимної ланки антиоксидантного захисту виникали після моделювання скелетної травми та гострої крововтрати в обсязі 2 % від маси тіла. СОД- і каталазна активність знижувалися з 1 до 7 діб експерименту. Показники у всі терміни експерименту були статистично вірогідно меншими порівняно з дослідними групами, в яких моделювали лише скелетну травму та скелетну травму, ускладнену гострою крововтратою в обсязі 1 % від маси тіла.

Отже, гостра крововтрата в обсязі 1 % від маси тіла вже з 1 доби експерименту викликала істотне зниження досліджуваних показників ензимної ланки антиоксидантного захисту порівняно з самою поєднаною скелетною травмою, що є свідченням накопичення супероксиданіонрадикалу та його метаболіту – гідрогену пероксиду, на нейтралізацію яких затрачається внутрішньоклітинний вміст СОД та каталази. Можна припустити, що обсяг генерації цих АФО в печінці вже при 1 % гострій крововтраті перевищує спроможність гепатоцитів до їх ресинтезу.

Ще більші порушення ензимної ланки печінки виникали про ускладненні поєднаної скелетної травми гострою крововтратою в обсязі 2 % від маси. У всі терміни експерименту показники були істотно меншими, порівняно з іншими дослідними групами, в яких моделювали поєднану скелетну травму, чи аналогічну травму, ускладнену гострою крововтратою в обсязі 2 % від маси тіла.

Аналогічні порушення під впливом скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою в обсязі 1 і 2 % від маси тіла, виникали й у кірковому і мозковому шарах нирки. За цих умов істотно знижувалася величина АПІ, що

свідчить про зміщення антиоксидантно-прооксидантного балансу в бік домінування прооксидантних механізмів [18, 20, 106, 167].

Отже, тяжкість гострої крововтрати є ключовим патогенним чинником, який спряє утворенню АФО та виснаженню ензимів першої лінії їх нейтралізації, що відповідає існуючим даним про патогенез гострої крововтрати й одночасно націлює на застосування вже в гострому періоді травматичної хвороби поруч з інфузійною терапією гострої крововтрати – замісної антиоксидантної терапії.

На основі отриманих результатів був сформульований другий висновок: додаткове моделювання гострої крововтрати в обсязі 1 % від маси тіла на тлі скелетної травми в печінці, кірковому і мозковому шарах нирки супроводжується порушенням показників ензимної ланки антиоксидантного захисту, що у всі терміни експерименту порівняно з дослідною групою зі самою скелетною травмою виявляють статистично вірогідним зменшенням супероксиддисмутазної та каталазної активності. Ускладнення скелетної травми гострою крововтратою в обсязі 2 % від маси тіла викликає ще більше зниження досліджуваних показників у печінці, кірковому і мозковому шарах нирки, які у всі терміни експерименту статистично вірогідно менші порівняно з дослідною групою з 1 % крововтратою.

Посилення ПОЛ на тлі виснаження антиоксидантної системи призводить до ураження клітинних мембран з порушенням їх функцій та збільшенням проникності. Численними дослідженнями показано, що одними з ключових ознак травматичної хвороби є збільшення у крові маркерів цитолізу та ендотоксозу [25]. Серед ендотоксинів увага дослідників останніми роками прикута до МСМ, до яких належать речовини з низькою і середньою молекулярною масою, що посилено утворюються внаслідок нормального і аномального метаболізму [192, 193].

Тому наступним завданням нашої роботи стало: вивчити вплив модельованої патології на динаміку показників процесів цитолізу та ендогенної інтоксикації.

Нанесення лише поєднаної скелетної травми порівняно з контрольною групою супроводжувалося посиленням процесів цитолізу, свідченням чого було збільшення АлАТ- та АсАТ-активності сироватки крові. Однак, статистично значущим результат ставав лише через 3 доби експерименту – в період розвитку максимальних порушень досліджуваних показників. До 7 доби показники стихали й досягали контрольного рівня.

Ускладнення скелетної травми гострою крововтратою супроводжувалося погіршенням досліджуваних показників. За умов гострої крововтрати в об'ємі 1 % від маси тіла активність у крові цитолітичних ферментів теж поступово наростала з 1 до 3 діб посттравматичного періоду, проте порівняно з ізольованою скелетною травмою, до 7 доби не знижувалася, а продовжувала залишатися на такому ж рівні. За цих умов, АлАТ-активність сироватки крові через 3-7 діб посттравматичного періоду, АсАТ-активність сироватки крові через 1 добу експерименту статистично вірогідно не відрізнялася від дослідної групи, в якій моделювали лише поєднану скелетну травму. Отже, інтенсивність порушень процесів цитолізу у зазначені терміни експерименту у щурів із поєднаною скелетною травмою не залежала від модельованої крововтрати.

Ускладнення скелетної травми гострою крововтратою в обсязі 2 % від маси тіла викликало найбільші порушення досліджуваних показників вже з 1 доби експерименту. Показники поступово зростали з 1 до 7 діб і в усі терміни посттравматичного періоду статистично були вірогідно більшими, ніж в інших дослідних групах.

Що стосується ендотоксикозу, то було встановлено, що нанесення лише поєднаної скелетної травми викликало посилення процесів ендогенної інтоксикації, що виявляли збільшенням порівняно з контролем концентрації в сироватці крові досліджуваних фракцій МСМ. Статистично значущі відмінності виникали за вмістом фракцій МСМ₂₅₄, МСМ₂₆₀ та МСМ₂₈₀ через 1 і 3 доби посттравматичного періоду. Показники ставали максимальними через 3 доби експерименту, до 7 доби знижувалися і досягали рівня

контрольної групи.

Більш виражене посилення ендогенної інтоксикації виникало після ускладнення скелетної травми гострою крововтратою в обсязі 1 % від маси тіла. Через 1, 3 і 7 діб концентрація в сироватці крові усіх досліджуваних фракцій МСМ ставала статистично вірогідно більшою, ніж у контролі. В динаміці вміст фракцій МСМ₂₆₀, МСМ₂₈₀ досягав максимуму через 3 доби й залишався на такому ж рівні до 7 доби, вміст фракції МСМ₂₃₈ поступово наростав з 1 до 7 діб. Динаміка вмісту фракції МСМ₂₅₄ була хвилеподібною з істотним зростанням через 3 доби та зниженням – через 7 діб. Порівняно з результатом дослідної групи, в якій моделювали лише скелетну травму, вміст у сироватці крові фракцій МСМ₂₃₈, МСМ₂₅₄ та МСМ₂₆₀ виявився статистично вірогідно більшим через 3 і 7 діб експерименту, фракції МСМ₂₈₀ – через 7 діб.

Ускладнення скелетної травми гострою крововтратою в обсязі 2 % від маси тіла викликало найбільше зростання вмісту в сироватці крові фракцій МСМ, який у всі терміни експерименту статистично вірогідно перевищував результат контрольної групи. В динаміці спостерігали тенденцію до зростання досліджуваних показників з 1 до 7 діб посттравматичного періоду. Порівняно з дослідною групою, в якій моделювали лише скелетну травму чи скелетну травму, ускладнену гострою крововтратою в обсязі 1 % від маси тіла, вміст фракцій МСМ₂₃₈, МСМ₂₅₄, МСМ₂₆₀ та МСМ₂₈₀ був статистично вірогідно більшим у всі терміни посттравматичного періоду.

Отримані результати свідчать про те, що нанесення лише скелетної травми порівняно з контрольною групою супроводжується посиленням процесів цитолізу та ендогенної інтоксикації, свідченням чого є збільшення АЛАТ- та АсАТ-активності сироватки крові та накопичення у крові досліджуваних фракцій МСМ. Однак, статистично значущим результат виявився лише через 3 доби експерименту – в період розвитку максимальних порушень досліджуваних показників. Слід відмітити, що до 7 доби показники стихають й досягають контрольного рівня. Як свідчать дані літератури, накопичення у крові маркерів цитолізу та ендогенної інтоксикації

є характерною ознакою скелетної травми [92, 94, 206]. Автори теж відмічали поглиблення процесів цитолізу та ендотоксикозу до 3 доби експерименту з наступним зменшенням порушень до 7 доби, яке наближалось до рівня контролю. Однак в динаміці періоду пізніх проявів травматичної хвороби, автори зауважили коливальні порушення процесів цитолізу та ендотоксикозу з періодом тимчасового благополуччя через 7-14 діб, повторним погіршенням через 21 добу, проте з меншою амплітудою й наступним покращенням до 28 діб. В їх основі лежить посилення процесів ліпідної пероксидації з деструкцією клітинних мембран, посиленням їх проникності та зниження функціональної активності мембранозв'язаних ферментів, накопиченням продуктів аномального метаболізму та розвиток поліорганної дисфункції. Окремими авторами констатовано, що в більш пізній період – через 35 діб також можливе повторне погіршення цих показників [207, 208]. Отже, має місце типова реакція на травму, яка відповідає концепції «травматичної хвороби» і свідчить про коливальні порушення маркерів травматичної хвороби з поступовим стиханням патологічного процесу [25].

Ускладнення скелетної травми гострою крововтратою супроводжується погіршенням досліджуваних показників. За умов гострої крововтрати в об'ємі 1 % від маси тіла активність у крові цитолітичних ферментів та вміст досліджуваних фракцій МСМ теж поступово наростає з 1 до 3 діб посттравматичного періоду, проте порівняно з ізольованою скелетною травмою, до 7 доби не знижується, а продовжує залишатися на такому ж рівні. Отриманий результат свідчить про взаємне обтяження скелетної травми та гострої крововтрати, в основному за рахунок погіршення перфузії внутрішніх органів та розвитку системної гіпоксії [7].

Порівняно з дослідною групою, в якій моделювали лише поєднану скелетну травму на тлі додаткового гострої крововтрати в обсязі 1 % від маси тіла порушення досліджуваних показників ставали статистично значущими в основному через 7 діб посттравматичного періоду. Наведені результати вказують на те, що крововтрата в межах 1 % від маси тіла на тлі скелетної

травми протягом 1-3 діб посттравматичного періоду компенсується саногенетичними механізмами організму. Проте в подальшому – через 7 діб порушення на тлі додаткової крововтрати стають істотно більшими, ніж після нанесення самої травми, що вказує на розвиток недостатності механізмів, які забезпечують гомеостаз і вимагає зовнішніх корегувальних впливів, які, очевидно, потрібно застосовувати відразу після отримання травми та гострої крововтрати у вказаному об'ємі.

Водночас, ускладнення скелетної травми гострою крововтратою в обсязі 2 % від маси тіла викликає найбільші порушення досліджуваних показників вже з 1 доби експерименту. Показники поступово зростають з 1 до 7 діб і в усі терміни посттравматичного періоду статистично вірогідно більші, ніж в інших дослідних групах. Оце, гостра крововтрата в цьому об'ємі викликає порушення, які виходять за межі гомеостатичного регулювання, супроводжується синдромом взаємного обтяження у всі досліджувані терміни і вимагає невідкладних корегувальних впливів.

На основі отриманих результатів був сформульований наступний висновок: ускладнення скелетної травми гострою крововтратою в об'ємі 1 % від маси тіла порівняно з дослідною групою зі самою скелетною травмою викликає посилення процесів цитолізу та ендогенної інтоксикації й через 7 діб посттравматичного періоду супроводжується статистично вірогідно більшим зростанням у сироватці крові амінотрансферазної активності та вмісту фракцій молекул середньої маси (238, 254, 260 та 280 нм). Моделювання скелетної травми та гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси тіла викликає поступове зростання в сироватці крові амінотрансферазної активності та вмісту досліджуваних фракцій молекул середньої маси з 1 до 7 діб посттравматичного періоду, величини яких у всі терміни посттравматичного періоду статистично вірогідно більші, порівняно зі щурами з 1 % крововтратою.

Отже, загальними закономірностями впливу гострої крововтрати на організм в гострий період (1 доба) та період ранніх проявів травматичної

хвороби (3-7 доби) на тлі поєднаної скелетної травми були: поступове посилення процесів ліпідної пероксидації в печінці, кірковому та мозковому шарах нирки, зниження в цих структурах СОД- і каталазної активності, посилення процесів цитолізу та ендотоксикозу. Якщо після моделювання лише скелетної травми порушення наростали до 3 доби, а далі стихали, то після додаткової гострої крововтрати в обсязі 1 % від маси тіла ставали більшими – показники досягали свого найбільшого рівня через 1 -3 доби й залишалися на такому ж рівні до 7 доби. При цьому протягом 1-3 діб відмінності окремих показників між дослідними групами зі скелетною травмою та її ускладненням гострою крововтратою в обсязі 1 % від маси тіла були не суттєвими, в той час як через 7 діб крововтрата зумовлювала статистично значуще погіршення.

Додаткова гостра крововтрата в обсязі 2 % від маси тіла викликала найбільші порушення. Більшість показників зростали з 1 до 7 діб і були статистично вірогідно відмінними від аналогічних інших дослідних груп.

Встановивши вищенаведені закономірності, ми поставили перед собою завдання дослідити як впливає гостра крововтрата різної тяжкості на жовчоутворювальну та жовчовидільну функції печінки в ранній період після нанесення скелетної травми.

Численними роботами показано, що показники жовчоутворювальної та жовчовидільної функцій печінки за умов травми та крововтрати з успіхом використовують як маркери системного впливу травматичної хвороби на внутрішні органи і свідчать про розвиток органної дисфункції [97, 102, 124, 188].

Дослідження показали, що моделювання лише скелетної травми порівняно з контролем викликало статистично вірогідне зниження вмісту в жовчі сумарних жовчних кислот та величини холато-холестеролового співвідношення через 3 доби експерименту з наступним зростанням до 7 доби, яке досягало рівня контролю.

Ускладнення скелетної травми гострою крововтратою в обсязі 1 % від

маси тіла порівняно з контролем супроводжувалося статистично вірогідним зниженням у жовчі вмісту сумарних жовчних кислот, холато-холестеролового коефіцієнта у всі терміни експерименту, кон'югованого білірубину та ступеня кон'югації білірубину – через 3 і 7 діб спостереження. В динаміці показники знижувалися через 1 добу й залишалися на такому ж рівні до 7 доби за виключенням ступеня кон'югації білірубину, який поступово зменшувався з 1 до 7 діб експерименту. У свою чергу вміст холестеролу через 3 доби експерименту статистично вірогідно зростав. Порівняно з дослідною групою, в якій моделювали лише поєднану скелетну травму, вміст кон'югованого білірубину був статистично вірогідно меншим через 3 доби експерименту, величина холато-холестеролового коефіцієнта – через 1 і 7 діб експерименту, ступінь кон'югації білірубину – через 3 і 7 діб експерименту.

Ускладнення скелетної травми гострою крововтратою в обсязі 2 % від маси тіла порівняно з контролем викликало статистично значуще зменшення вмісту в жовчі сумірних жовчних кислот через 2 і 3 доби експерименту, величини холато-холестеролового коефіцієнта, вмісту кон'югованого білірубину в жовчі та ступеня кон'югації білірубину у всі терміни спостереження. В динаміці показник знижувався до 1 доби експерименту і залишався на такому ж рівні до 7 доби за виключенням вмісту в жовчі сумарних жовчних кислот, який поступово знижувався з 1 до 7 діб. Порівняно з дослідною групою 1 вміст у жовчі сумарних жовчних кислот, кон'югованого білірубину та ступінь кон'югації білірубину ставали статистично вірогідно меншими у всі терміни спостереження, вміст у жовчі холестеролу – через 3 доби експерименту, холато-холестероловий коефіцієнт – через 1 і 3 діб. Порівняно з дослідною групою 2 вміст у жовчі сумарних жовчних кислот виявився статистично вірогідно меншим у всі терміни експерименту, вміст холестеролу – через 3 і 7 діб експерименту, кон'югованого білірубину – через 3 доби експерименту, величина ступеня кон'югації білірубину – через 1 добу експерименту.

Отже, порушення жовчоутворювальної функції печінки збільшувалися

зі збільшенням тяжкості крововтрати.

З літератури відомо, що синтез жовчних кислот, який відбувається з холестеролу, пов'язаний з функціонуванням мембранозв'язаних ферментних систем ендоплазматичного ретикулу (мікросомальній монооксигеназній системі) гепатоцитів [209]. Крім цього, синтез жовчних кислот залежить і від їх ентогепатичної циркуляції. Частина жовчних кислот після всмоктування в тонкій кишці в подальшому захоплюється гепатоцитами і повторно потрапляє в жовч, що забезпечує процес солюбілізації холестеролу та травлення в кишках. Тому, концентрація сумарних жовчних кислот у жовчі в першу чергу вказує на синтетичну спроможність ферментів мікросом гепатоцитів та стабільність їх клітинних мембран. Крім цього, їх вміст у жовчі свідчить про екскреторну функцію печінки, всмоктувальну функцію тонкої кишки та детоксикаційну функцію печінки.

У свою чергу холестерол, який потрапляє в жовч, утворюється внаслідок катаболічних процесів в організмі [209]. Він знешкоджується в мікросомах гепатоцитів, перетворюючись до жовчних кислот. Том у його концентрація залежить від функціональної спроможності мікросом гептоцитів.

Важливе значення має величина холато-холестеролового коефіцієнта, яка свідчить про колоїдну стабільність жовчі. За умов зменшення концентрації холатів у жовчі різке зростають її літогенні властивості [188].

Отже, моделювання гострої крововтрати порівняно з контролем супроводжувалося більшим порушенням жовчоутворення, що очевидно, пов'язане із впливом на гепатоцити сукупності патогенних чинників гострої крововтрати, зокрема гіпоксемії, яка поглиблюється після гострої крововтрати в обсязі 2 % від маси тіла й додатково зумовлена централізацією кровообігу, що ще більше обмежує кровонаповнення внутрішніх органів й, особливо, на печінку, зважаючи особливості її кровопостачання одночасно артеріальною та венозною кров'ю [7].

Крім цього, наведені механізми гострої крововтрати призвели також до статистично вірогідного зниження порівняно з контролем вмісту в жовчі кон'югованого білірубину та ступеня кон'югації білірубину – через 3 і 7 діб спостереження. В динаміці вміст кон'югованого білірубину знижувався через 1 добу й залишався на такому ж рівні до 7 доби за виключенням ступеня кон'югації білірубину, який поступово зменшувався з 1 до 7 діб експерименту. Порівняно з дослідною зі самою поєднаною скелетною травмою, вміст у жовчі кон'югованого білірубину був статистично вірогідно меншим через 3 доби експерименту, ступінь кон'югації білірубину – через 3 і 7 діб експерименту.

Ускладнення скелетної травми гострою крововтратою в обсязі 2 % від маси тіла порівняно з контролем викликало статистично значуще зменшення вмісту в жовчі вмісту кон'югованого білірубину та ступеня кон'югації білірубину у всі терміни спостереження. В динаміці показники знижувалися до 1 доби експерименту і залишалися на такому ж рівні до 7 доби. Порівняно з дослідною групою зі самою поєднаною скелетною травмою, вміст у жовчі кон'югованого білірубину та ступінь кон'югації білірубину ставали статистично вірогідно меншими у всі терміни спостереження. Порівняно з дослідною групою з поєднаною скелетною травмою та 1 % гострою крововтратою, вміст у жовчі кон'югованого білірубину був статистично вірогідно меншим через 3 доби експерименту, величина ступеня кон'югації білірубину – через 1 добу експерименту.

Отримані результати стали додатковим підтвердженням посилення ураження ферментних систем мікросом гепатоцитів зі зростанням тяжкості гострої крововтрати. Адже, відомо, що кон'югація білірубину з глюкуроною кислотою теж переважно здійснюється мікросомальною монооксигеназною системою гепатоцитів та комплексом Гольджі. Тому зниження ступеня кон'югації білірубину під впливом поєднаної скелетної травми та гострої крововтрати зумовлене ураженням мембран цих органел гепатоцитів. Отриманий результат додатково свідчить про те, що під

впливом модельованої патології зменшується спроможність гепатоцитів синтезувати парні гідрофільні нетоксичні сполуки. Поруч з монооксигеназними реакціями, даний механізм належить до одного з ключових механізмів детоксикаційної функції печінки [208].

Попри порушення жовчоутворювальної функції печінки у дослідних групах ми констатували й зниження жовчовидільної функції. Нанесення лише поєднаної скелетної травми порівняно з контролем у всі терміни експерименту зумовлювало істоте зниження швидкості жовчовиділення та швидкості екскреції кон'югованого білірубіну, через 3 і 7 діб – швидкості екскреції сумарних жовчних кислот та загального білірубіну, через 7 діб – швидкості екскреції холестеролу.

Ускладнення скелетної травми гострою крововтратою, незалежно від обсягу, супроводжувалося статистично значущим зниженням швидкості жовчовиділення та екскреції досліджуваних компонентів жовчі у всі терміни посттравматичного періоду. В динаміці за умов скелетної травми показники досягали мінімальної величини до 3 доби експерименту, а далі зростали, не дістаючи рівня контролю. За умов ускладнення скелетної травми гострою крововтратою, показники в більшості своїй знижувалися до 3 доби експерименту і залишалися на такому ж рівні до 7 доби. Порівняння дослідних груп показало, що зі збільшенням обсягу крововтрати величина досліджуваних показників ставала статистично вірогідно меншою, порівняно з нанесенням лише скелетної травми та скелетної травми, ускладненої додатковою крововтратою в обсязі 1 % від маси тіла.

Отже, патогенні чинники поєднаної скелетної травми та гострої кровтрати різної тяжкості зумовлюють суттєвий вплив на жовчовидільну функцію печінки. Найбільші порушення виникають після поєднаної скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою в обсязі 2 % від маси тіла. Як свідчать дослідження окремих авторів, в патогенезі виявлених порушень лежить порушення механізмів трансмембранного транспорту компонентів жовчі до жовчного капіляра, а також відтоку жовчі через жовчні

протоки. Порушення трансмембранного транспорту компонентів жовчі пов'язано з ураженням клітинних мембран та відповідних мембранозв'язаних ферментних систем гепатоцита. Порушення відтоку жовчі зумовлене розвитком набряку органа та дискінезії жовчовивідних шляхів [13, 14]. Патогенна роль крововтрати у зниженні жовчовидільної функції печінки за умов скелетної травми різної локалізації показана й у роботах інших авторів [102-104 та ін.].

На основі отриманих результатів був сформульований четвертий висновок: Нанесення скелетної травми та гострої крововтрати в обсязі 1 % від маси тіла порівняно з дослідною групою зі самою скелетною травмою зумовлює суттєво більші порушення показників жовчоутворювальної та жовчовидільної функцій печінки. Відмічають статистично вірогідно менший вміст у жовчі сумарних жовчних кислот та кон'югованого білірубну, величини холато-холестеролового коефіцієнта та ступеня кон'югації білірубину – через 7 діб експерименту (відповідно на 21,3, 21,5, 29,6 та 17,4 %. $p < 0,05$). Ускладнення скелетної травми гострою крововтратою в обсязі 2 % від маси порівняно з дослідною групою з 1 % крововтратою супроводжується статистично вірогідно меншим вмістом у жовчі сумарних жовчних кислот у всі терміни експерименту, вмісту холестеролу – через 3 і 7 діб експерименту, кон'югованого білірубну – через 3 доби експерименту, ступеня кон'югації білірубину – через 1 добу експерименту ($p < 0,05$). Швидкість жовчовиділення та екскреції досліджуваних компонентів жовчі зі збільшенням обсягу крововтрати стають статистично вірогідно меншими у всі терміни експерименту, як порівняно з дослідною групою зі самою скелетною травмою ($p < 0,05$) так і з дослідною групою з 1 % крововтратою ($p < 0,05$).

Як зазначалося, висока чутливість до патогенних чинників травматичної хвороби, зокрема гострої крововтрати притаманна ниркам. Тому наступним завданням нашої роботи стало: дослідити діурез та

фільтраційну функцію нирок в динаміці скелетної травми та гострої крововтрати різної тяжкості.

Дослідження показали, що під впливом скелетної травми через 3 і 7 діб посттравматичного періоду відмічали істотне зниження діурезу, у всі терміни експерименту зростав вміст креатиніну в сироватці крові, через 3 і 7 діб – вміст креатиніну в сечі, що призводить до зниження ШКФ та кліренсу креатиніну у всі терміни експерименту.

Ускладнення скелетної травми гострою крововтратою в обсязі 1 % від маси тіла викликало ще більші порушення досліджуваних показників функціонального стану нирки. Порушення діурезу, вмісту креатиніну в сечі та сироватці крові, ШКФ та кліренсу креатиніну виявилися статистично вірогідно більшими порівняно з дослідною групою 1, в якій моделювали лише скелетну травму, особливо через 3 і 7 діб експерименту. У

Ускладнення скелетної травми гострою крововтратою в обсязі 2 % від маси тіла зумовлювало найбільше зниження величини діурезу, ШКФ, кліренсу креатиніну та підвищення вмісту креатиніну в сироватці крові та сечі порівняно з дослідними групами, в яких моделювали лише скелетну травму та її ускладнювали гострою крововтратою в обсязі 1 % від маси тіла.

Отримані результати свідчать про те, що модельована скелетна травма викликає системний вплив на організм, одним з проявів якого є зниження діурезу та фільтраційної функції нирок. Як свідчать дані літератури виявлені порушення можуть виникнути внаслідок зниження перфузії нирки, розвитку гіпоксії і, як наслідок – та утворення активних форм кисню з деструкцією клітинних мембран та зниженням функціональної спроможності нирки, в тому числі й інших органів, віддалених від місця безпосередньої травми [187]. Встановлена закономірність динаміки порушень в перших 7 діб експерименту є характерною особливістю перебігу травматичної хвороби у щурів під впливом ураження кісток скелета [17, 18].

Ще більші порушення виникали після додаткового моделювання гострої крововтрати, які наростали зі збільшенням її об'єму. Отже, має місце нашарування патогенних механізмів обох травм, зокрема зниження фільтраційного тиску в нирках. У роботах [17, 18, 19] показано, що розвиток дисфункції нирок на тлі скелетної травми та гострої крововтрати пропорційне тяжкості скелетної травми і зростає зі збільшенням кількості пошкоджених кісткових сегментів. Разом з тим, ми вперше показали, що на тлі скелетної травми аналогічні порушення наростають зі збільшенням тяжкості супутньої крововтрати. Причому в динаміці виявлені порушення збільшуються з 1 до 7 діб експерименту, в той час як на тлі ізольованої скелетної травми мають характерний період покращення через 7 діб, який, як свідчать дані окремих авторів, носить тимчасовий характер і означений як «період тимчасового благополуччя» [210].

Звертає на себе увагу той факт, що за величиною ШКФ через 1 добу посттравматичного періоду порушення порівняно з контролем були практично однаковими у групах щурів, яким моделювали лише скелетну травму, та додатково викликали гостру крововтрату в об'ємі 1 % від маси тіла щура. Отриманий результат має вагоме практичне значення, адже може свідчити про те, що ускладнення гострою крововтратою в об'ємі 1 % від маси тіла на тлі скелетної травми суттєво не впливає на перебіг травматичної хвороби і не вимагає додаткових заходів інтенсивної терапії. Однак, як показали отримані нами результати – це твердження є хибним, оскільки в подальшому порушення на тлі гострої крововтрати ставали істотно більшими. Слід зауважити, що аналогічна закономірність спостерігалася й за іншими досліджуваними показниками.

На основі отриманих результатів був сформульований **п'ятий висновок:** моделювання на тлі скелетної травми гострої крововтрати в об'ємі 1 % від маси тіла супроводжується поступовим зниженням діурезу та швидкості клубочкової фільтрації з 1 до 7 діб експерименту. В усі терміни експерименту показники статистично вірогідно менші та порівняно

дослідною групою зі самою скелетною травмою ($p < 0,05$). Ускладнення скелетної травми гострою крововтратою в обсязі 2 % від маси тіла викликає більше порушення досліджуваних показників, які в усі терміни експерименту стають статистично вірогідно меншими порівняно з дослідною групою з 1 % крововтратою з максимумом порушень через 7 діб експерименту.

Як зазначалося, з метою корекції виявлених порушень у групі щурів з поєднаною скелетною травмою, ускладненою гострою крововтратою в обсязі 2 % від маси тіла щоденно внутрішньоочеревинно вводили 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат (Армадін, виробництво ТОВ Науково-виробнича фірма «Мікрохім», Україна) у дозі 20 мг/кг в 0,5 мл води для ін'єкцій починаючи протягом 6 діб посттравматичного періоду. Отриманий результат в динаміці експерименту порівнювали із аналогічною дослідною групою, якій замість препарату вводили фізіологічний розчин в еквівалентній дозі.

Дослідження показали, що порівняно зі щурами без корекції застосування 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату через 7 діб супроводжувалося статистично вірогідним зменшенням у печінці концентрації ТБК-активних продуктів ПОЛ, підвищенням СОД- і каталазної активності, а також зміщенням величини АПІ в бік домінування прооксидантних механізмів.

За цих умов відмічали статистично вірогідне зменшення в сироватці крові АЛАТ- і АсАТ-активності, зниження вмісту в сироватці крові фракцій МСМ₂₃₈, МСМ₂₆₀ та МСМ₂₈₀. Препарат практично не впливав на вміст у сироватці крові фракції МСМ₂₅₄.

Під впливом препарату в жовчі зростав вміст сумарних жовчних кислот, холестеролу, холато-холестеролового коефіцієнта, загального і кон'югованого білірубину та ступеня кон'югації білірубину, проте результат виявився статистично не вірогідним. Разом з тим, препарат сприяв зростанню швидкості жовчовиділення та екскреції досліджуваних компонентів жовчі. За цих умов істотно зростав діурез, ШКФ, кліренс креатиніну та знижувався вміст креатиніну в сироватці крові та сечі.

Загальною закономірністю впливу 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату був той факт, що більшість показників на тлі застосування препарату зміщувалися в бік покращення, проте не досягали рівня контрольної групи.

Отже, 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат викликає зменшення метаболічних та функціональних порушень печінки і нирок, зумовлених поєднаною скелетною травмою та гострою крововтратою в обсязі 2 % від маси тіла. Відомо, 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат – це комплекс емоксипіну з бурштиною кислотою, який володіє як антиоксидантною дією, так і створює передумови для синтезу АТФ [211]. Таке поєднання супроводжується мембарнопротекторним ефектом, з чим пов'язано зменшення проявів цитолізу та зменшення утворення фракцій МСМ₂₆₀ та МСМ₂₈₀, які є наслідком аномального метаболізму. Покращення на цьому тлі жовчоутворювальної та жовчовидільної функцій печінки, зниження вмісту креатиніну у крові, збільшення діурезу та ШКФ вказує на зниження ураження клітинних мембран гепатоцитів та нефрона, що лежить в основі порушення функції печінки та нирок [124, 125, 211].

Отриманий результат, очевидно, є наслідком антиоксидантних, мембранопротекторних та антигіпоксантичних властивостей препарату, який показаний у роботах інших авторів за моделювання краніоскелетної травми та гострої крововтрати [204, 212, 213].

На основі отриманих результатів був сформульований **останній висновок**: застосування з корегувальною метою протягом 6 діб 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату в дозі 100 мг·кг⁻¹ у щурів зі скелетною травмою та гострою крововтратою в об'ємі 2 % від маси тіла порівняно зі щурами без корекції знижує активність процесів ліпідної пероксидації та забезпечує вищий рівень показників ензимної ланки антиоксидантного захисту в печінці, кірковому та мозковому шарах нирки. За цих умов відмічають зменшення проявів цитолізу та ендотоксикозу, протекцію порушень жовчоутворювальної та жовчовидільної функцій печінки, діурезу

та фільтраційної здатності нирок. Незважаючи на те, що усі досліджувані показники не досягають рівня контролю, 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат можна віднести до перспективних засобів комплексної терапії системних порушень поєднаної скелетної травми та гострої крововтрати.

Отже, в умовах модельованої патології препарат проявляє вражену антиоксидантну дію і має місце його системний вплив на організм, наслідком якого зростає перфузія нирок. Враховуючи той факт, що саме ПОЛ є одним з ключових пускових механізмів системної відповіді організму на запалення [12], можна припустити, що на початкових стадіях розвитку патологічних та адаптаційно-компенсаторних реакцій організму у відповідь на травму препарат здатний послабити внесок прооксидантних механізмів у патогенез травматичної хвороби, а відтак обмежити каскад подальших патологічних реакцій, що можуть призвести до розвитку поліорганної дисфункції та недостатності.

Незважаючи на те, що під впливом препарату досліджувані показники не досягали рівня контрольної групи, він може становити значний інтерес для комплексної інтенсивної терапії наслідків тяжкої травми вже в гострий період травматичної хвороби.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення актуального наукового завдання, яке полягає у з'ясуванні ролі гострої крововтрати в обсязі 1 і 2 % від маси тіла у проявах метаболічних та функціональних порушень печінки та нирок за умов поєднаної скелетної травми в гострій період та період ранніх проявів травматичної хвороби та доведенні ефективності 3-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату в корекції виявлених порушень.

1. Ускладнення скелетної травми гострою крововтратою в обсязі 1 % від маси тіла сприяє посиленню активності процесів ліпідної пероксидації, що в печінці порівняно з дослідною групою зі самою скелетною травмою призводить до статистично вірогідного зростання вмісту реагентів до тіобарбітурової кислоти через 1 і 7 діб експерименту, в кірковому шарі нирки – через 7 діб, у мозковому шарі ширки у всі терміни експерименту (через 7 діб – відповідно на 40,3, 90,3 та 97,2 %, $p < 0,05$). Найбільші порушення процесів ліпідної пероксидації виникають після моделювання скелетної травми та гострої крововтрати в обсязі 2 % від маси тіла. Вміст у печінці та кірковому шарі нирки статистично вірогідно перевищує групу з 1 % крововтратою у всі терміни експерименту (через 7 діб відповідно на 49,4 та 32,9 %, $p < 0,05$), у мозковому шарі – через 1 добу (на 28,6 %, $p < 0,05$).

2. Додаткове моделювання гострої крововтрати в обсязі 1 % від маси тіла на тлі скелетної травми в печінці, кірковому і мозковому шарах нирки супроводжується порушенням показників ензимної ланки антиоксидантного захисту, що у всі терміни експерименту порівняно з дослідною групою зі самою скелетною травмою виявляють статистично вірогідним зменшенням супероксиддисмутазної та каталазної активності ($p < 0,05$). Ускладнення скелетної травми гострою крововтратою в обсязі 2 % від маси тіла викликає ще більше зниження досліджуваних показників у печінці, кірковому і

мозковому шару нирки, які у всі терміни експерименту статистично вірогідно менші порівняно з дослідною групою з 1 % крововтратою ($p < 0,05$).

3. Ускладнення скелетної травми гострою крововтратою в об'ємі 1 % від маси тіла порівняно з дослідною групою зі самою скелетною травмою викликає посилення процесів цитолізу та ендогенної інтоксикації й через 7 діб посттравматичного періоду супроводжується статистично вірогідно більшим зростанням у сироватці крові амінотрансферазної активності (відповідно на 61,7 і 71,3 %, $p < 0,05$) та вмісту фракцій молекул середньої маси (238, 254, 260 та 280 нм) – відповідно на 44,0, 70,0, 45,0 та 25,0 % ($p < 0,05$). Моделювання скелетної травми та гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси тіла викликає поступове зростання в сироватці крові амінотрансферазної активності та вмісту досліджуваних фракцій молекул середньої маси з 1 до 7 діб посттравматичного періоду, величини яких у всі терміни посттравматичного періоду статистично вірогідно більші, порівняно зі щурами з 1 % крововтратою ($p < 0,05$).

4. Нанесення скелетної травми та гострої крововтрати в обсязі 1 % від маси тіла порівняно з дослідною групою зі самою скелетною травмою зумовлює суттєво більші порушення показників жовчоутворювальної та жовчовидільної функцій печінки. Відмічають статистично вірогідно менший вміст у жовчі сумарних жовчних кислот та кон'югованого білірубну, величини холато-холестеролового коефіцієнта та ступеня кон'югації білірубину – через 7 діб експерименту (відповідно на 21,3, 21,5, 29,6 та 17,4 %, $p < 0,05$). Ускладнення скелетної травми гострою крововтратою в обсязі 2 % від маси порівняно з дослідною групою з 1 % крововтратою супроводжується статистично вірогідно меншим вмістом у жовчі сумарних жовчних кислот у всі терміни експерименту, вмісту холестеролу – через 3 і 7 діб експерименту, кон'югованого білірубну – через 3 доби експерименту, ступеня кон'югації білірубину – через 1 добу експерименту ($p < 0,05$). Швидкість жовчовиділення та екскреції досліджуваних компонентів жовчі зі

збільшенням обсягу крововтрати стають статистично вірогідно меншими у всі терміни експерименту, як порівняно з дослідною групою зі самою скелетною травмою ($p < 0,05$) так і з дослідною групою з 1 % крововтратою ($p < 0,05$).

5. Моделювання на тлі скелетної травми гострої крововтрати в об'ємі 1 % від маси тіла супроводжується поступовим зниженням діурезу та швидкості клубочкової фільтрації з 1 до 7 діб експерименту. В усі терміни експерименту показники статистично вірогідно менші порівняно дослідною групою зі самою скелетною травмою ($p < 0,05$). Ускладнення скелетної травми гострою крововтратою в обсязі 2 % від маси тіла викликає більше порушення досліджуваних показників, які в усі терміни експерименту стають статистично вірогідно меншими порівняно з дослідною групою з 1 % крововтратою з максимумом порушень через 7 діб – відповідно на 29,1 та 27,2 %, $p < 0,05$).

6. Застосування з корегувальною метою протягом 6 діб 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату в дозі $100 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ у щурів зі скелетною травмою та гострою крововтратою в об'ємі 2 % від маси тіла порівняно зі щурами без корекції супроводжується зниженням активності процесів ліпідної пероксидації та забезпечує вищий рівень показників ензимної ланки антиоксидантного захисту в печінці, кірковому та мозковому шарах нирки. За цих умов зменшуються прояви процесів цитолізу та ендотоксикозу, посилюються жовчоутворювальна та жовчовидільна функції печінки, діурез та фільтраційна здатність нирок (швидкість жовчовиділення більша порівняно з дослідною групою без корекції на 21,8 %, діурез – на 44,4 %, швидкість клубочкової фільтрації – на 47,9 %, $p < 0,05$). Незважаючи на те, що усі досліджувані показники не досягають рівня контролю ($p > 0,05$), 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат можна віднести до перспективних засобів комплексної терапії системних порушень поєднаної скелетної травми та гострої крововтрати.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Risks and benefits of hypotensive resuscitation in patients with traumatic hemorrhagic shock: a meta-analysis / N. Owattanapanich, K. Chittawatanarat, T. Benyakorn, J. Sirikun. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*. 2018. Vol. 26, № 1. P. 107.
2. The trauma center is too late: Major limb trauma without a pre-hospital tourniquet has increased death from hemorrhagic shock / M. H. Scerbo, J. B. Holcomb, E. Taub et al. *The Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2017. Vol. 83, № 6. P. 1165–1172.
3. Гайда І. М., Бадюк М. І., Сушко Ю. І. Особливості структури та перебігу сучасної бойової травми у військовослужбовців Збройних Сил України. *Pathologia*. 2018. Vol. 15, № 1. С. 73–76.
4. Hemodynamic consequences of extremity injuries following a terrorist bombing attack retrospective cohort study / I. Ashkenazi, R. Sevi, F. Turégano-Fuentes et al. *European Journal of Trauma and Emergency Surgery*. 2018. Vol. 45, № 5. P. 865–870.
5. Erdman M. O., Chardavoyne P., Olympia R. P. School Nurses on the Front Lines of Medicine: The Approach to a Student With Severe Traumatic Bleeding. *NASN School Nurse*. 2019. Vol. 34, № 5. P. 280–286.
6. Epidemiology of massive transfusion: a binational study from Sweden and Denmark / M. Halmin, F. Chiesa, S. K. Vasan et al. *Critical Care Medicine*. 2016. Vol. 44. P. 468–477.
7. Cannon J. W. Hemorrhagic Shock. *The New England Journal of Medicine*. 2018. Vol. 378, № 4. P. 370–379.
8. Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury / Q. Zhang, M. Raouf, Y. Chen et al. *Nature*. 2010. Vol. 464. P. 104–107.
9. Antioxidant-prooxidant balance in abdominal injury, hypovolemic shock and reperfusion syndrome of the limbs in experiment / V. O. Krylyuk,

V. K. Grodetskyi, I. V. Kuzminskyi et al. *The Unity of Science*. 2019. № 1. P. 149–152.

10. Strelbytska I., Hudyma A. Dynamics of endogenous intoxication indicators in condition of acute blood loss complicated by ischemiareperfusion of the limb, and their correction by carbacetam. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020. Vol. 10, № 12. P. 394–405.

11. Горбань І. І., Гудима А. А., Максимів Р. В. Динаміка показників цитолізу за умов гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки, та їх корекція карбацетамом. *Медична та клінічна хімія*. 2020. № 2. С. 23–30.

12. Гудима А. А., Кацак Т. В., Шепітько К. В. Антиоксидантно-прооксидантний та цитокіновий баланс упізній період комбінованої травми в експерименті. *Світ медицини та біології*. 2019. № 1. С. 42–47.

13. Horban I. I., Hudyma A. A. The dynamics of abnormalities of the biochemical composition of bile under the influence of two-hour tourniquet limb ischemia and acute blood loss in the experiment. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020. Vol. 10, № 2. P. 231–240.

14. Influence of two-hour tourniquets ischemia of limb and acute blood loss on systemic disorders of the body in the reperfusion period (experimental study) / I. I. Horban, A. A. Hudyma, R. V. Maksymiv, I. V. Antonyshyn. *Wiadomości Lekarskie*. 2020. Vol. 73, № 7. P. 1330–1333.

15. Influence of craniokelatal trauma, complicated with blood loss, on the bile-forming function of liver during the early period of traumatic disease among rats with different resistance to hypoxia and its correction / D. O. Sikirynska, A. A. Hudyma, K. A. Pokhodun, I. V. Antonyshyn. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021. Vol. 11, № 1. P. 326–337.

16. Kuzminskyi I. V., Krylyuk V. O., Maksymenko M. A. Bile production features in case of ischemic-reperfusion syndrome of limbs, abdominal trauma complicated with massive blood loss. *Journal of Education, Health and Sport*. 2018. Vol 8, № 10. P. 209–218.

17. Ковальов В. В., Попович Д. В. Вплив скелетної травми різної тяжкості, ускладненої крововтратою, на антиоксидантно-прооксидантний баланс кіркового шару нирки. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2018. № 2. С. 170–175.

18. Ковальов В. В. Особливості антиоксидантно-прооксидантного балансу мозкового шару нирки під впливом скелетної травми різної тяжкості, ускладненої крововтратою. *Актуальні проблеми транспортної медицини: навколишнє середовище; професійне здоров'я; патологія*. 2018. № 4. С. 140–148.

19. Ковальов В. В. Динаміка активності супероксиддисмутази кіркового і мозкового шару нирок та рівень низькомолекулярних пептидів за умов скелетної травми різної тяжкості, ускладненої крововтратою. *Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука*. 2018. № 4. С. 56–61.

20. Цимбалюк Г. Ю. Динаміка змін в антиоксидантно-прооксидантній системі в тканинах нирок при поєднаній травмі органів черевної порожнини на фоні гіповолемічного шоку та синдрому ішемії-реперфузії. *Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука*. 2018. Вип. 3 (38). С. 63–69.

21. Ковальов В. В., Попович Д. В. Динаміка функціонального стану нирок у ранній період після нанесення скелетної травми різної тяжкості, ускладненої крововтратою. *Вісник наукових досліджень*. 2018. № 4. С. 184–189.

22. Цимбалюк Г. Ю. Особливості транспорту іонів натрію в умовах ішемії-реперфузії нижніх кінцівок, травми органів черевної порожнини та гіповолемічного шоку. *Актуальні проблеми транспортної медицини*. 2018. № 4 (54). С. 156–167.

23. Tsimbalyuk G. Y., Krylyuk V. O. Features of transport of potassium ions in ischemia-reperfusion syndrome of lower extremities, abdominal trauma and hypovolemic shock. *Journal of Education, Health and Sport*. 2018. Vol 8, № 9. P. 1785–1795.

24. Optimal sequence of surgical procedures for hemodynamically unstable patients with pelvic fracture: A network meta-analysis / J. Tang, Z. Shi, J. Hu et al. *American Journal of Emergency Medicine*. 2019. Vol. 37, № 4. P. 571–578.

25. Патолофізіологія травми (обзор експериментального колективного дослідження проблеми за 40 лет) / В. Н. Ельський, С. В. Зяблицев, Ю. Я. Крюк та ін. *Вісник морфології*. 2015. Т. 21, № 1. С. 242–251.

26. Прохоренко О. О., Цимбалюк Г. Ю. Динаміка активності процесів ліпідної пероксидації в пізній період краніоскелетної травми за умов хронічного гепатиту та ефективність корекції армадіном. *Медична та клінічна хімія*. 2021. Т. 23, № 4. С. 15–21.

27. The functional indexes of RBCs and microcirculation in the traumatic brain injury with the action of 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridin succinate / A. V. Polozova, G. A. Boyarinov, V. O. Nikolsky et al. *BMC Neuroscience*. 2021. Vol. 22, № 1. P. 57.

28. Литовченко Н. М., Астапенко О. О., Вєфєлев В. Ю. Аналіз травматичних ушкоджень середньої ділянки обличчя за останні п'ять років. *Сучасна стоматологія*. 2022. № 1–2. С. 48–51.

29. Тарабрін О. О., Іванова В. О. Сучасні аспекти патофізіології та гемостатичних порушень у хворих на політравму. *Медицина невідкладних станів*. 2018. № 4 (91). С. 32–35.

30. The cost of injury in Canada 2021. Parachute, 2021. URL: <https://www.parachutecanada.org/en/professional-resource/cost-of-injury-in-canada/>.

31. Impact of trauma system structure on injury outcomes: a systematic review protocol / L. Moore, H. Champion, G. O'Reilly et al. *Systematic reviews*/ 2017. Vol. 6, № 1. Article number 12.

32. Foley J. H., Conway E. M. Cross talk pathways between coagulation and inflammation. *Circulation research*. 2016. Vol. 118, № 9. P. 1392–1408.

33. The epidemiology of traumatic event exposure worldwide: results from the World Mental Health Survey Consortium / C. Benjet, E. Bromet, E. G. Karam et al. *Psychol. Med.* 2016. Vol. 46, № 2. P. 327–343.

34. Ogle C. M., Rubin D. C., Siegler I. C. Cumulative exposure to traumatic events in older adults. *Aging and Mental Health.* 2014. Vol. 18. P. 316–325.

35. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age–sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2014. Vol. 385. P. 117–171.

36. Hatch S. L., Dohrenwend B. P. Distribution of traumatic and other stressful life events by race/ethnicity, gender, SES and age: a review of the research. *American Journal of Community Psychology.* 2007. Vol. 40. P. 313–332.

37. Injuries and Footwear (Part 1): Athletic Shoe History and Injuries in Relation to Foot Arch Height and Training in Boots / J. J. Knapik, R. Pope, R. Orr, T. Grier. *J. Spec. Oper. Med.* 2015. Vol. 15, № 4. P. 102–108.

38. Risk factors for injuries in the U.S. Army Ordnance School / T. L. Grier, S. Morrison, J. J. Knapik et al. *Mil. Med.* 2011. Vol. 176, № 11. P. 1292–1299.

39. Гур'єв С. О., Філь А. Ю., Танасієнко О. М. Аналіз безпосередніх причин смерті у постраждалих із політравмою та пошкодженням скелета. *Травма.* 2015. Т.16, №.4. С. 7–10.

40. Pakzad-Vaezi K., Singhal A. Trends in paediatric sport- and recreation-related injuries: An injury surveillance study at the British Columbia Children's Hospital (Vancouver, British Columbia) from 1992 to 2005. *Paediatr. Child Health.* 2011. Vol. 16, № 4. P. 217–221.

41. Гудима А. А., Заєць Т. А. Особливості поглинально-видільної та глікогенсинтезувальної функцій печінки в ранній період краніоскелетної травми та їх корекція клітинною терапією. *Вісник наукових досліджень.* 2014. № 2. С. 97–99.

42. Epidemiological burden of minor, major and fatal trauma in a national injury pyramid / S. Polinder, J. A. Naagsma, H. Toet et al. *Br. J. Surg.* 2012. Vol. 99. P. 114–120.

43. Кріштафор Д. А., Клигуненко О. М. Динаміка маркерів шокового стану при травматичній крововтраті залежно від типу її поповнення. *Клінічна медицина.* 2017. Т. 23, № 4. С. 68–73.

44. Клінічно-епідеміологічний аналіз структури бойової хірургічної травми при проведенні антитерористичної операції/операції об'єднаних сил на сході України / І. П. Хоменко, С. О. Король, С. В. Халік та ін. *Український журнал військової медицини.* 2021. Т. 2, № 2-005. С. 5–13.

45. Структура травматичних ушкоджень та досвід лікування поранених внаслідок бойових дій в перші дні нападу росії на Україну / М. В. Денисюк, С. О. Дубров, С. В. Черняєв та ін. *Pain, anaesthesia & intensive care.* 2022. № 1. С. 7–12.

46. Eastridge B. J., Holcomb J. B., Shackelford S. Outcomes of traumatic hemorrhagic shock and the epidemiology of preventable death from injury. *Transfusion.* 2019. Vol. 59, № S2. P. 1423–1428.

47. Hemorrhagic blood failure: oxygen debt, coagulopathy, and endothelial damage / N. J. White, K. R. Ward, S. Pati et al. *J. Trauma Acute Care Surg.* 2017. Vol. 82, Suppl. 1. P. S41–S49.

48. From macro hemodynamic to the microcirculation / A. Donati, R. Domizi, E. Damiani et al. *Crit. Care Res. Pract.* 2013. Vol. 2013. P. 892710.

49. Descriptive characteristics and in-hospital mortality of critically bleeding patients requiring massive transfusion: results from the Australian and New Zealand Massive Transfusion Registry / R. Ruseckaite, Z. K. McQuilten, J. C. Oldroyd et al. *Vox Sang.* 2017. Vol. 112. P. 240–248.

50. Traumatic endotheliopathy: a prospective observational study of 424 severely injured patients / P. I. Johansson, H. H. Henriksen, J. Stensballe et al. *Ann. Surg.* 2017. Vol. 265. P. 597–603.

51. Стан процесів вільнорадикального перекісного окиснення у

щурів з гострою крововтратою / С. С. Чернадчук, А. О. Рустамова, С. А. Петров, О. К. Будняк. *ScienceRise*. 2015. № 4/1 (9) С. 16–20.

52. Сухомлинова И. Е. Состояние свободнорадикального окисления в тканях почек в условиях гипоксического воздействия. URL: http://medved.kiev.ua/arhiv_mg/st_2003/03_4_8.htm

53. Мокляк Є. В., Андрусишина І. М., Важничка О. М. Вплив композитних наночастинок магнетиту на вміст заліза в органах та плазмі крові щурів за умов гострої крововтрати. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2014. № 6. С. 51–58.

54. Advances in the understanding of trauma-induced coagulopathy / R. Chang, J. C. Cardenas, C. E. Wade, J. B. Holcomb. *Blood*. 2016. Vol. 128. P. 1043–1049.

55. Acute fibrinolysis shutdown after injury occurs frequently and increases mortality: a multicenter evaluation of 2,540 severely injured patients / H. B. Moore, E. E. Moore, I. N. Liras et al. *J. Am. Coll. Surg.* 2016. Vol. 222. P. 347–355.

56. The effect of hematocrit on platelet adhesion: experiments and simulations / A. P. Spann, J. E. Campbell, S. R. Fitzgibbon et al. *Biophys. J.* 2016. Vol. 111. P. 577–588.

57. Клигуненко О. М., Кріштафор Д. А., Йовенко І. О. Вплив якісних та кількісних змін поповнення крововтрати на прояви синдрому поліорганної недостатності при політравмі. *Медицина невідкладних станів*. 2017. № 5 (84). С. 91–99.

58. Кріштафор Д. А., Клигуненко О. М. Порівняльна характеристика ліберального та рестриктивного типу поповнення крововтрати при політравмі. *Клінічна медицина*. 2018. Т. XXIII, № 2. С. 61–66.

59. Логистика и медицинское обеспечение межгоспитальной транспортировки пострадавших с политравмой при чрезвычайных ситуациях в системе службы медицины катастроф Украины / Д. А. Трошин,

И. В. Кочин, А. А. Гайволя и др. *Медицина неотложных состояний*. 2014. № 7 (62). С. 174–175.

60. Філик О. В., Вишинська М. Б. Гемостаз та запалення у пацієнтів із політравмою. *Медицина невідкладних станів*. 2021. Т. 17, № 8. С. 66–72.

61. The use of circulating miRNAs as biomarkers for oxidative stress in critically ill polytrauma patients / O. H. Bedreag, D. Sandesc, S. D. Chiriac et al. *Clin. Lab*. 2016. Vol. 62. P. 263–274.

62. Advances in Biomarkers in Critical Ill Polytrauma Patients / M. Papurica, A. F. Rogobete, D. Sandesc et al. *Clin. Lab*. 2016. Vol. 62, № 6. P. 977–986.

63. Dekker A. B., Krijnen P., Schipper I. B. Predictive value of cytokines for developing complications after polytrauma. *World J. Crit. Care. Med*. 2016. Vol. 5, № 3. P. 187–200.

64. Damage control orthopaedics in polytraumatized patients-current concepts / G. Volpin, R. Pfeifer, J. Saveski et al. *J. Clin. Orthop. Trauma*. 2021. Vol. 12, № 1. P. 72–82.

65. Hildebrand F., Pape H. C., Krettek C. The importance of cytokines in the posttraumatic inflammatory reaction. *Unfallchirurg*. 2005. Vol. 108. P. 793–794, 796–803.

66. Kornblith L. Z., Moore H. B., Cohen M. J. Trauma-induced coagulopathy: The past, present, and future. *J. Thromb. Haemost*. 2019. Vol. 17, № 6. P. 852–862.

67. Traumainduced coagulopathy. Nature reviews / E. E. Moore, H. B. Moore, L. Z. Kornblith et al. *Disease primers*. 2021. Vol. 7, № 1. P. 30.

68. Glycocalyx components affect platelet function, whole blood coagulation, and fibrinolysis: an in vitro study suggesting a link to trauma-induced coagulopathy / M. W. Britten, L. Lümers, K. Tominaga et al. *BMC anesthesiology*. 2021. Vol. 21, № 1. P. 83.

69. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma / D. R. Spahn, B. Bouillon, V. Cerny et al. *Critical care*. 2019. Vol. 23, № 1. P. 1–74.

70. Pertseva T. O., Tverdokhlib I. V., Chub D. I. Кількісна морфологічна характеристика тромбоцитарного гемостазу у хворих на цукровий діабет 1 та 2 типу в залежності від швидкості клубочкової фільтрації. *Morphologia*. 2018. Vol. 12, № 4. P. 64–72.

71. Trauma-Induced Coagulopathy: Overview of an Emerging Medical Problem from Pathophysiology to Outcomes / G. Savioli, I. F. Ceresa, L. Caneva et al. *Medicines (Basel, Switzerland)*. 2021. Vol. 8, № 4. P. 16.

72. Peralta R., Al Thani H., Rizoli S. Coagulopathy in the surgical patient: trauma-induced and drug-induced coagulopathies. *Current opinion in critical care*. 2019. Vol. 25, № 6. P. 668–674.

73. Frith D., Brohi K. The pathophysiology of trauma-induced coagulopathy. *Current opinion in critical care*. 2012. Vol. 18, № 6. P. 631–636.

74. Impact of blood products on platelet function in patients with traumatic injuries: a translational study / H. H. Henriksen, A. G. Grand, S. Viggers et al. *The Journal of surgical research*. 2017. Vol. 214. P. 154–161.

75. Fibrinogen on Admission in Trauma score / T. Gauss, S. Campion, S. Kerever et al. *European journal of anaesthesiology*. 2018. Vol. 35, № 1. P. 25–32.

76. Torres C., Haut E. R. Prevention, diagnosis, and management of venous thromboembolism in the critically ill surgical and trauma patient. *Current opinion in critical care*. 2020. Vol. 26, № 6. P. 640–647.

77. Kornblith L. Z., Moore H. B., Cohen M. J. Trauma-induced coagulopathy: The past, present, and future. *Journal of thrombosis and haemostasis*. 2019. Vol. 17, № 6. P. 852–862.

78. Weisel J. W., Litvinov R. I. Red blood cells: the forgotten player in hemostasis and thrombosis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2019. Vol. 17, № 2. P. 271–282.

79. The influence of metabolic imbalances and oxidative stress on the outcome of critically ill polytrauma patients: a review / A. F. Rogobete, D. Sandesc, M. Papurica et al. *Burns & Trauma*. 2017. Vol. 5. P. 8.
80. The use of circulating miRNAs as biomarkers for oxidative stress in critically ill polytrauma patients / O. H. Bedreag, D. Sandesc, S. D. Chiriac et al. *Clin. Lab*. 2016. Vol. 62. P. 263–274
81. Oxidative stress in severe pulmonary trauma in critical ill patients. Antioxidant therapy in patients with multiple trauma – a review / O. H. Bedreag, A. F. Rogobete, M. Sarandan et al. *Anaesthesiol. Intensive Ther*. 2015. Vol. 47, № 4. P. 351–359.
82. Sandesc D. Oxidative Stress in the Critically Ill Polytrauma Patient. *J. Crit. Care Med*. 2015. Vol. 1, № 3. P. 81–82.
83. Luca L., Rogobete A. F., Bedreag O. H. Oxidative stress and antioxidant therapy in critically ill polytrauma patients with severe head injury. *J. Crit. Care Med*. 2015. Vol. 1. P. 83–91.
84. Bajwa S. J., Kulshrestha A. Renal endocrine manifestations during polytrauma: A cause of concern for the anesthesiologist. *Indian journal of endocrinology and metabolism*. 2012. Vol. 16, № 2. P. 252–257.
85. Козак Д. В. Особливості показників пероксидного окислення ліпідів в динаміці раннього і пізнього періодів політравми. *Актуальные проблемы транспортной медицины*. 2012. № 3 (29). С. 103–106.
86. Kozak D. V. Lipid peroxidation, antioxidant defence, endogenous intoxication and cytolysis variations in early and late manifestations of traumatic disease. *Journal of Health Sciences*. 2013. Vol. 3, № 4. P. 108–117.
87. Козак Д. В. Динаміка показників пероксидного окислення ліпідів в умовах раннього і пізнього періодів політравми. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2012. № 2 (17). С. 183.
88. Козак Д. В. Динаміка показників антиоксидантного захисту у відповідь на політравму. *Шпитальна хірургія*. 2012. № 3 (59). С. 60–64.
89. Козак Д. В. Антиоксидантно-прооксидантний баланс у тканині

печінки в динаміці політравми. *Шпитальна хірургія*. 2013. № 4 (64). С. 40–44.

90. Козак Д. В. Антиоксидантно-прооксидантний баланс тканини серця, легень і печінки в динаміці політравми. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2014. Т. 18, № 1. С. 17–20.

91. Козак Д. В. Вплив політравми на динаміку антиоксидантно-прооксидантного балансу у тканині печінки в динаміці політравми. *Медична хімія*. 2014. Т. 16, № 1 (58). С. 65–68.

92. Козак Д. В. Динаміка показників цитолізу в умовах політравми. *Шпитальна хірургія*. 2012. № 2 (58). С. 50–52.

93. Козак Д. В. Вплив карбацетаму на динаміку показників цитолізу та вміст циркулюючих імунних комплексів в умовах політравми. *Вісник наукових досліджень*. 2014. № 2 (75). С. 80–82.

94. Козак Д. В. Динаміка показників ендогенної інтоксикації в умовах політравми. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2012. № 1 (16). С. 69–71.

95. Козак Д. В. Динаміка синдрому ендогенної інтоксикації в умовах політравми та його корекція карбацетамом. *Здобутки клініч. і експерим. медицини*. 2015. № 2, 3. С. 58–60.

96. Козак Д. В. Особливості функціонального стану печінки в динаміці раннього посттравматичного періоду політравми. *Biomedical and Anthropology*. 2013. № 20. С. 97–99.

97. Козак Д. В. Особливості жовчоутворювальної функції печінки в динаміці політравми в експерименті. *Journal of Health Sciences*. 2013. Vol. 3, № 12. С. 241–256.

98. Козак Д. В., Дацко Т. В. Динаміка структурних змін тканини печінки у періоди ранніх і пізніх проявів експериментальної травматичної хвороби. *Український журнал екстремальної медицини імені Г. О. Можасєва*. 2013. Т. 14, № 3. С. 85–90.

99. Козак Д. В., Волков К. С. Електронномікроскопічний стан печінки при експериментальній політравмі. *Світ медицини та біології*. 2014. № 2 (44). С. 126–128.

100. Борис Р. М. Морфологічні і біохімічні зміни внутрішніх органів при експериментальній краніоскелетній травмі : монографія. Тернопіль : Укрмедкнига, 2013. 142 с.

101. Гудима А. А., Заєць Т. А. Ефективність впливу клітинної терапії на поглинально-видільну та глікогенсинтезувальну функції печінки в ранній період краніоскелетної травми, ускладненої крововтратою. *Актуальні проблеми транспортної медицини*. 2014. Т. 1, № 2. С. 142–145.

102. Заєць Т. А. Вплив крововтрати на динаміку показників жовчоутворювальної функції печінки у відповідь на краніоскелетну травму. *Буковинський медичний вісник*. 2014. Т. 18, № 2 (70). С. 32–35.

103. Заєць Т. А., Гудима А. А. Стан жовчовидільної функції печінки за умов краніоскелетної травми, ускладненої крововтратою. *Медична хімія*. 2014. Т. 16, № 1 (58). С. 69–72.

104. Zayets T. A., Gudyma A. A. Peculiarities of liver functional state in the early period of cranioskeletal injury combined with bleeding, and its correction by cell therapy. *Journal of Health Sciences*. 2014. Vol. 4, № 1. P. 383–390.

105. Сікіринська Д. О., Гудима А. А., Походун К. А. Особливості активації процесів ліпідної пероксидації в ранній період краніоскелетної травми, ускладненої крововтратою, у щурів з різною резистентністю до гіпоксії. *Медична та клінічна хімія*. 2020. Т. 22, № 3. С. 107–113.

106. Сікіринська Д. О., Гудима А. А., Походун К. А. Особливості ензимної ланки антиоксидантного захисту в ранній період краніоскелетної травми, ускладненої крововтратою, у щурів з різною резистентністю до гіпоксії. *Вісник медичних і біологічних досліджень*. 2021. № 2. С. 89–93.

107. Вплив краніоскелетної травми, ускладненої крововтратою, на активність процесів цитолізу та ендогенної інтоксикації в ранній період у щурів з різною резистентністю до гіпоксії / Д. О. Сікіринська, А. А. Гудима,

І. Я. Господарський, К. А. Походун. *Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука*. 2021. № 2. С. 33–40.

108. The effect of cranioskeletal trauma complicated by blood loss on the functional state of the liver in the early period of traumatic disease in rats with different resistance to hypoxia and their correction / D. O. Sikirynska, A. A. Hudyma, A. H. Shulhai, K. A. Pokhodun. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021. Vol. 11, № 2. P. 256–269.

109. Цетнар Д. О. Патогенетичні особливості перебігу політравми в різностійких до гіпоксії щурів в ранній період травматичної хвороби. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2014. № 2. С. 280.

110. Волотовська Н. В. Динаміка окисної модифікації печінки на тлі експериментальної ішемії-реперфузії кінцівки, поєднаної з масивною крововтратою та механічною травмою. *Хірургія Донбасу*. 2018. Т. 7, № 4. С. 5–15.

111. Волотовська Н. В., Гудима А. А., Годована А. М. Вплив експериментального турнікету на інтенсивність перекисного окиснення ліпідів у внутрішніх органах щура. *Вісник наукових досліджень*. 2018. № 4 (93). С. 160–163.

112. Volotovska N. V. Experimental Liver Peroxidation Against the Background of Limb Ischemia-Reperfusion Injury – Is There a Pathogenic Difference Between Its Modifications? *Southeastern European Medical Journal*. 2020. Vol. 4, № 2. P. 1–11.

113. Волотовська Н. В. Порівняльна характеристика активності пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту в печінці щура на тлі експериментального ішемічно-реперфузійного синдрому кінцівки. *Медичні перспективи*. 2020. № 20, т. XXV (4). С. 39–47.

114. Волотовська Н. В., Зарічна О. Й., Кузьмак І. П. Активність каталази та супероксиддисмутази на тлі експериментальної ішемії-реперфузії кінцівки. *Шпитальна хірургія*. 2019. № 2 (86). С. 53–58.

115. Волотовська Н. В., Гудима А. А. Особливості реакції

глутатіонової системи внутрішніх органів на тлі експериментальної політравми. *Вісник наукових досліджень*. 2018. № 2 (91). С. 141–143.

116. Volotovska N. V., Cliff Nhokvara T., Zhulkevych I. V. Changes in the glutathione system's activity of internal organs in the first hours of experimental limb ischemia-reperfusion syndrome, combined with blood loss and mechanical injury. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2019. № 1 (37). С. 23–27.

117. Volotovska N. V., Kashchak T. V. Antioxydant enzymes activity in experimental ischemia-reperfusion injury. *International journal of medicine and medical research*. 2019. Vol. 5, № 2. P. 84–90.

118. Volotovska N. V. Amount of generators of reactive oxygen species as a marker of organism damage on the background of experimental limb ischemia-reperfusion *Journal of Education, Health and Sport*. 2021. Vol. 11, № 1. P. 277–289.

119. Волотовська Н. В. Особливості динаміки молекул середньої маси на тлі модифікацій експериментального ішемічно-реперфузійного синдрому кінцівки. *Медична хімія*. 2020. № 4. С. 63–70.

120. Кузьмінський І. В. Вплив ішемічно-реперфузійного синдрому на активацію системи перекисного окиснення ліпідів у тканині печінки. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2018. № 4 (66). С. 53–59.

121. Кузьмінський І. В. Активність глутатіонпероксидазної системи в тканині печінки в моделі поєднаної травми органів черевної порожнини на фоні гіповолемічного шоку та реперфузії кінцівки. *Екстрена медицина: від науки до практики*. 2018. № 3 (29). С. 4–14.

122. Кузьмінський І. В. Зміни у глутатіоновій антиоксидантній системі тканин печінки в умовах поєднаної травми органів черевної порожнини та синдромі ішемії-реперфузії. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : матеріали LXI наук.-практ. конф., 7 червня 2018 р. Тернопіль : ТДМУ; «Укрмедкнига», 2018. С. 236–238.

123. Кузьмінський І. В. Вплив ішемічно-реперфузійного синдрому кінцівок на відхилення показників цитолітичного синдрому. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2018. № 3 (35). С. 176–181.

124. Кузьмінський І. В. Особливості жовчовидільної функції печінки в умовах ішемічно-реперфузійного синдрому кінцівок, закритої травми органів черевної порожнини, ускладненої масивною крововтратою. *Актуальні проблеми транспортної медицини*. 2018. № 4 (54). С. 148–158.

125. Кузьмінський І. В. Порушення функціонального стану печінки в моделі поєднаної травми, гіповолемічного шоку та ішемічно-реперфузійного синдрому кінцівки. *Гострі та невідкладні стани у практиці лікаря : матеріали Десятого британо-українського симпозіуму з анестезіології та інтенсивної терапії*, 18–21 квітня 2018 р. Київ, 2018. С. 47–48.

126. Potential crosstalk between liver and extra-liver organs in mouse models of acute liver injury / Y. Zheng, B. Cui, W. Sun et al. *Int. J. Biol. Sci.* 2020. Vol. 16, № 7. P. 1166.

127. Wijdicks E. F. Hepatic encephalopathy. *N. Engl. J. Med.* 2016. Vol. 375, № 17. P. 1660–1670.

128. Outcomes of polytrauma patients with diabetes mellitus / J. Tebby, F. Lecky, A. Edwards et al. *BMC Med.* 2014. Vol. 12. P. 111.

129. Effects of U-74389G (21-Lazaroid) and Ascorbic Acid on Liver Recovery After Acute Ischemia and Reperfusion in Rats / V. Bonatsos, I. Kappas, K. Birbas et al. *In Vivo*. 2015. Vol. 29, № 5. P. 585–594.

130. Inflammatory response to the ischaemia-reperfusion insult in the liver after major tissue trauma / Y. Li, A. Palmer, L. Lupu, M. Huber-Lang. *Eur. J. Trauma Emerg. Surg.* 2022. Vol. 48, № 6. P. 4431–4444.

131. Rapid onset of hepatocyte apoptosis in a patient with trauma / R. E. Schmiegl, K. W. Tinsley, P. E. Swanson et al. *J. Trauma Acute Care Surg.* 2000. Vol. 49, № 3. P. 542–546.

132. Histopathological features of the brain, liver, kidney and spleen following an innovative polytrauma model of the mouse / M. J. Mirzayan, C. Probst, M. Samii et al. *Exp. Toxicol. Pathol.* 2012. Vol. 64, № 3. P. 133–139.

133. Костенко В. С. Возможности плазмафереза в комплексной терапии синдрома эндогенной интоксикации. Новый отечественный аппарат для проточного, фильтрационного плазмафереза АПФ-1 "Гемофер". *Біль, знеболювання і інтенсивна терапія.* 2001. № 2 (Д). С. 57–59.

134. Damage control surgery for abdominal trauma / R. Cirocchi, A. Montedori, E. Farinella et al. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013. Vol. 2013, № 3. P. CD007438.

135. Woreta T. A., Alqahtani S. A. Evaluation of abnormal liver tests. *Med. Clin.* 2014. Vol. 98, № 1. P. 1–16.

136. Wang J., Guo H. M. Astragaloside IV ameliorates high glucose-induced HK-2 cell apoptosis and oxidative stress by regulating the Nrf2/ARE signaling pathway. *Exp. Ther. Med.* 2019. Vol. 17, № 6. P. 4409–4416.

137. Localization of the heme-binding protein in the cytoplasm and of a heme-binding protein-like immunoreactive protein in the nucleus of rat liver parenchymal cells: Immunocytochemical evidence of the subcellular distribution corroborated by radioimmunoassay and immunoblotting / H. D. Fahimi, A. Vöelkl, S. H Vincent, U. Muller-Eberhard. *Hepatology.* 1990. Vol. 11, № 5. P. 859–865.

138. Serum liver-type fatty acid-binding protein is a possible prognostic factor in human chronic liver diseases from chronic hepatitis to liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma / A. Eguchi, H. Hasegawa, M. Iwasa et al. *Hepatol. Commun.* 2019. Vol. 3, № 6. P. 825–837.

139. The flavonoid monoHER prevents monocrotaline-induced hepatic sinusoidal injury in rats / T. Ezzat, M. A. J. van den Broek, N. Davies et al. *J. Surg. Oncol.* 2012. Vol. 106, № 1. P. 72–78.

140. Klune J. R., Tsung A. Molecular biology of liver ischemia/reperfusion injury: established mechanisms and recent advancements. *Surg. Clin.* 2010. Vol. 90, № 4. P. 665–677.

141. Ischaemia–reperfusion injury in liver transplantation—from bench to bedside / Y. Zhai, H. Petrowsky, J. C. Hong et al. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2013. Vol. 10, № 2. P. 79–89.
142. Huber-Lang M., Lambris J. D., Ward P. A. Innate immune responses to trauma. *Nat. Immunol.* 2018. Vol. 19, № 4. P. 327–341.
143. The incidence and outcomes of acute kidney injury amongst patients admitted to a level I trauma unit / D. Skinner, T. Hardcastle, R. Rodseth, D. Muckart. *Injury.* 2014. Vol. 45. P. 259–264.
144. Prevention of acute kidney injury and protection of renal function in the intensive care unit: Update 2017 / M. Joannidis, W. Druml, L. G. Forni et al. *Intensive Care Med.* 2017. Vol. 43. P. 730–749.
145. Ronco C., Kellum J. A., Haase M. Subclinical AKI is still AKI. *Crit. Care.* 2012. Vol. 16. P. 313.
146. The incidence and associations of acute kidney injury in trauma patients admitted to critical care: A systematic review and meta-analysis / R. W. Haines, A. J. Fowler, C. J. Kirwan, J. R. Prowle. *J. Trauma Acute Care Surg.* 2019. Vol. 86. P. 141–147.
147. Acute kidney injury in trauma patients admitted to the ICU: A systematic review and meta-analysis / S. Sjøvik, M. S. Isachsen, K. M. Nordhuus et al. *Intensive Care Med.* 2019. Vol. 45. P. 407–419.
148. Trauma induced acute kidney injury / Z. B. Perkins, G. Captur, R. Bird et al.. *PLoS ONE.* 2019. Vol. 14. P. e0211001.
149. Incidence, Clinical Predictors, Genomics, and Outcome of Acute Kidney Injury Among Trauma Patients / A. Bihorac, M. Delano, J. D. Schold et al. *Ann. Surg.* 2010. Vol. 252. P. 158–165.
150. African American race, obesity, and blood product transfusion are risk factors for acute kidney injury in critically ill trauma patients / M. G. Shashaty, N. J. Meyer, A. R. Localio et al. *J. Crit. Care.* 2012. Vol. 27. P. 496–504.

151. Acute kidney injury following severe trauma: Risk factors and long-term outcome / M. Eriksson, O. Brattström, J. Mårtensson et al. *J. Trauma Acute Care Surg.* 2015. Vol. 79. P. 407–412.

152. Hypotension as a Risk Factor for Acute Kidney Injury in ICU Patients / L.-W. Lehman, M. Saeed, G. Moody, R. Mark. *Comput. Cardiol.* 2010. Vol. 37. P. 1095–1098.

153. Patterns of traumatic injuries and outcomes to motorcyclists in a developing country: A cross-sectional study / R. S. Martins, S. U. Saqib, M. Gillani et al.. *Traffic. Inj. Prev.* 2021. Vol. 22, № 2. P. 162–166.

154. Ahsan M. K., Zaman N., Islam J. Management of Spinal Injuries in Polytrauma Patients: An Experience of Tertiary Care Hospital. *Mymensingh Med. J.* 2019. Vol. 28, № 1. P. 182–192.

155. Predictive factors for acute renal failure in thoracic and thoracoabdominal aortic aneurysm surgery / H. J. Safi, S. A. Harlin, C. C. Miller et al. *J. Vasc. Surg.* 1996. Vol. 24. P. 338–345.

156. Trauma Renal: algoritmo de investigação e conduta / T. F. N. Lima, P. R. Andrade, J. A. R. Carvalho et al. *Emerg. Clín.* 2011. Vol. 6, № 28. P. 11–16.

157. Epidemiological analysis of polytrauma patients with kidney injuries in a university hospital / B. L. V. Guareschi, C. M. M. Stahlschmidt, K. Becker et al. *Rev. Col. Bras. Cir.* 2015. Vol. 42, № 6. P. 382–385.

158. Atualização da classificação e tratamento das lesões renais complexas / L. O. Reis, F. J. Kim, E. E. Moore et al. *Rev. Col. Bras. Cir.* 2013. Vol. 40, № 4. P. 347–350.

159. Serum ErbB2 concentration positively correlated to the glycemic variations in newly diagnosed Type 2 diabetic patients / Y. Huang, X. Han, T. Chang et al. *Sci. Rep.* 2022. Vol. 12, № 1. P. 4940.

160. The Impact of Long-term Physical Inactivity on Adipose Tissue Immunometabolism / W. V. Trim, J. P. Walhin, F. Koumanov et al. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2022. Vol. 107, № 1. P. 177–191.

161. Ковальов В. В. Морфофункціогальна перебудова нирок за умов скелетної травми та гострої крововтрат. *Екстрена медична допомога в надзвичайних умовах* : матеріали всеукр. наук.-практ. конф., 20–24 лютого 2019 р. Тернопіль, 2019. С. 37–39.

162. Майко О. В. Рання діагностика хронічної ниркової недостатності. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2015. Т. 19, № 1. С. 263–268.

163. Ковальов В. Патогенетичні особливості синдрому ендогенної інтоксикації в умовах скелетної травми різної тяжкості. *Матеріали XXII Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених, 23–25 квітня 2018 р. Тернопіль* : Укрмедкнига, 2018. С. 236.

164. Ковальов В. В., Луців І. І. Особливості функціонального стану нирок в динаміці механічної травми різного ступеня тяжкості. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2014. № 2. С. 241.

165. Kovalov V. V., Popovych D. V., Servatovych A. M. Violation of renal transport of sodium ions under conditions of skeletal trauma of different severity, complicated by blood loss. *Journal of Education, Health and Sport*. 2019. Vol. 9, № 3. P. 229–238.

166. Shatskyi V. V., Hudyma A. A. Significance of lipid peroxidation processes in renal excretory dysfunction in cases of acute blood loss complicated by limb ischemia-reperfusion and its correction. *Journal of Education, Health and Sport*. 2019. Vol. 9, № 11. P. 293–306.

167. Шацький В. В., Гудима А. А., Федонюк Л. Я. Динаміка антиоксидантно-прооксидантного балансу кіркового і мозкового шарів нирки після гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки, та його корекція карбацетамом. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2019. № 4. С. 144–153.

168. Шацький В. В., Гудима А. А., Близнюк Р. В. Вплив експериментальної гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією

кінцівки, на діурез і швидкість клубочкової фільтрації. *Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука*. 2019. № 4. С. 50–58.

169. Шацький В.В. Особливості проксимального і дистального транспорту натрію за умов гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки, та їх корекція в експерименті. *Медична та клінічна хімія*. 2019. Т. 21, № 4. С. 127–133.

170. Шацький В. В., Гудима А. А., Шепітько К. В. Концентраційна здатність нирок за умов експериментальної гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки, та її корекція. *Вісник проблем біології і медицини*. 2019. Вип. 4 (154). С. 251–254.

171. Pathophysiology of trauma (review of experimental collective research on the problem over 40 years) / V. N. Jelski, S. V. Zyablitsev, Y. Kruck et al. *Herald of morphology*. 2015. Vol. 21, № 1. P. 242–251.

172. Строєнко К. С. Вплив 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату на рівень кортизолу у хворих із гострим інфарктом міокарда та когнітивними порушеннями. *Клінічна фармація*. 2018. Т. 22, № 1. С. 34–37.

173. Візір В. А., Макуріна Г. І. Клінічна ефективність і дермопротекція 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату при псоріазі: погляд із позицій антиоксидації. *Запорізький медичний журнал*. 2016. № 5 (98). С. 31–38.

174. Довга Н. З., Геращенко С. Б., Дельцова О. І. Вплив 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату на сітківку ока при корекції паклітаксел-індукованої ретинопатії в експерименті. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2017. № 3. С. 182–186.

175. Сучасний погляд на проблему дегідратаційних порушень організму (літературний огляд) / В. І. Гула, О. О. Приходько, В. І. Бумейстер та ін. *Буковинський медичний вісник*. 2016. Т. 20, № 2 (78). С. 186–190.

176. Wu J., Hecker J. G., Chiamvimonvat N. Antioxidant enzyme gene transfer for ischemic diseases. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2009. Vol. 61. P. 351–363.

177. Тріщинська М. А., Кононов О. Е. Патогенетично обумовлені підходи до діагностики й лікування полінейропатії. *Міжнародний неврологічний журнал*. 2020. Т. 16, № 8. С. 15–20.

178. Мітохондріальні механізми апоптозу при поєднаній травмі грудної клітки і стегон та обґрунтування застосування антиоксидантів в експерименті / М. І. Марущак, М. М. Худоб'як, Г. Г. Габор, О. П. Мялюк. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2017. № 1, ч. 2 (т. 21). С. 204–210.

179. Порушення енергозабезпечення клітин як один з механізмів поєднаної травми грудної клітки та обох стегон у щурів і шляхи її корекції / М. І. Марущак, М. М. Худоб'як, І. В. Антонишин, О. П. Мялюк. *Journal of Education, Health and Sport*. 2017. Vol. 7, № 1. P. 272–283.

180. Morphological changes in lungs, heart and liver caused by experimental associated chest and thighs trauma / М. М. Khudobiak, М. І. Marushchak, L. M. Holovatiuk, T. V. Datsko. *International Journal of Medicine and Medical Research*. 2017. Vol. 3, № 1. P. 79–83

181. Радущкевич В. Л. Клінічна оцінка препарату мексидол при лікуванні тяжкої черепно-мозкової травми на етапах медичної допомоги. *Невідкладна медицина*. 2012. № 1. С. 29–32.

182. Власенко Н. О., Важнича О. М. Вплив 2-етил-6-метил-3-оксипіридину сукцинату на регенераторну реакцію еритроциту при гострій крововтраті. *Фармацевтичний часопис*. 2013. № 1 (25). С. 181–185.

183. Власенко Н. О. Дія мексидолу на постстресорну активацію еритро- та грануломоноцитопоезу в кістковому мозку. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2013. № 1 (32). С. 39–43.

184. Власенко Н. О. Вміст глутатіону в еритроцитах та кістковому мозку тварин при застосуванні мексидолу за умов гострого стресу. *Запорозький медичинський журнал*. 2013. № 2 (77). С. 10–13.

185. Денисюк Ю. А., Гудима А. А. Вплив гострої експериментальної крововтрати на діурез та фільтраційну здатність нирок за умов гострої

крововтрати та ефективність корекції розчином рінгера лактату в комбінації 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2023. Т. 23, № 3. С. 110–114.

186. Особливості ензимної ланки антиоксидантного захисту нирок щурів різного віку за умов експериментальної краніоскелетної травми / А. І. Гоженко, Ю. І. Сушко, А. А. Гудима, О. А. Зачепа. *Актуальні проблеми транспортної медицини*. 2023. № 1–2. С. 279–290.

187. Роговий Ю. Є. Патологія гепаторенального синдрому на поліурічній стадії сулемової нефропатії. Чернівці : Місто, 2012. 200 с.

188. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рекомендації / за ред. О. В. Стефанова. Київ : Авіценна, 2001. 528 с.

189. Чевари С., Чаба И., Сокей Й. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологических материалах. *Лаб. дело*. 1985. № 11. С. 678–681.

190. Метод определения активности каталазы / М. А. Корольок, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова, В. Е. Токарев. *Лабораторное дело*. 1988. № 1. С. 16–19.

191. Горбань І. І. Вплив гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки, на антиоксидантно-прооксидантний баланс печінки та його корекція карбацетамом. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2020. № 2. С. 93–100.

192. Рівень молекул середньої маси в синовіальній рідині хворих на ревматоїдний артрит / О. В. Синяченко, М. В. Єрмолаєва, Т. Ю. Алієва та ін. *Травма*. 2020. Т. 21, № 6. С. 21–26.

193. Зяблицев С. В., Коровка С. Я., Чернобривцев П. А. Механизмы и ключевые звенья развития синдрома эндогенной интоксикации при черепно-мозговой травме. *Міжнародний вісник медицини*. 2013. Т. 6, № 1. С. 18–23.

194. Пискливець Т. І., Шутьгай А. Г. Функціональні та метаболічні порушення печінки за умов скелетної травми, ускладненої гострою

крововтратою різного ступеня, та їх корекція. *Вісник морської медицини*. 2023. № 3 (100). С. 181–190.

195. Шульгай А. Г., Пискливець Т. І. Вплив крововтрати різного ступеня на прояви дисфункції печінки за умов поєднаної скелетної травми та їх корекція. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : матеріали LXVI підсумкової наук.-практ. конф., 16-17 черв. 2023 р. Тернопіль : ТНМУ, 2023. С. 145–146.

196. Пискливець Т. І. Вплив крововтрати різного ступеня на динаміку показників ензимної ланки антиоксидантного захисту в печінці, кірковому та мозковому шарах нирок за умов поєднаної скелетної травми в ранній період травматичної хвороби. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : матеріали LXIV підсумкової наук.-практ. конф., 11 черв. 2021 р. Тернопіль : ТНМУ, 2021. С. 170–171.

197. Пискливець Т. Вплив крововтрати різного ступеня на динаміку показників пероксидного окиснення в печінці, кірковому та мозковому шарах нирок за умов поєднаної скелетної травми. *Матеріали XXV міжнар. мед. конгр. студентів і молодих вчених*, 12-14 квітня 2021 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2021. С. 286.

198. Пискливець Т. І., Шульгай А. Г. Динаміка показників цитолізу та ендогенної інтоксикації за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою різного ступеня, та їх корекція. *Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука*. 2023. № 3 (103). С. 51–63.

199. Пискливець Т. Вплив крововтрати різного ступеня на динаміку показників ендогенної інтоксикації за умов поєднаної скелетної травми. *Матеріали XXVI міжнар. мед. конгр. студентів і молодих вчених*, 13-15 квітня 2022 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2022. С. 160–161.

200. Пискливець Т. І. Вплив крововтрати різного ступеня на прояви синдрому цитолізу за умов поєднаної скелетної травми. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : матеріали LXV підсумкової наук.-практ. конф., 09 черв. 2022 р. Тернопіль : ТНМУ, 2022. С. 99.

201. Пискливець Т. І., Шульгай А. Г. Функціональні й метаболічні порушення нирок за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою різного ступеня тяжкості, та ефективність 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату в корекції виявлених порушень. *Медична та клінічна хімія*. 2023. Т. 25. № 3 (97). С. 43–54.

202. Пискливець Т. І. Вплив скелетної травми, ускладненої крововтратою різного ступеня, на функціональний стан нирок в експерименті. *Особливості науково-педагогічного процесу в період пандемії COVID-19* : матеріали пленуму Українського наукового товариства патофізіологів, 15–17 вересн. 2022 р. Тернопіль : ТНМУ, 2022. С. 65–66.

203. Пискливець Т. І. Вплив крововтрати різного ступеня на прояви дисфункції нирок за умов поєднаної скелетної травми. *XXII-і читання В. В. Підвисоцького* : Бюлетень матеріалів наукової конференції, 18–19 травня 2023 р. Одеса : УкрНДІ медицини транспорту, 2023. С. 116–117.

204. Prokhorenko O. O. The dynamics of cytolytic syndrome parameters in the period of late manifestations of cranioskeletal trauma in case of concomitant chronic hepatitis and the effectiveness of armadine correction. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021. Vol. 11, № 11. P. 392–401.

205. Царенко С. В. Нейрореаніматологія. Інтенсивна терапія черепно-мозгової травми. М. : Медицина, 2005. 352 с.

206. Михайлюк І. А., Гудима А. А., Михайлюк В. М. Динаміка показників цитолізу в умовах раннього періоду травматичної хвороби після скелетної, черепно-мозкової травми та їх поєднання. *Вісник наукових досліджень*. 2015. № 1. С. 120–122.

207. Серватович А. М., Гудима А. А. Динаміка показників ендогенної інтоксикації в період пізніх проявів травматичної хвороби після краніоскелетної травми та ефективність їх корекції фітозбором. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини*. 2016. № 1. С. 58–63.

208. Серватович А. М. Особливості процесів цитолізу в патогенезі перебігу пізніх проявів травматичної хвороби після краніоскелетної травми

та ефективність його корекції фітозасобом. *Вісник морської медицини*. 2016. № 3. С. 96–102.

209. Чекман И. С., Посохова К. А., Береговая Е. Г. Микросомальная ферментная система организма. Киев, 1996. 80 с.

210. Козак Д. В. Вплив експериментальної скелетної травми на інтенсивність процесів ліпідної пероксидації та антиоксидантного захисту в тканині серця. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2015. Т. 14, № 3. С. 73–76.

211. Study of dose-dependent effect of 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate on the contractile function of isolated rat heart / O. G. Kesarev, L. M. Danilenko, M. V. Pokrovskii et al. *Res. Result. Pharmacol. Clin. Pharmacol.* 2017. Vol. 3. P. 3–9.

212. Борис Р. М. Електронномікроскопічний стан нирки при експериментальній політравмі та ішемії. *Світ медицини та біології*. 2013. № 3, ч.1. С. 13–15.

213. Прохоренко О. О., Цимбалюк Г. Ю. Динаміка показників ендогенної інтоксикації в період пізніх проявів краніоскелетної травми за умов супутнього хронічного гепатиту та ефективність корекції армадіном. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2022. № 2. С. 115–123.

ДОДАТОК А.1

ЗАТВЕРДЖУЮ



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Дослідження впливу скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою в обсязі 1 і 2 % від маси тіла на метаболічні та функціональні порушення печінки й оцінка їх корекції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом.

2. Заклад, що розробив, його поштова адреса, ПІБ авторів: Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1, 46001, Україна.

Розроблювачі: Пискливець Тетяна Ігорівна, Шульгай Аркадій Гаврилович.

3. Джерела інформації: Пискливець Т. І., Шульгай А. Г. Функціональні та метаболічні порушення печінки за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою різного ступеня, та їх корекція. *Вісник морської медицини*. 223. № 3 (100). С. 181–190. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.10053121>

4. Впроваджено: Центральна науково-дослідна лабораторія ТНМУ
назва кафедри і навчального закладу

5. Термін впровадження: 2023 р.

6. Загальна кількість спостережень _____

7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації: У наукову роботу при дослідженні впливу скелетної травми та гострої крововтрати на метаболічні та функціональні порушення нирок та їх корекції.

Показники ефективності: Ускладнення скелетної травми гострою крововтратою в об'ємі 2 % від маси тіла через 1, 3 та 7 діб посттравматичного періоду супроводжується активацією процесів ліпідної пероксидації в печінки та сповільненням утворення та виділення жовчі. Застосування 3-оксипіридин 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату протягом 6 діб 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату в дозі 100 мг·кг⁻¹ через 7 діб експерименту суттєво зменшує прояви процесів ліпідної пероксидації та порушення жовчовидільної функції печінки, порівняно з аналогічними щурами без корекції.

8. Зауваження, пропозиції: _____

Відповідальний за впровадження _____

канд. мед. наук, доц. Лісничук Н. Є.
посада, прізвище, ім'я, по батькові

ДОДАТОК А.2

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з наукової роботи
Тернопільського національного
медичного університету
імені І.Я. Горбачевського

МОЗ України

проф. І. М. Кліщ

керівник закладу, в якому проведено впровадження

2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Вплив скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою в обсязі 1 і 2 % від маси тіла на метаболічні та функціональні порушення нирок і їх корекція 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом.

2. Заклад, що розробив, його поштова адреса, ПІБ авторів: Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1, 46001, Україна.

Розроблювачі: Пискливець Тетяна Ігорівна, Шульгай Аркадій Гаврилович.

3. Джерела інформації: Пискливець Т. І., Шульгай А. Г. Функціональні й метаболічні порушення нирок за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою різного ступеня тяжкості, та ефективність 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату в корекції виявлених порушень. Медична та клінічна хімія. 2023. Т. 25. № 3 (97). С. 43–54. DOI 10.11603/mcch.2410-681X.2023.i3.14130

4. Впроваджено: кафедра патологічної фізіології ТНМУ

назва кафедри і навчального закладу

5. Термін впровадження: 2022-2023 н.р.

6. Загальна кількість спостережень _____

7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації: У матеріали лекції та практичного заняття з курсу фармакології на тему «Патофізіологія нирок»

Показники ефективності: Ускладнення скелетної травми гострою крововтратою в об'ємі 2 % від маси тіла порівняно з аналогічною групою з 1 % крововтратою супроводжується більшою активацією процесів ліпідної пероксидації у кірковому і мозковому шарах нирки та зниженням швидкості клубочкової фільтрації. Застосування 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату в дозі 100 мг·кг⁻¹ у щурів зі скелетною травмою та гострою крововтратою в об'ємі 2 % від маси тіла порівняно зі щурами без корекції через 7 діб експерименту викликає суттєво менший вміст у кірковому і мозковому шарах нирки реагентів до тіобарбітурової кислоти та більшою швидкістю клубочкової фільтрації.

8. Зауваження, пропозиції: не вносилася
Відповідальний за впровадження О.В. Денефіль

д-р мед. наук, професор Денефіль О.В.

посада, прізвище, ім'я, по батькові

ДОДАТОК А.3

ЗАТВЕРДЖУЮ
Проректор з наукової роботи
Тернопільського національного
медичного університету
імені І.Я. Горбачевського



МОЗ України

проф. І. М. Кліщ

керівник закладу, в якому проведено впровадження

2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Вплив 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату на перебіг скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою в обсязі 1 і 2 % від маси тіла на метаболічні та функціональні порушення печінки.

2. Заклад, що розробив, його поштова адреса, ПІБ авторів: Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1, 46001, Україна.

Розроблювачі: Пискливець Тетяна Ігорівна, Шульгай Аркадій Гаврилович.

3. Джерела інформації: Пискливець Т. І., Шульгай А. Г. Функціональні та метаболічні порушення печінки за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою різного ступеня, та їх корекція. *Вісник морської медицини*. 223. № 3 (100). С. 181–190. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.10053121>

4. Впроваджено: кафедра фармакології з клінічною фармакологією ТНМУ
назва кафедри і навчального закладу

5. Термін впровадження: 2022-2023 н.р.

6. Загальна кількість спостережень _____

7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації: У матеріали лекції та практичного заняття з дисципліни «Лікарські засоби, які впливають на ЦНС».

Показники ефективності: Ускладнення скелетної травми гострою крововтратою в об'ємі 2 % від маси тіла через 1, 3 та 7 діб посттравматичного періоду супроводжується активацією процесів ліпідної пероксидації в печінки та сповільненням утворення та виділення жовчі. Застосування 3-оксипіридин 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату протягом 6 діб 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату в дозі 100 мг·кг⁻¹ через 7 діб експерименту суттєво зменшує прояви процесів ліпідної пероксидації та порушення жовчовидільної функції печінки, порівняно з аналогічними щурами без корекції.

8. Зауваження, пропозиції: _____

Відповідальний за впровадження _____

д-р мед. наук, проф. Олещук О. М.

посада, прізвище, ім'я, по батькові

ДОДАТОК А.4

„ЗАТВЕРДЖУЮ”

В.о. Першого і проректора Івано-Франківського національного медичного університету
д.фарм.н професор Андрій ГРИЦИК


„20” 09 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Вплив скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою в обсязі 1 і 2 % від маси тіла на метаболічні та функціональні порушення нирок і їх корекція 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом.
2. **Заклад, що розробив, його поштова адреса, ПІБ авторів:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1, 46001, Україна.
3. **Розроблювачі:** Пискливець Тетяна Ігорівна, Шульгай Аркадій Гаврилович.
3. **Джерела інформації:** Пискливець Т. І., Шульгай А. Г. Функціональні й метаболічні порушення нирок за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою різного ступеня тяжкості, та ефективність 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату в корекції виявлених порушень. Медична та клінічна хімія. 2023. Т. 25. № 3 (97). С. 43–54. DOI 10.11603/mcch.2410-681X.2023.i3.14130
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра патологічної фізіології Івано-Франківського національного медичного університету.
5. **Термін впровадження:** 2023 навчальний рік.
6. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації:** У матеріали лекції та практичного заняття з курсу патологічної фізіології на тему «Патофізіологія нирок».
7. **Показники ефективності:** Ускладнення скелетної травми гострою крововтратою в об'ємі 2 % від маси тіла порівняно з аналогічною групою з 1 % крововтратою супроводжується більшою активацією процесів ліпідної пероксидації у кірковому і мозковому шарах нирки та зниженням швидкості клубочкової фільтрації. Застосування 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату в дозі 100 мг·кг⁻¹ у щурів зі скелетною травмою та гострою крововтратою в об'ємі 2 % від маси тіла порівняно зі щурами без корекції через 7 діб експерименту викликає суттєво менший вміст у кірковому і мозковому шарах нирки реагентів до тіобарбітурової кислоти та більшою швидкістю клубочкової фільтрації.
7. **Зауваження, пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри патологічної фізіології
Івано-Франківського національного медичного
університету, доктор медичних наук, професор
Заслужений діяч науки і техніки України

 Любомир ЗАЯЦЬ

ДОДАТОК А.5

„ЗАТВЕРДЖУЮ”

Проректор з науково-педагогічної
роботи закладу вищої освіти Буковинського
державного медичного університету
доцент Володимир ХОДОРОВСЬКИЙ

„29” _____ 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Вплив скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою в обсязі 1 і 2 % від маси тіла на метаболічні та функціональні порушення нирок і їх корекція 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом.

2. Заклад, що розробив, його поштова адреса, ПІБ авторів: Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ Укоаіни, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1, 46001, Україна.

Розроблювачі: Пискливець Тетяна Ігорівна, Шульгай Аркадій Гаврилович.

3. Джерела інформації: Пискливець Т. І., Шульгай А. Г. Функціональні й метаболічні порушення нирок за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою різного ступеня тяжкості, та ефективність 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату в корекції виявлених порушень. Медична та клінічна хімія. 2023. Т. 25. № 3 (97). С. 43–54. DOI 10.11603/mcch.2410-681X.2023.i3.14130

4. Впроваджено: кафедра патологічної фізіології БДМУ
назва кафедри і навчального закладу

5. Термін впровадження: 2023-2024 н.р.

6. Загальна кількість спостережень _____

7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації: У матеріали лекції та практичного заняття з курсу патофізіології на тему «Патофізіологія нирок»

Показники ефективності: Ускладнення скелетної травми гострою крововтратою в об'ємі 2 % від маси тіла порівняно з аналогічною групою з 1 % крововтратою супроводжується більшою активацією процесів ліпідної пероксидації у кірковому і мозковому шарах нирки та зниженням швидкості клубочкової фільтрації. Застосування 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату в дозі 100 мг·кг⁻¹ у щурів зі скелетною травмою та гострою крововтратою в об'ємі 2 % від маси тіла порівняно зі щурами без корекції через 7 діб експерименту викликає суттєво менший вміст у кірковому і мозковому шарах нирки реагентів до тіобарбітурової кислоти та більшою швидкістю клубочкової фільтрації.

8. Зауваження, пропозиції: не має

Відповідальний за впровадження:
завідувач кафедри патологічної фізіології
закладу вищої освіти
Буковинського державного медичного
університету, д. мед. н., проф.

Юрій РОГОВИЙ

ДОДАТОК А.6

ЗАТВЕРДЖУЮ
В.о. директора ДЗ «Український
науково-практичний центр екстреної
медичної допомоги та медицини
катастроф МОЗ України»

проф. С. В. Єв
керівник закладу, в якому проведено впровадження

« 27 » 09 * 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Вплив скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою в обсязі 1 і 2 % від маси тіла на метаболічні та функціональні порушення печінки і їх корекція 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом.

2. **Заклад, що розробив, його поштова адреса, ПІБ авторів:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1, 46001, Україна.

Розроблювачі: Пискливець Тетяна Ігорівна, Шульгай Аркадій Гаврилович.

3. **Джерела інформації:** Пискливець Т. І., Шульгай А. Г. Функціональні та метаболічні порушення печінки за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою різного ступеня, та їх корекція. *Вісник морської медицини*. 223. № 3 (100). С. 181–190. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.10053121>

4. **Впроваджено:** навчально тренувальне відділення УПНЦЕМД і МК
назва кафедри і навчального закладу

5. **Термін впровадження:** 2022-2023 н.р.

6. **Загальна кількість спостережень** _____

7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації:** У матеріали підготовки бригад медицини катастроф з розділу «Інтенсивна терапія геморагічного шоку на догоспітальному етапі».

Показники ефективності: Ускладнення скелетної травми гострою крововтратою в об'ємі 2 % від маси тіла через 1, 3 та 7 діб посттравматичного періоду супроводжується активацією процесів ліпідної пероксидації в печінки та зниженням функціональної спроможності печінки. Застосування 3-оксипіридин 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату протягом 6 діб 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату в дозі 100 мг·кг⁻¹ через 7 діб експерименту суттєво зменшує прояви процесів ліпідної пероксидації та порушення функціонального стану печінки, порівняно з аналогічними групами без корекції.

8. **Зауваження, пропозиції:** _____

Відповідальний за впровадження _____

Казачков Віктор Євгенович
керівник команд медицини катастроф

посада, прізвище, ім'я, по батькові

ДОДАТОК Б

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Пискливець Т. І., Шульгай А. Г. Функціональні та метаболічні порушення печінки за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою різного ступеня, та їх корекція. *Вісник морської медицини*. 2023. № 3 (100). С. 181–190. DOI: 10.5281/zenodo.10053121

2. Пискливець Т. І., Шульгай А. Г. Функціональні й метаболічні порушення нирок за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою різного ступеня тяжкості, та ефективність 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату в корекції виявлених порушень. *Медична та клінічна хімія*. 2023. Т. 25. № 3 (97). С. 43–54. DOI 10.11603/mcch.2410-681X.2023.i3.14130

3. Пискливець Т. І., Шульгай А. Г. Динаміка показників цитолізу та ендогенної інтоксикації за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою різного ступеня, та їх корекція. *Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука*. 2023. № 3 (103) . С. 51–63. DOI 10.11603/2414-4533.2023.3.14151

4. Пискливець Т. І. Вплив крововтрати різного ступеня на динаміку показників ензимної ланки антиоксидантного захисту в печінці, кірковому та мозковому шарах нирок за умов поєднаної скелетної травми в ранній період травматичної хвороби. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини: матеріали LXIV підсумкової наук.-практ. конф., 11 черв. 2021 р. Тернопіль : ТНМУ, 2021. С. 170–171.*

5. Пискливець Т. І. Вплив крововтрати різного ступеня на динаміку показників пероксидного окиснення в печінці, кірковому та мозковому шарах нирок за умов поєднаної скелетної травми. *Матеріали XXV міжнар. мед. конгр. студентів і молодих вчених, 12-14 квітня 2021 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2021. С. 286.*

6. Пискливець Т. І. Вплив крововтрати різного ступеня на динаміку показників ендогенної інтоксикації за умов поєднаної скелетної травми. *Матеріали XXVI міжнар. мед. конгр. студентів і молодих вчених*, 13-15 квітня 2022 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2022. С. 160–161.

7. Пискливець Т. І. Вплив крововтрати різного ступеня на прояви синдрому цитолізу за умов поєднаної скелетної травми. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : матеріали LXV підсумкової наук.-практ. конф., 9 черв. 2022 р. Тернопіль : ТНМУ, 2022. С. 99.

8. Пискливець Т. І. Вплив скелетної травми, ускладненої крововтратою різного ступеня, на функціональний стан нирок в експерименті. *Особливості науково-педагогічного процесу в період пандемії COVID-19* : матеріали пленуму Українського наукового товариства патофізіологів, 15–17 вересн. 2022 р. Тернопіль : ТНМУ, 2022. С. 65–66.

9. Шульгай А. Г., Пискливець Т. І. Вплив крововтрати різного ступеня на прояви дисфункції печінки за умов поєднаної скелетної травми та їх корекція. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : матеріали LXVI підсумкової науко-практ. конф., 16–17 черв. 2023 р. Тернопіль : ТНМУ, 2023. С. 145–146.

10. Пискливець Т. І. Вплив крововтрати різного ступеня на прояви дисфункції нирок за умов поєднаної скелетної травми. *XXII-і читання В. В. Підвисоцького* : Бюлетень матеріалів наукової конференції, 18–19 травня 2023 р. Одеса : УкрНДІ медицини транспорту, 2023. С. 116–117.

ДОДАТОК В

Відомості про апробацію матеріалів дисертації:

- підсумкова LXIV науково-практична конференція «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль 11 червня 2021 р.) – *стендова доповідь і публікація;*
- XXV Міжнародний конгрес студентів та молодих вчених (м. Тернопіль, 12-14 квітня 2021 р.) – *усна доповідь і публікація;*
- XXVI Міжнародний конгрес студентів та молодих вчених (м. Тернопіль, 13-15 квітня 2022 р.) – *усна доповідь і публікація;*
- підсумкова LXV науково-практична конференція «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль 9 червня 2022 р.) – *стендова доповідь і публікація;*
- пленум Українського наукового товариства патофізіологів «Особливості науково-педагогічного процесу в період пандемії COVID-19» (м. Тернопіль, 15– 17 вересня 2022 р.) – *усна доповідь і публікація;*
- підсумкова LXVI науково-практична конференція «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль 16-17 червня 2023 р.) – *стендова доповідь і публікація;*
- *XXII-і читання В. В. Підвисоцького* (м. Одеса, 18-19 травня 2023 р.) – *публікація.*