

Міністерство охорони здоров'я України  
УКРАЇНСЬКА МЕДИЧНА СТОМАТОЛОГІЧНА АКАДЕМІЯ

Кваліфікаційна наукова праця  
на правах рукопису

Басараб Ярослав Олексійович

УДК 616.61:616-001.17-085:612.397

**ДИСЕРТАЦІЯ**

МЕТАБОЛІЧНІ ЗМІНИ В ТКАНИНАХ НИРОК У РІЗНІ СТАДІЇ  
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ОПІКОВОЇ ХВОРОБИ ТА  
ЇХ КОРЕКЦІЯ ЛІПНОМ

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 \_\_\_\_\_ Я.О. Басараб

Науковий керівник

Нетухайло Лілія Григорівна  
доктор медичних наук, професор

Полтава – 2021

## АНОТАЦІЯ

*Басараб Я.О.* Метаболічні зміни в тканинах нирок у різні стадії експериментальної опікової хвороби та їх корекція ліпіном. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина». – Українська медична стоматологічна академія МОЗ України, Полтава, 2021; Українська медична стоматологічна академія МОЗ України, Полтава, 2021.

У дисертації наведено теоретичне узагальнення і розв'язання наукової задачі, що полягає у з'ясуванні закономірностей розвитку оксидативно-нітрозативного стресу, протеїназно-інгібіторного дисбалансу та гіперкатаболізму білків і ліпідів у тканинах нирок з порушенням їх функціонального та морфологічного стану у динаміці розвитку експериментальної опікової хвороби та при застосуванні ліпосомальної форми фосфатидилхоліну (ліпіну).

Експерименти виконані на 86 білих щурах-самцях лінії Вістар масою 180-220 г. Використовували експериментальні, біохімічні, функціональні, патоморфологічні та математико-статистичні методи дослідження.

Моделювання ОХ супроводжується розвитком оксидативно-нітрозативного стресу в тканинах нирок, що підтверджується суттєвим збільшенням продукції супероксиданіонрадикала різними джерелами (ендоплазматичним ретикулумом та NO-синтазою, мітохондріальним дихальним ланцюгом, NADPH-оксидазою лейкоцитів), підвищенням активності індукцибельного ізоферменту NO-синтази (в стадію опікового шоку – в 2,83 рази,  $p < 0,001$ ) при зменшенні індексу спряження її конститутивних ізоформ (в стадію опікового шоку – в 1,85 рази,  $p < 0,001$ ), збільшенням концентрації пероксинітриду (в стадію опікового

шоку – в 3,18 раз, в стадію септикотоксемії – в 2,56 раз,  $p < 0,001$ ), надмірною окисною модифікацією протеїнів, декомпенсованим пероксидним окисненням ліпідів.

При відтворенні ОХ у тканинах нирок виявляються катаболічні розлади з дисбалансом протеїназно-інгібіторного потенціалу за декомпенсаторним типом, деполімеризацією колагену та протеогліканів, розвитком ендогенної інтоксикації, зменшенням вмісту загальних фосфоліпідів (у стадію опікового шоку – на 27,6%; в стадію токсемії – на 23,5%,  $p < 0,001$ ) та триацилгліцеролів (у стадію опікового шоку – на 48,9%, в стадію токсемії – на 54,9%;  $p < 0,001$ ), зростанням концентрації вільних жирних кислот (у стадію опікового шоку – в 2,21 раз; в стадію токсемії – в 2,4 раз,  $p < 0,001$ ) та пригніченням активності загальної лактатдегідрогенази (в стадію опікового шоку – на 27,9%,  $p < 0,001$ ) зі збільшенням ризику розвитку лактоацидозу.

Відтворення ОХ у щурів супроводжується змінами функціонального стану нирок та їх структури, характерними для гострої ниркової недостатності, з ознаками олігурії (у фазу опікового шоку) та поліурії (в періоди токсемії та септикотоксемії) з істотним зменшенням швидкості гломерулярної фільтрації (у стадію опікового шоку – на 65,5%; в стадію токсемії – вдвічі; в стадію септикотоксемії – на 41,4%,  $p < 0,001$ ), порушенням азотовидільної та натрійрегуляторної функцій нирок, формуванням у кірковій і мозковій речовинах нирок периваскулярного набряку та розладів мікроциркуляції.

Введення ліпосомальної форми фосфатидилхоліну суттєво обмежує у динаміці експериментальної ОХ розвиток оксидативно-нітрозативного стресу в тканинах нирок, що підтверджується вірогідним зменшенням продукції супероксиданіонрадикала, активності NO-синтази за рахунок її індукцибельної ізоформи (у стадію опікового шоку – на 35,9%; в стадію токсемії – на 43,1%,  $p < 0,001$ ), усуненням

дисбалансу між iNOS та cNOS зі збільшенням активності та спряження останньої, зменшенням концентрації пероксинітриту (в стадію опікового шоку – на 34,3%; в стадію пізньої токсемії – на 44,3%; в стадію септикотоксемії – на 44,3%,  $p < 0,001$ ), вмісту окисно-модифікованих протеїнів (у стадію опікового шоку – на 17,4%; в стадію пізньої токсемії – на 32,8%,  $p < 0,001$ ), підвищенням антиоксидантного потенціалу та зменшенням тривалості декомпенсованого перебігу пероксидного окиснення ліпідів.

Застосування ліпосомальної форми фосфатидилхоліну значно обмежує у динаміці експериментальної ОХ катаболічні розлади в тканинах нирок: протеолітичну активність, деполімеризацією білків сполучної тканини (колагену та протеогліканів), ліполіз, істотно зменшує розвиток ендогенної інтоксикації (особливо в період септикотоксемії), збільшує активність лактатдегідрогенази (в стадію септикотоксемії – на 17,1%,  $p < 0,001$ ).

Введення ліпосомальної форми фосфатидилхоліну на тлі експериментальної опікової хвороби покращує функціональний стан і структуру нирок (переважно у періоди токсемії та септикотоксемії): суттєво збільшує гломерулярну фільтрацію (в стадію пізньої токсемії – на 24,1%,  $p < 0,001$ ; в стадію септикотоксемії – на 29,4%,  $p < 0,01$ ), коригує показники азотовидільної та іонорегуляторної функцій нирок, обмежує порушення мікроциркуляції, набряк інтерстицію та запальну інфільтрацію.

*Наукова новизна одержаних результатів.* Виявлено, що моделювання ОХ, починаючи з фази опікового шоку, супроводжується розвитком оксидативно-нітрозативного стресу в тканинах нирок, що підтверджується суттєвим збільшенням продукції супероксиданіонрадикала різними джерелами (ендоплазматичним ретикулумом та NO-синтазою, мітохондріальним дихальним ланцюгом,

NADPH-оксидазою лейкоцитів), підвищенням активності індукбельного ізоферменту NO-синтази при зменшенні індексу спряження її конститутивних ізоформ, збільшенням концентрації пероксинітриту, надмірною окисною модифікацією протеїнів, декомпенсованим пероксидним окисненням ліпідів.

Показано, що при відтворенні ОХ, починаючи з фази опікового шоку, у тканинах нирок виявляються катаболічні розлади з дисбалансом протеїназно-інгібіторного потенціалу за декомпенсаторним типом, деполімеризацією колагену та протеогліканів, розвитком ендогенної інтоксикації, зменшенням вмісту загальних фосфоліпідів та триацилгліцеролів, зростанням концентрації вільних жирних кислот та пригніченням активності загальної лактатдегідрогенази зі збільшенням ризику розвитку лактоацидозу.

Отримало подальший розвиток уявлення, що відтворення ОХ у щурів супроводжується змінами функціонального стану нирок та їх структури, характерними для гострої ниркової недостатності, з ознаками олігурії (у фазу опікового шоку) та поліурії (в періоди токсемії та септикотоксемії) з істотним зменшенням гломерулярної фільтрації, порушенням азотовидільної та натрійрегуляторної функцій нирок, формуванням у кірковій і мозковій речовинах нирок периваскулярного набряку та розладів мікроциркуляції.

Вперше виявлено, що введення ліпосомальної форми фосфатидилхоліну на тлі експериментальної ОХ суттєво обмежує розвиток оксидативно-нітрозативного стресу та катаболічні розлади в тканинах нирок (протеолітичну активність, деполімеризацією білків сполучної тканини, ліполіз), істотно зменшує розвиток ендогенної інтоксикації (особливо в період септикотоксемії).

Вперше виявлено, що застосування ліпосомальної форми фосфатидилхоліну за умов експериментальної ОХ покращує

функціональний стан і структуру нирок (переважно у періоди токсемії та септикотоксемії): суттєво збільшує гломерулярну фільтрацію, коригує показники азотовидільної та іонорегуляторної функцій нирок, обмежує порушення мікроциркуляції, набряк інтерстицію та запальну інфільтрацію.

*Практичне значення одержаних результатів.* Одержані результати доповнюють уявлення щодо патогенезу гострого пошкодження нирок та механізмів нефропротекторної дії ліпосомальної форми фосфатидилхоліну (ліпіну) за умов ОХ. Робота містить експериментальне обґрунтування доцільності подальших досліджень ліпіну як засобу корекції функціонально-метаболических і структурних розладів нирок при термічних опіках.

Розроблено новий спосіб моделювання експериментальної терапії пошкодження нирок при опіковій хворобі (патент України 91764 А), спосіб оцінки тяжкості ендогенної метаболічної інтоксикації у внутрішніх органах при термічній травмі (патент України 118359 А) та спосіб визначення активності NO-ергічної системи в тканинах нирок при експериментальній опіковій хворобі (патент України 144761). Видано інформаційні листи про нововведення в сфері охорони здоров'я.

**Ключові слова:** опіки; опікова хвороба; окисно-нітрозативний стрес; вільнорадикальні процеси; білковий, ліпідний, вуглеводний метаболізм; функції нирок; гостре пошкодження нирок; ліпосомальна форма фосфатидилхоліну (ліпін).

## SUMMARY

*Basarab Ya.O.* Metabolic changes in kidney tissues in different stages of experimental burn disease and their correction with lipin. – Qualification research work. Manuscript.

Dissertation for a Doctor of Philosophy Degree, Specialty “Medicine”. – Ukrainian Medical Stomatological Academy, Ministry of Health of Ukraine, Poltava, 2021; Ukrainian Medical Stomatological Academy, Ministry of Health of Ukraine, Poltava, 2021.

The dissertation provides theoretical generalization and solution of a scientific problem, which focus is to substantiate the patterns of oxidative-nitrosative stress, proteinase-inhibitory imbalance and protein and lipid hypercatabolism in kidney tissues with their functional and morphological state disorders in the dynamics of experimental burn disease and the use of liposomal form of phosphatidylcholine (lipin).

The experiment series included 86 white male Wistar rats weighing 180-220 g. The methodology included experimental, biochemical, functional, pathomorphological and mathematical-statistical research methods and techniques.

BD modelling is accompanied by the development of oxidative-nitrosative stress in renal tissues that is confirmed by a significant increase in the superoxide anion radical production by various sources (endoplasmic reticulum and NO synthase, mitochondrial respiratory chain, leukocyte NADPH oxidase); by the growth in the activity of inducible isozyme of NO-synthase (in the stage of burn shock in 2.83 times,  $p < 0.001$ ) with a decline in the conjugation index of its constitutive isoforms (in the stage of burn shock in 1.85 times,  $p < 0.001$ ); by the rise in the concentration of peroxynitrite (in the stage of burn shock in 3.18 times, in the stage of septicotemia in 2.56 times), excessive oxidative modification of proteins, and decompensated lipid peroxidation.

During the BD simulation kidney tissues show signs of hypermetabolic condition with imbalance of proteinase-inhibitory potential by decompensatory type, depolymerization of collagen and proteoglycans, the development of endogenous intoxication, decrease in the content of general phospholipids (in the stage of burn shock – by 27.6%, in the stage of toxemia – by 23.5%;  $p<0.001$ ), and triacylglycerols (in the stage of burn shock – by 48.9%, in the stage of toxemia – by 54.9%;  $p<0.001$ ), the growing concentration of free fatty acids (in the stage of burn shock – in 2.21 times, in the stage of toxemia – in 2.4 times,  $p<0.001$ ), and inhibition of the activity of total lactate dehydrogenase (in the stage of burn shock – by 27.9%,  $p<0.001$ ) with an increased risk of lactic acidosis.

BD modelling in rats is accompanied by changes in the functional state of the kidneys and their structure, characteristic of acute renal failure, with signs of oliguria (in the phase of burn shock) and polyuria (in periods of toxemia and septicotoxemia) and a sufficiently lowered glomerular filtration rate (in the stage of burn shock – by 65.5%, in the stage of toxemia – twice, in the stage of septicotoxemia – by 41.4%,  $p<0.001$ ), impaired nitrogen-releasing and sodium-regulatory functions of the kidneys, the formation of perivascular edema and microcirculatory disorders in the cortical and medullary substances of the kidneys.

The administration of lipin significantly limits the development of oxidative-nitrosative stress in renal tissues in the dynamics of experimental BD, as evidenced by a probable decrease in superoxide anion radical, NO-synthase activity due to its inducible isoform (in the stage of burn shock – by 35.9%; in the stage of toxemia – by 43.1%,  $p<0.001$ ), by redressing the imbalance between iNOS and cNOS with increasing activity and conjugation of the latter, by reducing the concentration of peroxynitrite (in the stage of burn shock – by 34.3%, in the stage of late toxemia – by 44.3%; in the stage of septicotoxemia – by 44.3%,  $p<0.001$ ), the content of oxidatively modified proteins (in the stage of burn shock – by 17.4%; in the stage of late toxemia – by 32.8%,  $p<0.001$ ), increased



antioxidant potential and lowered duration of the decompensated course of lipid peroxidation.

Applying lipin considerably restrains the manifestations of hypermetabolism in renal tissues: proteolytic activity, depolymerization of connective tissue proteins (collagen and proteoglycans), lipolysis; significantly reduces the development of endogenous intoxication (especially during septicotoxemia), and accelerates the lactate dehydrogenase activity (in the stage of septicotoxemia by 17.1%,  $p < 0.001$ ).

The administration of lipin through the course of experimental burn disease improves the functional state and structure of the kidneys (mainly in periods of toxemia and septicotoxemia): significantly increases glomerular filtration (in the stage of late toxemia – by 24.1%,  $p < 0.001$ ; in the stage of septicotoxemia – by 29.4 %,  $p < 0.01$ ), corrects the indicators of nitrogen and ion-regulatory functions of the kidneys, limits microcirculatory disorders, interstitial edema and inflammatory infiltration.

*Scientific novelty of obtained results.* The research has demonstrated the BD modelling, starting from the phase of burn shock, is accompanied by the development of oxidative-nitrosative stress in renal tissues as evidenced by a significant increase in superoxide anion radical production by various sources (endoplasmic reticulum and NO synthase, mitochondrial respiratory chain, leukocyte NADPH-oxidase), increased activity of inducible isoenzyme of NO-synthase with the decreasing conjugation index of its constitutive isoforms, rise in the concentration of peroxynitrite, excessive oxidative modification of proteins, decompensated lipid peroxidation.

The study has shown that during the course of modelled BD, starting from the phase of burn shock, in the tissues of the kidneys there are signs of hypermetabolic state with imbalance of proteinase-inhibitory potential by decompensatory type, depolymerization of collagen and proteoglycans, the development of endogenous intoxication, the decrease in the content of total

phospholipids and triacylglycerides, the increase in the free fatty acid content and suppression of total lactate dehydrogenase activity with an increased risk of lactic acidosis.

The study has provided the further evidence that BD modelling in rats is accompanied by changes in the functional state of the kidneys and their structure, characteristic of acute renal failure, with signs of oliguria (in the phase of burn shock) and polyuria (during toxemia and septicotoxemia) with a significant decrease in glomerular filtration, nitrogen and sodium-regulatory functions of the kidneys, the formation of perivascular edema and microcirculatory disorders in the cortical and medullary substances of the kidneys.

For the first time it has been found out the administration of lipin during the course of experimental BD significantly limits the development of oxidative-nitrosative stress and signs of hypermetabolism in renal tissues (proteolytic activity, depolymerization of connective tissue proteins, lipolysis), significantly reduces the development of endogenous intoxication (especially during the stage of septicotoxemia).

The study is the first to have revealed the use of lipin under experimental BD improves the functional state and structure of the kidneys (mainly in periods of toxemia and septicotoxemia): significantly increases glomerular filtration, corrects nitrogen and ion-regulatory function of the kidneys, restrains microcirculatory disorders, interstitial edema and inflammatory infiltration.

*Practical relevance of obtained results.* The results obtained contribute to the concept on the pathogenesis of acute kidney damage and the mechanisms of nephroprotective action of the liposomal form of phosphatidylcholine (lipin) in burn disease. This dissertation provides the experimental evidence on the practicability of further investigations of lipin as a means to correct functional, metabolic and structural disorders of the kidneys in thermal burns.

Based on the findings obtained, a method of modelling experimental therapy of kidney damage in burn disease (Patent of Ukraine 91764 A), a method

for assessing the severity of endogenous metabolic intoxication in internal organs in thermal injury (Patent of Ukraine 118359 A), and a method for assessing the activity of the NO-ergic system in kidney tissues in experimental burn disease (Patent of Ukraine 144761) have been elaborated. Information letters on innovations in the field of health care have been issued.

**Key words:** burns; burn disease; oxidative-nitrosative stress; free radical processes; protein, lipid, carbohydrate metabolism; kidney function; acute kidney injury; liposomal form of phosphatidylcholine (lipin).

### Список публікацій здобувача за темою дисертації

*1) в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:*

1. Басараб ЯО, Нетюхайло ЛГ. Стан вільнорадикальних процесів та антиоксидантної системи в нирках щурів в різні стадії експериментальної опікової хвороби. Таврический медико-биологический вестник. 2012;15(3, ч. 1):31-33. (Особиста участь дисертанта – аналіз літературних даних, організація та проведення досліджень, інтерпретація результатів, написання статті).

2. Нетюхайло ЛГ, Бондаренко ВВ, Сухомлин ТА, Басараб ЯО. Синдром «эндогенной» метаболической интоксикации во внутренних органах при экспериментальной ожоговой болезни. Современные достижения азербайджанской медицины. 2014;(1):88-91. (Безпосередньо дисертанту належать результати щодо вмісту молекул середньої маси у тканинах нирок за умов експериментальної опікової хвороби).

3. Нетюхайло ЛГ, Сухомлин ТА, Басараб ЯО, Бондаренко ВВ, Харченко СВ. Состояние антиоксидантной системы внутренних органов крыс при ожоговой болезни. Бюллетень сибирской медицины. 2014; 13(3):51-55. (Безпосередньо дисертанту належать результати щодо стану

антиоксидантної системи у тканинах нирок за умов експериментальної опікової хвороби).

4. Сухомлин ТА, Басараб ЯО. Вплив препарату Ліпін на показники вуглеводного обміну при опіковій хворобі. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. 2014;14(4):226-228. (Безпосередньо дисертанту належать результати щодо впливу препарату Ліпін на показники вуглеводного обміну в тканинах нирок за умов експериментальної опікової хвороби).

5. Нетюхайло ЛГ, Басараб ЯО. Дія ліпіну на ферментативну ланку антиоксидантної системи нирок щурів при опіковій хворобі. Експериментальна і клінічна медицина. 2016;(2):133-137. (Особиста участь дисертанта – аналіз літературних даних, організація та проведення досліджень, інтерпретація результатів, написання статті).

6. Басараб ЯО. NO-ергічна система в тканинах нирок при опіковій хворобі. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. 2019;19(2):107-109.

7. Basarab YaO, Netyukhailo LH. Effects of liposomal form of phosphatidylcholine on oxidative-nitrosative stress in renal tissues of rats in burn disease. Journal of Education, Health and Sport. 2020;10(10):191-200. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.10.017> (Особиста участь дисертанта – аналіз літературних даних, організація та проведення досліджень, інтерпретація результатів, написання статті).

*2) які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:*

8. Нетюхайло ЛГ, Басараб ЯО. Показники окисної модифікації білків у нирках при опіковій хворобі. Мат. наук.-практ. конф. «Біохімічні основи патогенезу ураження внутрішніх органів різної етіології та способи їх фармакологічної корекції» (м. Тернопіль, 3-4 листопада 2011 р.). Медична хімія. 2011;13(4):167. (Особиста участь

дисертанта – аналіз літературних даних, організація та проведення досліджень, інтерпретація результатів, написання тез доповіді).

9. Сухомлин ТА, Басараб ЯО. Вільнорадикальні процеси у легенях і нирках щурів при експериментальній опіковій хворобі. Фізіологія: від молекул до організму: мат. II конф. молодих учених.: тези доп. Київ; 2012. С. 135. (Безпосередньо дисертанту належать результати щодо вільнорадикальних процесів у тканинах нирок за умов експериментальної опікової хвороби).

10. Нетюхайло ЛГ, Клименко МО, Сухомлин ТА, Харченко СВ, Бондаренко ВВ, Басараб ЯО. Протеїназно-інгібіторний потенціал внутрішніх органів при опіковій хворобі. VI конгрес патофізіологів України: мат. Таврический медико-биологический вестник. 2012;15 (3, ч.2):362. (Безпосередньо дисертанту належать результати щодо дослідження протеїназно-інгібіторного потенціалу в тканинах нирок за умов експериментальної опікової хвороби).

11. Нетюхайло ЛГ, Клименко МО, Сухомлин ТА, Харченко СВ, Бондаренко ВВ, Басараб ЯО. Корекція препаратом «Ліпін» змін протеїназно-інгібіторного потенціалу внутрішніх органів щурів при опіковій хворобі. XIV конгрес Світової федерації українських лікарських товариств: мат. Донецьк – Київ – Чікаго; 2012. С. 67. (Безпосередньо дисертанту належать результати щодо впливу ліпіну на протеїназно-інгібіторний потенціал у тканинах нирок за умов експериментальної опікової хвороби).

12. Нетюхайло ЛГ, Басараб ЯО. Свободно-радикальные процессы в тканях почек крыс при экспериментальной ожоговой болезни. Активные формы кислорода, оксид азота, антиоксиданты и здоровье человека: VIII нац. науч.-практ. конф. с международ. участием: (Смоленск, 25-29 мая 2014 г.): мат. Смоленск; 2014. С. 146-147. (Особиста участь дисертанта – аналіз літературних даних, організація та

проведення досліджень, інтерпретація результатів, написання тез доповіді).

13. Netyukhailo LG, Basarab YaA. Experimental correction of oxidative stress in rats' kidneys as a result of burn disease treated by "Lipin". 7<sup>th</sup> International Congress of Pathophysiology. Rabat, Morocco (4-7 September, 2014): abstracts. Rabat; 2014. P.123. (Особиста участь дисертанта – аналіз літературних даних, організація та проведення досліджень, інтерпретація результатів, написання тез доповіді).

14. Нетюхайло ЛГ, Сухомлин ТА, Басараб ЯА, Харченко СВ, Бондаренко ВВ, Ищейкина ЛК, Аветиков ДС. Содержание малонового диальдегида во внутренних органах при ожоговой болезни. Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения: тр. IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием (Санкт-Петербург, 20–22 ноября 2014 г.). Т.9, ч. 2. Санкт-Петербург; 2014. С.752-753. (Безпосередньо дисертанту належать результати щодо дослідження вмісту вторинних продуктів ПОЛ у тканинах нирок за умов експериментальної опікової хвороби).

15. Нетюхайло ЛГ, Басараб ЯО. Окислительно-модифицированные белки в тканях почек крыс при экспериментальной ожоговой болезни. Научные труды IV съезда физиологов СНГ (Сочи – Дагомыс, Россия, 8–12 октября 2014). Сочи – Дагомыс; 2014. С.119. (Особиста участь дисертанта – аналіз літературних даних, організація та проведення досліджень, інтерпретація результатів, написання тез доповіді).

16. Нетюхайло ЛГ, Басараб ЯО, Ананьева ММ. Вміст тригліцеридів у нирках щурів за умов опікової хвороби. Перспективи розвитку медичної науки і освіти: збірник тез доповідей Всеукраїнської науково-методичної конференції, присвяченої 25-річчю Медичного інституту Сумського державного університету (м. Суми, 16-17 листопада 2017 р.). Суми: СумДУ; 2017. С. 73. (Особиста участь

дисертанта – аналіз літературних даних, організація та проведення досліджень, інтерпретація результатів, написання тез доповіді).

17. Клименко МО, Нетюхайло ЛГ, Басараб ЯО, Сухомлин ТА, Бондаренко ВВ, Харченко СВ. Механізми ушкодження внутрішніх органів при опіковій хворобі. Інтегративні механізми патологічних процесів: від експериментальних досліджень до клінічної практики: VII пленум Укр. наук. тов. патофізіологів та наук.-практ. конф., присвячені 110-річчю з дня народження чл.-кор. АМН СРСР, проф. М.Н. Зайка: мат. доп. (Полтава, 11-12 жовтня 2018 р.). Полтава; 2018. С. 37-38. (Безпосередньо дисертанту належать результати щодо патогенезу пошкодження нирок за умов експериментальної опікової хвороби).

18. Басараб ЯО. Вплив ліпіну на показники екскреторної та іонорегуляторної функцій нирок щурів за умов експериментальної опікової хвороби. Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція: III Науково-практична Інтернет-конференція з міжнародною участю: тези доп. (Харків, 19 листопада 2020 р.). Харків: Вид-во НФаУ; 2020. С. 58.

19. Басараб ЯО, Ніколенко ДЄ. Патоморфологічні зміни в тканинах нирок щурів при експериментальній опіковій хворобі за умов корекції ліпосомальною формою фосфатидилхоліну. Медична наука в практику охорони здоров'я: всеукр. наук.-практ. конф.: мат. доп. (Полтава, 27 листопада 2020 р.). Полтава, 2020. С. 32. (Особиста участь дисертанта – аналіз літературних даних, організація та проведення досліджень, інтерпретація результатів, написання тез доповіді).

*3) які додатково відображають наукові результати дисертації:*

20. Нетюхайло ЛГ, Іщейкіна ЛК, Басараб ЯО. Механізми та роль апоптозу при опіках. Молодий вчений. 2014;(1):163-168. (Особиста участь дисертанта – аналіз літературних даних і результатів власних досліджень щодо структурних розладів при опіках).

21. Нетюхайло ЛГ, Басараб ЯО. Механізми запалення у обпечених. Молодий вчений. 2014;(4):89-97. (Особиста участь дисертанта – аналіз літературних даних і результатів власних досліджень щодо метаболічних розладів при опіках, написання статті).

22. Нетюхайло ЛГ, Басараб ЯО, винахідники; ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», заявник і патентовласник. Спосіб моделювання лікування запальних захворювань нирок при опіковій хворобі. Патент України 91764 А; заявл. 06.03.2014; опубл. 10.07.2014, бюл. № 13. (Особиста участь дисертанта – аналіз літературних даних, написання опису корисної моделі).

23. Нетюхайло ЛГ, Іщейкіна ЛК, Басараб ЯО, Харченко СВ. Сучасні уявлення про NO-регулюючу систему. Молодий вчений. 2015;(1):156-158. (Особиста участь дисертанта – аналіз літературних даних і результатів власних досліджень щодо механізмів нітрозативного стресу при опіках).

24. Нетюхайло ЛГ, Басараб ЯО, Сухомлин ТА, Бондаренко ВВ, Харченко СВ, Іщейкіна ЛК, винахідники; ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», заявник і патентовласник. Спосіб оцінки тяжкості ендогенної метаболічної інтоксикації у внутрішніх органах при термічній травмі. Патент України 118359 А; заявл. 22.12.2016; опубл. 10.08.2017, бюл. №15. (Особиста участь дисертанта – аналіз літературних даних, написання опису корисної моделі).

25. Нетюхайло ЛГ, Басараб ЯО, Сухомлин ТА, Бондаренко ВВ, Харченко СВ, Іщейкіна ЛК. Спосіб корекції метаболічного ацидозу в нирках та легенях при термічній травмі. Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я №272-2018. Вип. 1 з проблеми «Нормальна та патологічна фізіологія». Київ, 2018. (Безпосередньо дисертанту належать результати щодо корекції метаболічного ацидозу в нирках за умов експериментальної опікової хвороби).



26. Нетюхайло ЛГ, Басараб ЯО, Сухомлин ТА, Бондаренко ВВ, Харченко СВ, Іщейкіна ЛК. Спосіб оцінки тяжкості ендогенної метаболічної інтоксикації у внутрішніх органах при термічній травмі. Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я. 2018;(4):522-523 (№587/4/17). (Безпосередньо дисертанту належать результати щодо вмісту молекул середньої маси у тканинах нирок за умов експериментальної опікової хвороби).

27. Нетюхайло ЛГ, Басараб ЯО, Сухомлин ТА, Бондаренко ВВ, Харченко СВ, Іщейкіна ЛК. Спосіб оцінки тяжкості ендогенної метаболічної інтоксикації у внутрішніх органах при термічній травмі. Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я. №7-2019. Вип. 1 з проблеми «Нормальна та патологічна фізіологія».- Київ, 2019. (Безпосередньо дисертанту належать результати щодо вмісту молекул середньої маси у тканинах нирок за умов експериментальної опікової хвороби).

28. Нетюхайло ЛГ, Басараб ЯО, Гордієнко ЛП, винахідники; Українська медична стоматологічна академія, заявник і патентовласник. Спосіб визначення активності NO-ергічної системи в тканинах нирок при експериментальній опіковій хворобі. Патент України 144761; заявл. 12.05.2020; опубл. 26.10.2020, бюл. № 20. (Особиста участь дисертанта – аналіз літературних даних, написання опису корисної моделі).

## ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	21
ВСТУП	23
РОЗДІЛ 1. МЕХАНІЗМИ МЕТАБОЛІЧНИХ РОЗЛАДІВ В НИРКАХ ПРИ ОПІКОВІЙ ХВОРОБИ ТА ЇХНЯ КОРЕКЦІЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	32
1.1. Роль метаболізму у нирках у забезпеченні їхніх функцій	32
1.2. Механізми порушення метаболізму в тканинах нирок за умов опікової хвороби	38
1.3. Принципи корекції функціонально-метаболічних розладів нирок при опіковій хворобі	45
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	56
2.1. Експериментальний розподіл лабораторних тварин	56
2.2. Біоетичні, правові та метрологічні аспекти дослідження	57
2.3. Методика моделювання опікової хвороби	58
2.4. Методика застосування антигіпоксичного засобу	59
2.5. Біохімічні методи дослідження	59
2.6. Методи дослідження функції нирок	63
2.7. Патоморфологічні методи дослідження	63
2.8. Математико-статистичні методи	64
РОЗДІЛ 3. МЕТАБОЛІЧНІ, ФУНКЦІОНАЛЬНІ ТА СТРУКТУРНІ ЗМІНИ В ТКАНИНАХ НИРОК ЩУРІВ ПРИ ОПІКОВІЙ ХВОРОБИ	65
3.1. Показники вільнорадикальних процесів та антиоксидантної системи в тканинах нирок щурів при експериментальній опіковій хворобі	65
3.2. NO-ергічна система в тканинах нирок щурів при експериментальній опіковій хворобі	70

3.3. Протеїназно-інгібіторний баланс і катаболізм білків у тканинах нирок при експериментальній опіковій хворобі	74
3.4. Стан ліпідного обміну в тканинах нирок щурів при опіковій Хворобі	78
3.5. Активність лактатдегідрогенази в тканинах нирок щурів при опіковій хворобі	80
3.6. Порушення екскреторної та натрійрегуляторної функцій нирок щурів при опіковій хворобі	82
3.7. Патоморфологічні зміни в тканинах нирок щурів при опіковій хворобі	86
РОЗДІЛ 4. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА КОРЕКЦІЯ МЕТАБОЛІЧНИХ, ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ТА СТРУКТУРНИХ ПОРУШЕНЬ В НИРКАХ ЩУРІВ ЗА УМОВ ОПІКОВОЇ ХВОРОБИ ЛІПОСОМАЛЬНОЮ ФОРМОЮ ФОСФАТИДИЛХОЛІНУ	102
4.1. Показники вільнорадикальних процесів та антиоксидантної системи в тканинах нирок щурів при експериментальній опіковій хворобі за умов корекції ліпіном	102
4.2. NO-ергічна система в тканинах нирок щурів при експериментальній опіковій хворобі за умов корекції ліпіном	111
4.3. Протеїназно-інгібіторний баланс і катаболізм білків у тканинах нирок при експериментальній опіковій хворобі за умов корекції ліпіном	116
4.4. Стан ліпідного обміну в тканинах нирок щурів при опіковій хворобі за умов корекції ліпіном	121
4.5. Активність лактатдегідрогенази в тканинах нирок щурів при опіковій хворобі за умов корекції ліпіном	123
4.6. Порушення екскреторної та натрійрегуляторної функцій нирок щурів при експериментальній опіковій хворобі за умов корекції ліпіном	125

4.7. Патоморфологічні зміни в тканинах нирок щурів при експериментальній опіковій хворобі за умов корекції ліпіном	131
РОЗДІЛ 5. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	139
ВИСНОВКИ	153
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	156
ДОДАТКИ	190

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- АФК – активні форми кисню
- АФА – активні форми азоту
- ВЖК – вільні жирні кислоти
- ГНН – гостра ниркова недостатність
- ГПН – гостре пошкодження нирок
- ЕТЛ – електронно-транспортний ланцюг
- ОХ – опікова хвороба
- ПОЛ – пероксидне окиснення ліпідів
- СЗВ – системна запальна відповідь
- ТБК – тіобарбітурова кислота
- ЦТК – цикл трикарбонових кислот (цикл лимонної кислоти, цикл Кребса)
- АТФ – аденозинтрифосфат
- cGMP – циклічний гуанозинмонофосфат
- DAMPs – молекулярні патерни, що асоційовані з ушкодженням  
(англ. Danger-Associated Molecular Patterns)
- DNA – дезоксирибонуклеїнова кислота
- GFR – швидкість гломерулярної фільтрації (англ. Glomerular Filtration Rate)
- GGT – γ-глутамілтранспептидаза
- GSH – глутатіон відновлений
- HMGB1 – амфотерин, негістоновий ядерний білок (англ. High Mobility Group Box 1)
- IL – інтерлейкін (и)
- LDH – лактатдегідрогеназа
- LPS – ліпополісахарид

MODS – синдром поліорганної недостатності (англ. Multiple Organ Dysfunction Syndrome)

mRNA – матрична рибонуклеїнова кислота

mt DNA – мітохондріальна дезоксирибонуклеїнова кислота (англ. mitochondrial DNA)

NADH – нікотинамідаденіндинуклеотид відновлений

NADPH – нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат відновлений

NG – нейтральна глюкозидаза

NF-κB – нуклеарний фактор каппа В (англ. Nuclear Factor Kappa-light-chain-enhancer of activated B cells)

NOS (cNOS, nNOS, eNOS, iNOS) – синтази оксиду азоту (конститутивні, нейрональна, ендотеліальна, індукцибельна)

PAMPs – патоген-асоційовані молекулярні шаблони (патерни) (англ. Pathogen-Associated Molecular Patterns)

PGE2 – простагландин E2

SOD – супероксиддисмутаза

SIRS – синдром системної запальної відповіді (англ. Systemic Inflammatory Response Syndrome)

TGF – трансформувальний фактор росту

TNF – фактор некрозу пухлини

## ВСТУП

**Актуальність теми.** В останні роки є тенденція до росту опікового травматизму не тільки в побуті, але й внаслідок збільшення числа різних катастроф, стихійних лих і військових дій [3, 46, 47, 141, 160, 293]. Слід зазначити, що за видами ушкоджень у військовослужбовців-учасників антитерористичної операції, які лікувались у військових госпіталях у 2014 та 2015 роках, термічні ураження складали 3,8% та 2,3% відповідно [129].

Опіки є однією з розповсюджених у світі форм травматизму. За оцінками ВООЗ, щорічно у всьому світі щорічно трапляється 11 млн травм від опіків, з яких 180 тис. є смертельними [287]. За даними Національного центру запобігання й контролю ушкоджень (National Center for Injury Prevention and Control, США), за рік число пацієнтів з опіками становить приблизно 1,2 млн осіб (0,4% від загального числа жителів). Первинні витрати на лікування пацієнта в опіковому центрі для США становлять близько 200 тис. доларів, а сумарні річні витрати – 11-18 млрд. доларів [165, 230].

В Україні щорічно реєструється 500-700 тис. хворих з опіками, з яких 100-140 тис. госпіталізуються [46]. Згідно зі статистичними даними ВООЗ, опіки є 3-ю за частотою причиною смерті від травм.

Термічні ураження, як відомо, спричиняють системний каскад метаболічних, функціональних та структурних змін, відомий як опікова хвороба (ОХ), що негативно впливає на внутрішні органи та сприяє розвитку поліорганної недостатності [159, 177, 194, 196, 197, 213, 259]. Одним із наслідків тяжких опіків може бути розвиток гострої ниркової недостатності (ГНН). У 2007 році робочою групою міжнародного консорціуму AKIN (“Acute Kidney Injury Network”) з метою відображення повного спектра гострої ниркової дисфункції замість

«ГНН» було запропоновано термін «гостре пошкодження нирок» (ГПН або АКІ, від англ. Acute Kidney Injury) [138, 218, 222]. «ГПН» – поняття більш широке, ніж «ГНН», покликане, на думку експертів, відобразити оборотну (в більшості випадків) природу пошкодження нирок. У середньому в 15% випадків комплекс функціональних змін у нирках при опіковій хворобі (ОХ) відповідає критеріям ГПН [39, 164, 167, 178, 208, 212, 245, 275, 288]. При цьому смертність від опікової хвороби, ускладненої ГПН, складає 80% [166].

Як відомо, динаміка перебудови функціонального стану та структури нирок є віддзеркаленням їхнього метаболічного стану та має відповідати поняттю функціонально-метаболічного континууму, який полягає в забезпеченні функцій організму адекватною кількістю енергетичних і пластичних субстратів [19-22].

Проте механізми метаболічних, функціональних та морфологічних ниркових порушень у різних періодах опікової хвороби все ще з'ясовані недостатньо.

Певні перспективи патогенетичної терапії патології нирок за умов ОХ можуть бути пов'язані з використанням ліпосомальної форми природного ліофілізованого фосфатидилхоліну – препарату «Ліпін», який має антигіпоксичну, антиоксидантну, мембранопротекторну, протизапальну та дезінтоксикаційну дію, а також здатність покращувати регіонарну гемодинаміку в різних органах [35]. Ліпін, призначений у стадію опікового шоку та ранньої токсемії, виявляв позитивну дію на функцію зовнішнього дихання [118, 122, 124], але як нефропротективний засіб при ОХ не досліджувався.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертація виконана як самостійний фрагмент планових науково-дослідницьких тем Української медичної стоматологічної академії МОЗ України «Біохімічні та патофізіологічні механізми ушкодження



внутрішніх органів при опіковій хворобі» (№ держреєстрації 0111U005142) та «Загальні закономірності патологічних змін при експериментальній опіковій хворобі та розробка способів її корекції» (№ держреєстрації 0119U102850). Здобувач є співвиконавцем тем.

**Мета дослідження:** з'ясування закономірностей розвитку оксидативно-нітрозативного стресу, протеїназно-інгібіторного дисбалансу та гіперкатаболізму білків і ліпідів у тканинах нирок з порушенням їх функціонального та морфологічного стану у динаміці розвитку експериментальної опікової хвороби та при застосуванні ліпосомальної форми фосфатидилхоліну (ліпіну).

**Завдання дослідження:**

1. Дослідити показники вільнорадикальних процесів, антиоксидантної та NO-ергічної системи в тканинах нирок щурів у динаміці розвитку експериментальної опікової хвороби.

2. Оцінити показники протеїназно-інгібіторного потенціалу, деполімеризації колагену та протеогліканів, ендогенної інтоксикації, ліпідного обміну (вміст загальних фосфоліпідів, триацилгліцеролів і вільних жирних кислот), активність ферменту-маркеру деструкції нефроцитів – загальної лактатдегідрогенази в тканинах нирок щурів у динаміці розвитку експериментальної опікової хвороби.

3. Вивчити порушення екскреторної та натрійрегуляторної функцій нирок їхні патоморфологічні зміни на різних стадіях розвитку експериментальної опікової хвороби.

4. З'ясувати закономірності впливу ліпосомальної форми фосфатидилхоліну на вільнорадикальні процеси, антиоксидантну та NO-ергічну системи, показники протеїназно-інгібіторного потенціалу, деполімеризації колагену та протеогліканів, ендогенної інтоксикації, ліпідного обміну (вміст загальних фосфоліпідів, триацилгліцеролів і вільних жирних кислот), активність загальної лактатдегідрогенази в

тканинах нирок щурів у динаміці розвитку експериментальної опікової хвороби.

5. Дослідити вплив застосування ліпосомальної форми фосфатидилхоліну на функціональні та структурні зміни в нирках щурів на різних стадіях розвитку експериментальної опікової хвороби.

*Об'єкт дослідження* – патогенез гострого пошкодження нирок за умов експериментальної опікової хвороби.

*Предмет дослідження* – метаболічні, функціональні та патоморфологічні зміни в тканинах нирок щурів за умов експериментальної опікової хвороби та застосуванні ліпосомальної форми фосфатидилхоліну.

*Методи дослідження.* У роботі використано такі методи дослідження: експериментальні (відтворення опікової хвороби, введення ліпосомальної форми фосфатидилхоліну), біохімічні (оцінка показників окисно-нітрозативного стресу шляхом спектрофотометричного визначення швидкості генерування супероксиданіонрадикала, вмісту окисномодифікованих протеїнів, вторинних продуктів ПОЛ, активності супероксиддисмутази, каталази, NO-синтази та її конститутивної й індукційної ізоформ, концентрації пероксинітриду; визначення загальної протеолітичної та антитриптичної активності, вмісту продуктів деполімеризації колагену та протеогліканів, фосфоліпідів, триацилгліцеролів, вільних жирних кислот, активності лактатдегідрогенази), функціональні (оцінка хвилинного діурезу, швидкості клубочкової фільтрації, екскреції натрію, канальцевої реабсорбції води та натрію), патоморфологічні (оглядова мікроскопія гістологічних препаратів нирок) та математико-статистичні (методи варіаційної статистики).

**Наукова новизна одержаних результатів.** Виявлено, що моделювання ОХ, починаючи з фази опікового шоку, супроводжується

розвитком оксидативно-нітрозативного стресу в тканинах нирок, що підтверджується суттєвим збільшенням продукції супероксиданіонрадикала різними джерелами (ендоплазматичним ретикулумом та NO-синтазою, мітохондріальним дихальним ланцюгом, NADPH-оксидазою лейкоцитів), підвищенням активності індукцйбельного ізоферменту NO-синтази при зменшенні індексу спряження її конститутивних ізоформ, збільшенням концентрації пероксинітриту, надмірною окисною модифікацією протеїнів, декомпенсованим пероксидним окисненням ліпідів.

Показано, що при відтворенні ОХ, починаючи з фази опікового шоку, у тканинах нирок виявляються катаболічні розлади з дисбалансом протеїназно-інгібіторного потенціалу за декомпенсаторним типом, деполімеризацією колагену та протеогліканів, розвитком ендогенної інтоксикації, зменшенням вмісту загальних фосфоліпідів та триацилгліцеролів, зростанням концентрації вільних жирних кислот та пригніченням активності загальної лактатдегідрогенази.

Отримало подальший розвиток уявлення, що відтворення ОХ у щурів супроводжується змінами функціонального стану нирок та їх структури, характерними для гострої ниркової недостатності, з ознаками олігурії (у фазу опікового шоку) та поліурії (в періоди токсемії та септикотоксемії) з істотним зменшенням гломерулярної фільтрації, порушенням азотовидільної та натрійрегуляторної функцій нирок, формуванням у кірковій і мозковій речовинах нирок периваскулярного набряку та розладів мікроциркуляції.

Вперше виявлено, що введення ліпосомальної форми фосфатидилхоліну на тлі експериментальної ОХ суттєво обмежує розвиток оксидативно-нітрозативного стресу та катаболічні розлади в тканинах нирок (протеолітичну активність, деполімеризацією білків

сполучної тканини, ліполіз), істотно зменшує розвиток ендогенної інтоксикації (особливо в період септикотоксемії).

Вперше виявлено, що застосування ліпосомальної форми фосфатидилхоліну за умов експериментальної ОХ покращує функціональний стан і структуру нирок (переважно у періоди токсемії та септикотоксемії): суттєво збільшує гломерулярну фільтрацію, коригує показники азотовидільної та натрійрегуляторної функцій нирок, обмежує порушення мікроциркуляції, набряк інтерстицію та запальну інфільтрацію.

**Практичне значення одержаних результатів.** Одержані результати доповнюють уявлення щодо патогенезу гострого пошкодження нирок та механізмів нефропротекторної дії ліпосомальної форми фосфатидилхоліну (ліпіну) за умов ОХ. Робота містить експериментальне обґрунтування доцільності подальших досліджень ліпіну як засобу корекції функціонально-метаболических і структурних розладів нирок при термічних опіках.

Розроблено спосіб моделювання експериментальної терапії пошкодження нирок при опіковій хворобі (патент України на корисну модель 91764 А), спосіб оцінки тяжкості ендогенної метаболічної інтоксикації у внутрішніх органах при термічній травмі (патент України на корисну модель 118359 А) та спосіб визначення активності NO-ергічної системи в тканинах нирок при експериментальній опіковій хворобі (патент України на корисну модель 144761).

Видано інформаційні листи про нововведення в сфері охорони здоров'я «Спосіб корекції метаболічного ацидозу в нирках та легенях при термічній травмі» (№272-2018) та «Спосіб оцінки тяжкості ендогенної метаболічної інтоксикації у внутрішніх органах при термічній травмі» (№7-2019). Спосіб оцінки тяжкості ендогенної метаболічної інтоксикації у внутрішніх органах при термічній травмі

внесено також у «Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я» (№587/4/17).

Матеріали дисертаційної роботи впроваджено в науково-педагогічний процес на кафедрі патофізіології Української медичної стоматологічної академії; на кафедрі патологічної фізіології ім. Д.О. Альперна Харківського національного медичного університету; на кафедрі медичної біології та фізики, мікробіології, гістології, фізіології та патофізіології Чорноморського національного університету ім. Петра Могили; на кафедрі клінічної патофізіології, топографічної анатомії та оперативної хірургії Харківської медичної академії післядипломної освіти (цикл «Загальна патофізіологія в клінічній медицині для лікарів усіх спеціальностей, наукових співробітників та викладачів»), у науково-дослідницьку роботу Науково-дослідного інституту генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики Української медичної стоматологічної академії, практичну діяльність відділення анестезіології та інтенсивної терапії Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні, що підтверджено відповідними актами впровадження.

**Особистий внесок здобувача.** Автор особисто здійснив інформаційний та патентний пошук, реферування та аналіз літературних джерел з обраної теми, моделювання експериментальної опікової хвороби та застосування ліпосомальної форми фосфатидилхоліну, збір матеріалу, проведення біохімічних і функціональних методів дослідження нирок, статистичний аналіз одержаних даних, оформлення наукових статей до друку, що відображають основні наукові положення дослідження, написання всіх розділів дисертації, представлення.

Спільно з науковим керівником здійснено вибір теми дисертаційної роботи, її планування, постановку мети і завдань дослідження, планування експерименту, інтерпретацію одержаних

результатів і формулювання висновків, а також підготовку одержаних результатів до публікації, оформлення патентів і нововведень у сфері охорони здоров'я. Частина дослідів проведено разом із співавторами статей і тез доповідей (канд. мед. наук Бондаренком В.В., канд. мед. наук Сухомлин Т.А., канд. біол. наук, доцентом Харченко С.В.), які досліджували інші органи та системи. У роботах, виконаних у співавторстві, ідея та основні положення щодо закономірностей порушень нирок при експериментальній опіковій хворобі належать дисертанту; автором не були використані результати та ідеї співавторів публікацій.

Патоморфологічні дослідження виконано на базі кафедри патологічної анатомії з секційним курсом Української медичної стоматологічної академії в співпраці з канд. мед. наук, доцентом Д.Є. Ніколенком.

**Апробація результатів дослідження.** Основні наукові положення дисертації доповідались та обговорювались на науково-практичній конференції «Біохімічні основи патогенезу ураження внутрішніх органів різної етіології та способи їх фармакологічної корекції» (м. Тернопіль, 3-4 листопада 2011 р.), II конференції молодих учених «Фізіологія: від молекул до організму» (Київ, 8–9 жовтня 2012 р.), VI конгресі патофізіологів України (Місхор, 3-5 жовтня 2012 р.), XIV конгресі світової федерації українських лікарських товариств. (Донецьк, 4-6 жовтня 2012 р.), VIII національній науково-практичній конференції з міжнародною участю «Активные формы кислорода, оксид азота, антиоксиданты и здоровье человека» (Смоленск, Россия, 25-29 мая 2014 г.), 7th International Congress of Pathophysiology (Rabat, Morocco, 4-7 September, 2014), IX Всеросійській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения» (Санкт-Петербург, Россия, 20–22 ноября

2014 г.), IV з'їзді фізіологів СНД (Сочи – Дагомыс, Россия, 8–12 октября 2014 г.), Всеукраїнській науково-методичній конференції, присвяченій 25-річчю Медичного інституту Сумського державного університету «Перспективи розвитку медичної науки і освіти» (Суми, 16-17 листопада 2017 р.), VII Пленумі Українського наукового товариства патофізіологів та науково-практичній конференції «Інтегративні механізми патологічних процесів: від експериментальних досліджень до клінічної практики», присвячені 110-річчю з дня народження члена-кореспондента АМН СРСР, професора М.Н. Зайка (Полтава, 10-12 жовтня 2018 р.), III Науково-практичній Інтернет-конференції з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція» (Харків, 19 листопада 2020 р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції «Медична наука у практику охорони здоров'я» (Полтава, 27 листопада 2020 р.).

**Публікації.** Результати дослідження опубліковано в 28 друкованих працях, з яких 10 статей (з них 4 – у фахових журналах України та 1 стаття – у науково-медичному журналі, виданому в країні ЄС (Польща)), 12 тез доповідей у матеріалах конгресів і конференцій, 3 патенти України на корисну модель, 2 інформаційних листка про нововведення в сфері охорони здоров'я та 1 нововведення, внесене у перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я.

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертація викладена на 203 сторінках комп'ютерного набору, містить 10 таблиць та 51 рисунок. Складається з анотації, вступу, огляду літератури, характеристики матеріалів і методів дослідження, 2-х розділів результатів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, списку використаних джерел, який містить 295 джерел – 139 кирилицею та 156 латиницею, додатків.

# РОЗДІЛ 1

## МЕХАНІЗМИ МЕТАБОЛІЧНИХ РОЗЛАДІВ В НИРКАХ ПРИ ОПІКОВІЙ ХВОРОБИ ТА ЇХНЯ КОРЕКЦІЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

### 1.1. Роль метаболізму у нирках у забезпеченні їх функцій

Нирки відрізняється ступенем і складністю своєї внутрішньої метаболічної активності. Поступаючись лише серцю за чисельністю мітохондрій, ці органи забезпечують енерговитратний процес реабсорбції розчиненої речовини та води. При цьому окремі клітинні популяції виконують різні метаболічні реакції за умов неоднозначних характеристик парціального тиску кисню та осмотичного середовища [202].

За добу виробляється майже 140 л гломерулярного фільтрату з подальшою реабсорбцією переважної більшості фільтрованого натрію та води, глюкози, амінокислот та інших складових сечі. Хоча цей безперервний цикл фільтрації та реабсорбції здається енергетично витратним, він дозволяє отримати дуже високі показники очищення вільнорозчинних продуктів, таких як креатинін та сечовина. На додаток до клубочкової фільтрації, нормальна екскреторна функція нирок включає каналцеву секрецію, що вважається важливим шляхом виведення зв'язаних з білками або ліпофільних продуктів життєдіяльності, яким складно перетинати фільтраційний бар'єр.

Нарешті, нирки також поглинають і катаболізують деякі циркулюючі дрібні молекули, такі як асиметричний диметиларгінін та S-аденозилгомоцистеїн (а також численні пептиди) [150, 179, 250, 280]. Таким чином, завдяки комбінації фільтрації, реабсорбції, секреції та метаболізму нирки мають широкий і неоднорідний вплив на рівень



циркулюючих метаболітів, мінімізуючи втрату бажаних поживних речовин, одночасно сприяючи виведенню зайвих продуктів метаболізму.

Метаболічна функція нирок пов'язана із забезпеченням сталості концентрації в крові фізіологічно активних органічних сполук, відновленням запасу амінокислот, що утворюються внаслідок розщеплення відфільтрованих низькомолекулярних білків і пептидів у клітинах проксимального відділу нефрону [75, 112, 202]. Цей процес має важливе значення при дефіциті білків у організмі. В просвіті каналців відбувається розщеплення гормонів пептидної природи (глюкагону, гастрину, паратгормону, гонадотропних гормонів тощо), а також трипептиду глутатіону, що запобігає вільнорадикальному пошкодженню мембран.

Нирка використовує 20% кисню у всьому тілі, що майже відповідає показнику міокарда. Це вказує на те, що нирки мають високу швидкість окисного метаболізму. Поглинання  $O_2$  нирками розглядалося як міра ренального енергообміну [183]. Підраховано, що лише 20%  $O_2$ , що надходить, використовується для базових потреб нирок. Ці розрахунки базувались на припущенні, що реабсорбція натрію була основною енерговитратною функцією нирки, а  $O_2$  використовувався виключно для окисного фосфорилування мітохондрій для забезпечення АТФ для потреб транспортних АТФ-аз. З іншого боку, набагато більше енергоємних метаболічних функцій було віднесено до певних сегментів нефрону.

Для аеробного енергетичного обміну в нирках характерно незначне використання глюкози [112]. Субстратом для цього процесу є кетоніві тіла і ВЖК (особливо за умов гіпоглікемії), які окиснюються в клітинах проксимального каналця з утворенням АТФ. Гліколіз можливий в клітинах дистальних каналців і сполучних трубочок, тобто в недостатньо окисгенованих ділянках мозкової речовини нирок.

Примітно, що глюкоза використовується тільки у виняткових випадках, зокрема, при гіперглікемії.

Клітини кортикального шару нирки можуть забезпечувати процес глюконеогенезу. При ацидозі, обумовленому тривалого голодуванням, ренальний глюконеогенез задовольняє до 50% потреб організму. За відсутності ацидозу нирка глюкози не продукує, а виробляє аланін і серин, які можуть бути використані печінкою для синтезу глюкози. Крім утворення цих амінокислот, нирка здатна в клітинах проксимального каналця синтезувати аргінін з аспартату і цитруліну, що надходять з кишечника [112].

Нирка, як метаболічно активний орган, бере також участь у регуляції обміну ліпідів в організмі. ВЖК здатні включатися у нефроцитах до складу фосфоліпідів і надходити в кров. Функціонуючі нирки поглинають жири, фосфоліпідів, ліпопротеїни низької щільності та сприяють збереженню нормального рівня ліпідів в крові [100]. Недостатність постачання нирок киснем знижує інтенсивність процесів окисного фосфорилування та порушує його зв'язок з ліпідним метаболізмом: знижує утилізацію ліпопротеїнів та фосфоліпідів, пригнічує процеси антиоксидантного захисту, активізує ПОЛ, змінює якісний і кількісний склад фосфоліпідів у мембранах нефроцитів, унаслідок чого змінюється їхня структура та функція.

Порушення метаболічної функції нирок, за даними сучасних досліджень, безпосередньо впливає і на системний обмін речовин, викликаючи такі негативні наслідки, як енергетична недостатність, периферична резистентність до інсуліну та ін. [202, 289].

Окрім того, метаболічна функція нирок безпосередньо впливає на рівень циркулюючих метаболітів. Це може реалізуватися, з одного боку, через їхнє поглинання за допомогою функціонування головних ниркових процесів (гломерулярної фільтрації, тубулярної реабсорбції,

секреції) та катаболізму. З іншого боку, через вивільнення деяких амінокислот та інших сполук [202, 249].

Нещодавно показано несподівану регуляторну дію виділених метаболітів, що ще більше збільшує інтерес до того, як нирки можуть зазнавати регуляторний вплив з боку метаболітів плазми [187, 253, 285]. В деяких випадках циркулюючі сполуки виступають лігандами для специфічних рецепторів, пов'язаних з G-білками [250]. Ці метаболіти здатні переміщуватися через різноманітні, а іноді і складні, міжорганні ланцюги.

Враховуючи давній інтерес до метаболізму при захворюваннях нирок, у останні роки значно збільшилася кількість наукових праць з метаболомічних підходів у нефрології. Так, пошук у PubMed з використанням ключових слів “renal metabolomics” наприкінці 2020 року видає 1162 цитування. Ці публікації охоплюють дослідження, проведені на здорових людях та за умов ниркової патології аж до термінальної стадії ниркової недостатності, а також експерименти *in vitro* та на тваринах.

Вимірювання певних циркулюючих метаболітів, таких як креатинін, глюкоза та холестерин, є невід'ємною частиною нефрології, що має значення для діагностики, прогнозу та лікування захворювань нирок. Проте сучасні метаболомічні дослідження прагнуть до виявлення нових маркерів та причинних учасників патогенезу захворювання нирок та його ускладнень [191, 202, 219, 250].

У клінічній практиці успішно використовують показники активності у сечі ензимів, які локалізовані переважно в епітелії проксимального каналця нефрону і є маркерами різних органел нефроцитів:  $\gamma$ -глутамілтранспептидази (GGT), N-ацетил-D-глюкозамінідази, нейтральної глюкозидази (NG), галактозидази та ін. [98, 99, 103, 110, 273]. Так, GGT у клітині локалізована в мембрані та

цитоплазмі. При цьому мембранна локалізація характерна для клітин з високою секреторною, екскреторною, абсорбційною та реабсорбційною спроможністю [98]. Тому зростання рівня GGT ферментурії виявляється при ушкодженні мембран тубулярного епітелію, тобто на початкових стадіях захворювання нирок. Залучення в патологічний процес цитоплазми, на думку авторів, свідчить про більш глибоке ураження ниркової тканини.

Г.Г. Драннік та співавт. [37] виявили, що у дітей з вродженими вадами уретеро-везикального сегмента підвищується активність GGT і NG поряд з рівнями профіброгенного (TGF- $\beta$ 1) та прозапального (TNF- $\alpha$ ) цитокінів, що дозволяє використовувати ці показники як критерії ризику формування нефросклерозу. Вірогідне зменшення сечової активності GGT та NG, а також рівнів екскреції TGF- $\beta$ 1 та TNF- $\alpha$  як інформативних біомаркерів функціонального стану паренхіми нирки свідчить про відновлення функціонального стану тубулоінтерстицію. Примітно, що клітини каналців за умов тубулопатії крім TGF- $\beta$ 1 та TNF- $\alpha$  продукують також низку інших прозапальних і профібротичних чинників, наприклад, асиметричний диметиларгінін, ангіотензин II, ендотелін, фактори 3 і 4 комплексу, IL-6, PGE2 та ін.). Ці сполуки на ранніх стадіях патологічного процесу відіграють відновлювальну роль, але далі виступають як паракринні чинники пошкодження клубочків нефрону [146, 274, 180]. Патогенетично негативним процесом є активація фіброгенезу у клубочках та інтерстиції нирок [205].

Примітно, що продукти ренального катаболізму діють на функції нирок як місцеві біорегулятори, а їхня концентрація може збільшуватися пропорційно зростання рівня креатиніну [272]. Ця закономірність посилюється серед пацієнтів із нирковою недостатністю, що знаходяться на гемодіалізі.

Забір плазми з ниркової артерії та вени добровольців показав, що нирки відповідають за вивільнення таких амінокислот як серин, тирозин та аргінін [250]. Нирки утворюють 2–4 г L-аргініну на добу, що може забезпечити 35–75% нормального добового споживання аргініну. Чому це має відбуватися в нирках, незрозуміло. L-аргінін є важливим компонентом білків і відіграє ключову роль в інших метаболічних процесах. Дослідники висловлюють думку про те, що його синтез у нирках пов'язаний з участю як субстрату NO-синтазної реакції. Нирки також відіграють важливу роль у деградації природного інгібітора NOS та похідного L-аргініну – асиметричного диметиларгініну.

Висока щільність мітохондрій та значні енергетичні вимоги до транспорту розчинених сполук у клітинах каналців нирок, особливо проксимального та у висхідному коліні петлі Генле, давно мотивують інтерес до окисного метаболізму в нирках. Примітно, що мітохондріальна дисфункція у клітинах ниркових каналців є ранньою та помітною особливістю різних форм експериментальної ГНН. Трансгенна ниркова каналцева експресія PGC1 $\alpha$ , головного регулятора біогенезу мітохондрій, захищає нирки після ішемії / реперфузії у мишей через зменшення накопичення клітинних ліпідів [272]. Лікування мишей внутрішньоочеревинним введенням ніацинамідом призводило до підвищення рівня NAD<sup>+</sup> в нирках, зменшення ренального накопичення жиру та протекції як від ішемії / реперфузії, так і від опосередкованої цисплатином ГНН.

Нині відомо, що оксидативний і нітрозативний стреси відіграють вирішальну роль у молекулярних механізмах ураження нирок при різній нефрологічній патології, причому багато ускладнень цих захворювань опосередковуються активними формами кисню та азоту (АФК/АФА), медіаторами запалення. Між усіма ними існує складний взаємозв'язок; переважно вони індукують одне одного. Хоча деякі хвороби самі по собі

можуть сприяти розвитку окисно-нітрозативному стресу в нирках, АФК/АФА, що виробляються активованими лейкоцитами та ендотеліальними клітинами у вогнищі запалення, спричиняють пошкодження тканин. Взаємодія між АФК/АФА та медіаторами запалення призводить до пошкодження клубочків, протеїнурії, порушень водно-електролітного обміну, що спричиняє втрату нефронів [56, 60, 147, 247].

АФК/АФА здатні пошкоджувати тканини нирки через окиснення довголанцюгових поліненасичених жирних кислот. У статті E. Ozbek [237] узагальнено численні підходи до індукції оксидативного стресу в нирках за різних станів, включаючи цукровий діабет, артеріальну гіпертензію, гіперхолестеролемію, ожиріння, старіння, непрохідність сечі, інтоксикації та розглянуто молекулярні механізми цих впливів.

Таким чином, у світлі сучасних літературних даних значно збільшується значення метаболічної функції нирок у забезпеченні нормального функціонування як видільної системи, так і організму вцілому. Порушення окисного, ліпідного, білкового та вуглеводного обміну при різних захворюваннях нирок відіграє важливу роль у механізмах розвитку цієї патології, що дозволяє розглядати ці метаболічні розлади як потенційні мішені для дії сучасних засобів патогенетичної терапії.

## **1.2. Механізми порушення метаболізму в тканинах нирок за умов опікової хвороби**

Термічна травма може викликати поряд з локальним ураженням шкіри комплекс системних розладів, відомий як «опікова хвороба» (ОХ). Остання характеризується стадійністю перебігу і залученням до процесу всіх життєво важливих систем організму [46, 47, 52, 63, 197, 198, 221].

Ознаки ОХ спостерігаються при поверхневих опіках понад 15-20% та при глибоких опіках, що перевищують 10% [114].

У клінічній картині ОХ виділяють 4 стадії [46, 52]:

- 1) опіковий шок (тривалість 24-72 год);
- 2) гостра опікова токсемія (тривалість – 8-15 діб, практично до очищення опікових ран від некротичних тканин);
- 3) опікова септикотоксемія (триває до повного відновлення шкіри);
- 4) реконвалесценція (від відновлення шкіри – до відновлення функцій органів і систем, триває в середньому 3-5 років, а в дітей – до завершення росту скелета).

Механізми розвитку ОХ складаються з дії різних ланок, які послідовно змінюють один одного. Патогенетичне значення мають, зокрема, нервово-больовий чинник (особливо на стадії опікового шоку), системна дія медіаторів запалення, ендогенна інтоксикація, оксидативно-нітрозативний стрес, виснаження системи гіпофіз-надниркові залози, плазмовтрата, гемоліз еритроцитів, інфекційні ускладнення, гіперметаболізм (генералізована катаболічна реакція з ознаками протеолізу, ліполізу, глікогенолізу), що обумовлюють зміну періодів ОХ [53, 54, 94, 203, 244, 268, 286]. При цьому формується поліорганна дисфункція з ознаками морфофункціональної дезінтеграції на субклітинному, клітинному, тканинному, органному і системному рівнях, що супроводжується тяжкими метаболічними розладами [234, 286].

Системна запальна відповідь (СЗВ) при тяжкій термічній травмі є обов'язковим компонентом перебігу ОХ у різні її періоди [80]. Головні ознаки синдрому СЗВ (Systemic Inflammatory Response Syndrome, SIRS) зазвичай виявляються у тяжкообпечених хворих у стані шоку та у період гострої опікової токсемії навіть при неускладненому перебігу хвороби, а

в подальшому СЗВ спостерігається в залежності від характеру ранового процесу та інфекційних ускладнень.

При ОХ критично зменшується системний периферичний опір, що призводить до падіння артеріального тиску, навіть, при збільшенні серцевого викиду. Це супроводжується пригніченням функції серцевого м'язу та численними метаболічними розладами (змішаною гіпоксією, лактоцидозом, генералізованим протеолізом) з проходженням фаз: артеріальна гіпотензія – септичний шок – синдром поліорганної недостатності (Multiple Organ Dysfunction Syndrome, MODS) [268]. Останній, як відомо, включає [67, 169]:

- 1) респіраторний дистрес-синдром дорослих;
- 2) гостру ниркову недостатність;
- 3) гостру недостатність печінки;
- 4) синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання;
- 5) порушення функції центральної нервової системи.

Летальність при MODS на тлі ОХ сягає 90 %.

На думку науковців, ГПН залишається значною проблемою серед наслідків опікової травми і відповідає за значну смертність [212, 245, 275]. За даними на 2020 р. [178], ГПН зустрічається приблизно у 38% пацієнтів з опіками, які потрапили до реанімації, із застосуванням замісної ниркової терапії (renal replacement therapy, RRT), та у 12% усіх хворих. ГПН виникає у понад 1/4 пацієнтів з опіками >10% загальної площі тіла [168, 238]. Розвиток цього стану після опікової травми пов'язаний з тривалим перебуванням у реанімації та лікарні та значно знижує шанси на виживання [167, 190, 275]. Профілактика патології нирок при догляді за опіковими хворими ускладнюється основними процесами, які є унікальними для патофізіології опікових травм [174].

Підсумовуючи дані літературних джерел, можна констатувати, що головні патогенні механізми ОХ створюють передумови для



формування ГПН. У клінічних умовах про розвиток цього стану за умов ОХ повідомляють численні автори.

Так, у пацієнтів з опіком виявлено декілька факторів ризику розвитку ГПН, такі як старечий вік, ступінь опіку, наявність MODS та / або сепсису, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, інгаляційна травма, рабдоміоліз, хірургічне втручання, високий бал шкали оцінки тяжкості стану пацієнта APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II), високий бал шкали SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) та штучна вентиляція легень [162, 178, 277, 288]. Проте результати профілактичних стратегій досі головним чином розчаровують [201]. ГПН є гетерогенним станом, який варіюється від субклінічного зниження функції нирок до необхідності замісної ниркової терапії.

Визначення консенсусу з ГПН розроблено з урахуванням усіх ступенів тяжкості цього стану та дозволяє порівнювати дослідження [151, 207, 222].

Ступінь тяжкості ГПН згідно з класифікацією KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) [207] залежить від підвищення рівня креатиніну в сироватці крові та зниження діурезу. Для діагностики ГПН I стадії використовуються 3 критерії:

1) рівень креатиніну в сироватці крові підвищується щонайменше на 0,3 мг/дл;

2) рівень креатиніну збільшується в 1,5-1,9 рази від початкового вимірювання;

3) вихід сечі становить <0,5 мл/кг/год для 6-12 год.

Стадія II вимагає підвищеного рівня креатиніну в сироватці крові у 2,0–2,9 рази від вихідного рівня або діурезу <0,5 мл/кг/год протягом 12 годин або більше.

Нарешті, стадія ІІІ характеризується збільшенням рівня креатиніну в сироватці крові  $\geq 3$  рази від вихідного рівня або  $\geq 4$  мг/дл, анурією протягом  $>12$  годин або виділенням сечі  $<0,3$  мл/кг/год протягом  $>24$  годин.

Патогенез розвитку ГПН при ОХ висвітлюється лише в поодиноких працях. Так, у праці 2017 р. D.M. Burmeister et al. [155] пишуть: «Патофізіологія, яка обумовлює викликаний опіком ГПН, є багатofакторною та недостатньо зрозумілою».

Е.Ф. Барінов та І.В. Карасьов [4] у експерименті на щурах-самцях з різним станом індивідуальної реактивності організму дослідили метаболічне забезпечення адаптаційних реакцій нирки після термічної травми шкіри. Автори показали, що в гіперреактивних щурів у товстій висхідній частині петлі Генле інтенсивність гліколізу та ЦТК була зниженою в обох групах нефронів, у гіпореактивних – спостерігалася їхня інтенсифікація. У дистальних звивистих каналцях гіперреактивних щурів у метаболізмі юкстамедулярних нефронів домінував гліколіз, а в гіпореактивних – переважав ЦТК. У дистальних звивистих каналцях кіркових нефронів активувалися гліколіз та ЦТК.

Розвиток ГПН після опікової травми загалом класифікують на 2 категорії: раннє та пізнє [39, 260]. Перше виникає менш ніж через 5 діб після опіку і зазвичай є пов'язаною з неадекватним заміщенням рідини та відноситься до початкового зменшення об'єму плазми (тобто гіповолемії), через що зменшується перфузія тканин та виникає гострий некроз каналців [228, 227]. Примітно, що ішемія / гіпоксія має синергетичну дію з СЗВ і проявляється у вигляді певних функціонально-метаболічних порушень (гіперглікемії, гарячці, рабдоміолізі тощо) через загальний гіперметаболічний стан [199]. Раннє ГПН також може виявлятися внаслідок пігментної нефропатії при гемоглобінурії (за умов опікових ушкоджень у закритому просторі) або міоглобінурії (через

пошкодження глибоких м'язів або видалення опікових струпів). Це також асоціюється з гіперметаболізмом.

Пізнє ГПН спостерігається через 5 днів після опіку, і, хоча є мультифакторним за походженням, зазвичай вважається вторинним щодо SIRS, сепсису або MODS [39, 163]. Воно може бути обумовлене інтраабдомінальною гіпертензією за рахунок компресії живота рубцем. У клінічній практиці причиною відстроченої ГПН можуть бути побічні ефекти нефротоксичних антибіотиків [225]. Відстрочене ГПН розвивається після виведення хворого з опікового шоку, проте встановити септичну етіологію цього стану в клінічній практиці нерідко складно через ареактивний перебіг сепсису при опіковій кахексії. У опікових хворих з вираженою гіпопротеїнемією, тяжкою анемією і втратою більше 30% маси тіла при сепсисі часто відсутні гарячка та нейтрофільний лейкоцитоз з ядерним зсувом вліво [39].

На підставі наведеного вище можна констатувати, що рання терапія ГПН є критично важливою, і, як було доведено, вона істотно покращує результати лікування та знижує смертність [251]. Залишене без лікування СЗВ часто асоціюється з цитокіновою бурєю та сплеском окиснювачів і є головним фактором, що визначає розвиток MODS [169].

На ранніх стадіях ГПН спостерігається зменшення серцевого викиду, що призводить до недостатньої перфузії органів та гіпоксії внаслідок втрати об'єму крові [155].

Важкі травматичні ушкодження призводять до утворення низки прозапальних маркерів (цитокінів, АФК/АФА та інших сигнальних молекул), оцінка яких може мати діагностичне та прогностичне значення [80, 195, 248, 279]. У пацієнтів з травмами підвищений рівень ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8 та моноцитарного хемоатрактантного протеїну 1 (MCP1) у плазмі крові був пов'язаний із розвитком ГПН [152]. Надмірна продукція прозапальних цитокінів викликає кахексію м'язів та

підвищений обмін білків у всьому організмі. Зокрема, при опіковій травмі, гіперметаболізм ще більше посилює дисфункцію нирок, яка може бути летальною, якщо резерви основних білків сильно виснажуються [144, 155].

Нирки, як відомо, містять велику кількість ненасичених жирних кислот, що робить їх особливо вразливими до оксидативного стресу незалежно від типу травми [155]. Роль вільних радикалів у викликаному опіком ГПН показана на моделі опіку в експерименті на щурах [255]. Встановлено збільшення концентрації вторинних продуктів ПОЛ у нирках після опіку при зниженні антиоксидантних сполук [263, 264].

Численні дослідження, як на експериментальних тваринах, так і на людях, повідомляють про зменшення антиоксидантного захисту за умов ОХ [211, 292]. Так, Y. Gotoh et al. [182] на підставі дослідження опікової травми з ураженням 35 та 60% загальної площі поверхні тіла продемонструвати, що, хоча рівні mRNA SOD збільшувалися в нирках залежно від дози, кількість білка SOD істотно не змінювалася.

Розвиток оксидативного стресу в нирках при опікових травмах може бути пов'язаний з активністю мієлопероксидази у лейкоцитах [184, 193, 263]. Цей фермент утворює хлорноводневу кислоту, яка нейтралізує бактерії, але також може спричинити окисне пошкодження нирок [247]. Інфекція є серйозною проблемою для пацієнтів з опіками, проте експерименти на тваринах доводять, що активність мієлопероксидази у нейтрофілах підвищується навіть за відсутності інфекції [156].

Дослідження запалення, пов'язаного з травматичним пошкодженням, часто оцінюють рівні цитокінів у плазмі або тканинах [155]. Підвищений рівень прозапальних цитокінів за умов ОХ розцінюється як фактор ризику MODS, включаючи ГПН.

W.H. Fang et al. [175] виявили збільшення експресії гена TNF- $\alpha$  у печінці, легенях та нирках після відтворення термічної травми, тоді як

експресія mRNA TNFR-I у печінці, легенях, нирках та кишечнику знижувалась протягом усього періоду спостереження. Таким чином, коефіцієнт експресії mRNA TNF- $\alpha$  до TNFR-I суттєво збільшувався після опіку. Авторами була виявлена негативна кореляція між рівнями експресії mRNA TNFR-I у нирках та креатиніном у сироватці крові. Дослідники припустили, що експресія TNF- $\alpha$  та його рецептора може бути залучена до розвитку MODS після опіків.

Таким чином, за даними літератури, механізми розвитку патології нирок за умов опікової хвороби включають як запальні, так і метаболічні порушення. Виявлення системних змін, які сприяють розвитку ГПН, має вирішальне значення для ранньої діагностики, збереження здоров'я пацієнта та довготривалої функції нирок. Залишається багато питань без відповіді щодо складної патофізіологічної реакції на травму, яка поширює ГПН у пацієнтів, тому моделі на тваринах є необхідними, оскільки вони дають можливість стандартизувати опікову травму та збирати мультидисциплінарні дані, що стосуються потенційно задіяних механізмів.

### **1.3. Принципи корекції функціонально-метаболічних розладів нирок при опіковій хворобі**

Нині до патогенетичного лікування ОХ належать методи інфузійної, антибактеріальної, гормональної, імунотропної та метаболітотропної терапії тощо [51, 74, 105, 111, 185]. Вибір лікувальних технологій ґрунтується на оцінці ступеня тяжкості термічної травми та визначенні періоду ОХ.

Зокрема, на стадії опікового шоку порушується центральна та периферична гемодинаміка через плазмовтрату, підвищення

проникності судин і гіповолемію з ознаками гемоконцентрації та коагулологічними розладами [5, 215].

На тяжкість цих порушень впливає глибина та площа опіків, терапевтична тактика, в першу чергу, корекція дисбалансу водно-сольового гомеостазу, що обґрунтовує доцільність застосування інфузійних розчинів (сольових, низькомолекулярних колоїдних, фторвмісних та ін.), здатних коригувати раннє преренальне ГПН без застосування діалітичних методів [49, 50, 131-133, 157].

До завдань протишокової терапії в першу чергу входить знеболювання (наркотичні анальгетики, нейролептики, оксибутират натрію та ін.), корекція гіповолемії та гострої судинної недостатності [39]. Одночасно проводиться корекція метаболічного ацидозу. Метою трансфузійної терапії є усунення дефіциту об'єму циркулюючої крові, дегідратації та гіпонатріємії. Крім того, для корекції реологічного стану крові використовують низькомолекулярні гепарини та антиагрегантні засоби [216].

До критеріїв, що визначають обсяг і склад інфузійної терапії, відносять площу опіку, показники дефіциту води і натрію, тяжкість опікового шоку. Корекцію водно-електролітних порушень забезпечують інфузією гіпертонічного й ізотонічного розчину натрію хлориду, 5% розчину глюкози з інсуліном, 4% розчину бікарбонату натрію. При тяжкому опіковому шоці з вираженою гіповолемією і гіпопротеїнемією збільшується обсяг і інфузії білкових препаратів (плазма, 10% розчин альбуміну), і колоїдних плазмозамінників. Так, співвідношення колоїдних і кристалоїдних розчинів, що становить при опіковому шоці легкого ступеня 1,5:1,0; при тяжкому шоці збільшується до 2,5:1,0 [39].

Проте в експерименті на вівцях при застосуванні гіпертонічної рідини при відтворення опіку 70–85% загальної площі тіла не було

виявлено різниці у екскреції сечі порівняно з тваринами, які отримували лактатний розчин Рінгера [209].

В іншому дослідженні застосування в експерименті на щурах лінії Sprague-Dawley гіпертонічного сольового розчину (400 мекв/л), на відміну від лактатного розчину Рінгера, зменшує гіпонатріємію та набряк нирок, пригнічує вивільнення медіаторів запалення (TNF- $\alpha$  та IL-1 $\beta$ ), а також полегшує оксидативний стрес, захищаючи таким чином нирки від ушкодження, спричиненого ОХ [290].

Існує думка, що інфузійна терапія сама по собі не може покращити функціонально-метаболічний стан нирок при ОХ [155]. Однак дані морфологічних досліджень свідчать, що деякі сучасні інфузійні розчини здатні виявляти нефропротективні властивості. Зокрема, розчин лактопротеїну з сорбітолом і новий колоїдно-електролітно-гіперосмолярний препарат «Гекотон» чинять цитопротекторний вплив на структуру кіркової речовини нирок щурів з експериментальною опіковою травмою [64-66]. Морфометричні дані вказують на мозаїчні зміни різних за розмірами гіпертрофованих і атрофованих ниркових тілець. Порівняння розмаху коливань розмірів середньої площі гіпертрофованих і атрофованих ниркових тілець у різні терміни дослідження після опіку демонструє суттєве збільшення середньої площі гіпертрофованих ниркових тілець, розмірів середньої площі клубочка та середньої площі сечового простору капсули ниркового тільца за умов інфузії розчину лактопротеїну з сорбітолом і препарату «Гекотон», що підтверджує позитивну дію гіперосмолярних розчинів на компенсаторно-приспосувальні процеси в нирках опечених тварин.

Гострий біль при термічній травмі вважається індуктором системної реакції, яка призводить до розладу функціональних систем, регуляторного та виконавчого апаратів, знижуючи пристосувальний потенціал і призводячи до розвитку додаткових патологічних процесів

[135 , 220 , 270 , 271]. На рівні головного мозку біль, як ефектор патологічного стресу, посилює аферентний вхід з лімбічної системи у гіпоталамус [235].

Сенситизовані ноцицептори у ділянці опікової рани знаходяться під безперервним впливом медіаторів: моноамінів, цитокінів, простаноїдів, нейротрансмітерів, пептидів і факторів росту [220, 270, 271]. Біль як чинник патологічного стресу виявляє синергізм з гіперцитокінемією. Взаємодія больових рецепторів з медіаторами зумовлює сенсорну інтеграцію з посиленням ноцицептивної імпульсації та активацією стрес-реалізуючої катаболічної нейроендокринної системи. Причому в її еферентній ланці як медіатор гіперметаболізму діє надлишок кортизолу.

Таким чином, першочерговим завданням при ОХ є знеболювання з використанням ненаркотичних і наркотичних анальгетиків [62]. Іншими засобами патогенетичної терапії, що застосовуються у стадії опікового шоку є розчин бікарбонату натрію (для усунення метаболічного ацидозу) [51, 97], глюкокортикоїди (для забезпечення антиексудативної дії, стабілізації клітинних мембран, покращення функції зовнішнього дихання) [126].

Метаболічні порушення, що починаються у стадію опікового шоку, прогресують і виявляють свій деструктивний потенціал у періоди гострої опікової токсемії та септикотоксемії, обумовлені утворенням в організмі великої кількості токсикантів тканинного, бактеріального та ентерогенного походження та прогресуванням СЗВ та інфекційного процесу [2, 46, 72]. Саме в ці стадії спостерігаються токсичні ураження внутрішніх органів та недостатність імунологічної відповіді на інфекційні агенти з розвитком пневмонії та дихальної недостатності, виразкових змін шлунково-кишкового тракту, ниркової недостатності тощо) [97].



Ефективними методами лікування токсемії вважається дезінтоксикаційна терапія, плазмаферез, гемо- та ентеросорбція [62, 101, 158]. При відстроченому ГПН септичної етіології використовують низькопотоккові діалізні методи у поєднанні з антибактеріальною терапією. Для корекції цього стану діаліз комбінують з іншими екстракорпоральними методами (штучна вентиляція легень та ін.) і повним парентеральним харчуванням [39].

Велика увага у періоди токсемії та септикотоксемії, приділяється застосуванню антиоксидантів [93]. Показано, що введення до складу інфузійної терапії препарату еритроцитарної SOD (0.004% розчин, 33-66 мкг/хв, добова доза 24-32 мг) в ранні терміни після термічної травми істотно пригнічує генерацію вільних радикалів (на 20% через 15 хв, на 30-40% через 24 год), сприяючи швидкій нормалізації їхнього рівня та зменшуючи пошкодження внутрішніх органів при ОХ [134].

Нанесення рекомбінантної Cu, Zn-SOD у вигляді гелю на ділянку опіку зменшувало розміри рани та інтенсивність набряку, що призводило до значно швидшої реепітелізації через 3 тижні [282]. Проте в інших дослідженнях [266, 267] застосування Cu, Zn-SOD не виявляло жодного ефекту у запобіганні місцевому прогресуванню опікової травми.

Виявлено позитивний вплив  $\alpha$ -токоферолу, аскорбінової кислоти, поліфенолів, сульфату цинку, алопуринолу, мелатоніну та N-ацетилцистеїну на частоту інфікування опікових ран. При цьому скорочувався час загоєння, зменшувалася летальність пацієнтів з опіками [143, 242, 254, 258].

Роль антиоксидантів (вітаміни С і Е, поліфенолів, мелатоніну,  $\beta$ -глюкану, N-ацетилцистеїну, мітохондріальних антиоксидантів – MitoQ, MitoE, пептидів, пов'язаних з диметилтирозином, солей селену

та органоселеновмісних сполук) значно зростає при розвитку у хворих сепсису [243].

В дослідях на тваринах доведено ефективність використання триметазидину та етилметилгідроксипіридину сукцинату (мексидолу) – антиоксидантів з антигіпоксичними та мембранопротективними властивостями [32, 102].

При застосуванні сукцинатовмісних антиоксидантів (реамберіну в поєднанні з мексидолом) було встановлено зниження вмісту в крові продуктів ендогенної інтоксикації та ПОЛ та зростання рівня антиоксидантної системи, з чим автори пов'язують прискорення завершення опікового запалення [1].

Виявлено, що під впливом етилметилгідроксипіридину сукцинату прискорюються процеси репаративної регенерації опікових ран: епітелізація спостерігається на 11 діб раніше. Доведено, що одним з механізмів позитивного дії препарату на загоєння опікової рани є його здатність знижувати інтенсивність ПОЛ і відновлювати спектр ВЖК еритроцитів [13]. Авторкою встановлено, що обмеження інфекційно-запального процесу в опіковій рані на тлі використання етилметилгідроксипіридину сукцинату обумовлено його здатністю попереджати розширення зони некрозу для розвитку патогенних мікроорганізмів. Виявлено, що застосування цього антиоксиданту, завдяки здатності прискорювати репаративні явища і зменшувати ймовірність розвитку інфекційного процесу, сприяє поліпшенню приживлення шкіри після автодермопластики.

В експерименті на щурах показано, що скорочення термінів загоєння термічного опіку при дії тіотриазоліну, у тому числі з включенням наночасток срібра, обумовлюється модулюючим впливом препарату на цитокіновий каскад, стабілізацією системи NO, обмеженням наростання процесів ПОЛ, активацією антиоксидантної

системи [27, 28, 31]. Примітно, що при застосуванні мазі тіотриазоліну відновлювався цитокіновий профіль крові, різко порушений унаслідок термічної травми: зменшувалася концентрація прозапальних інтерлейкінів IL-1 $\beta$  та TNF- $\alpha$  у вогнищі термічного ушкодження та крові, збільшувався та нормалізувався вміст протизапального цитокіну IL-10 [29, 30].

A.J. Singer et al. [269] досліджували вплив поліфенолу куркуміну, що має антиоксидантну, протизапальну та антиапоптотичну дію [200], на прогресування у щурів термічної рани. Внутрішньовенне введення куркуміну через 1 та 24 год після індукції опіку дозозалежно зменшувало прогресування ОХ.

M. Deniz et al. [170] перорально вводили N-ацетилцистеїн через 1 год після індукції опіку щодня протягом 10 днів. Дослідниками відмічалось значно менше прогресування опікової рани.

C.Z. Wang et al. [283] оцінювали результати місцевого застосування хелатора металів етилендіамінтетраоцтової кислоти. Нанесення на опікову рану лосьйону, що містить цю сполуку, крім морфологічного покращення виявило менший рівень імунозабарвлення, характерного білкових аддуктів вторинних продуктів ПОЛ – 4-гідроксиноненалю, малонового діальдегіду та акролеїну. При цьому відновлювалася експресія ізоферментів альдегіддегідрогенази.

Численні літературні джерела свідчать про застосування антиоксидантів як нефропротективних засобів [17, 18, 60, 69, 106, 128, 171, 232, 247]. При різних травматичних, гіпоксичних і токсичних нефропатіях ці засоби суттєво покращували морфо-функціональний стан нирок. У той же час, етилметилгідроксипіридину сукцинат і низка інших антиоксидантів і антигіпоксантів протипоказані при гострих патологічних процесах у нирках.

Лише незначна кількість публікацій стосуються ефективності антиоксидантних сполук в лікуванні ураження нирок за умов ОХ.

У роботах G. Sener et al. [262-265] повідомляється про вплив антиоксидантної терапії на маркери АФК / АФА та функцію нирок після опікової травми. У цих дослідженнях моделювали термічне ураження повної товщини шкіри щурів та вивчали закономірності дії антиоксидантних і протизапальних сполук, таких як мелатонін, екстракт *gingko biloba* та тiazолідиндіоновий гіпоглікемічний препарат – розиглітазон, який є агоністом ядерних рецепторів PPAR- $\gamma$  (активатор пероксисомальної проліферації  $\gamma$ ). Ці дослідження, разом з іншими [161], встановили, що наведені препарати суттєво покращують показники ПОЛ та антиоксидантного захисту, проте їхній вплив на функцію нирок не є достатньо очевидним. Деякі сполуки справляли помітний позитивний вплив на рівень креатиніну (розиглітазон) [263] порівняно з іншими (екстракт *gingko biloba*) [256].

X.Z. Bai et al [145] показали, що тяжкі опіки спричиняють ГПН, яку частково може обмежити мелатонін. Його застосування зменшує рівень креатиніну та сечовини у сироватці крові, знижує вміст вторинних продуктів ПОЛ, прозапальних цитокінів (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ), ICAM-1, проапоптотичних білків (Бах, каспази 3), підвищує рівні антиоксидантних ферментів (GSH, SOD) та протиапоптотичного білка bcl-2 у нирках. Однак лікування в цьому випадку із застосуванням мелатоніну не є новим аспектом дослідження, і, одноразової терапії може бути недостатньо для запобігання ГПН, індукованого ОХ. Це дослідження виявило вирішальну роль сиртуїну-1 та його деацетилази на p53, p65 та FOXO1, що визначає нові шляхи, які можна використовувати як мішені для сприятливого впливу на апоптоз, запалення та оксидативний стрес у нирках за умов ОХ.

На жаль, у літературі майже відсутня інформація щодо ефективності корекції пошкодження нирок за умов ОХ антигіпоксичними засобами.

Певні перспективи можуть бути пов'язаними з використанням для лікування ОХ ліпосомальної форми природного ліофілізованого фосфатидилхоліну – препарату «Ліпін». Так, наші співавтори показали, що використання ліпіну в стадію опікового шоку та ранньої токсемії виявляє позитивну дію на функцію зовнішнього дихання, покращує морфофункціональний стан легень, судин їхнього мікроциркуляторного русла, зменшує ателектази, набряк інтерстицію, запальну інфільтрацію [118, 122, 124]. При цьому епітелій слизової оболонки бронхіол майже не виявляє ознак десквамації [124].

У стадію септикотоксемії введення цього препарату знижувало ступінь ендогенної інтоксикації, нормалізувало протеїназно-інгібіторний потенціал, зменшувало колагеноліз в тканинах легень [119]. Зниження вмісту лактату та зростання рівня пірувату на всіх стадіях опікової хвороби свідчило, на думку дослідників, про потужну антигіпоксичну дію ліпіну [116].

Примітно, що використання ліпіну суттєво впливає на метаболізм в життєво важливих органах щурів за умов ОХ, зокрема, нормалізує у легнях ліпідний обмін, підвищуючи рівень фосфоліпідів, тригліцеридів та знижуючи концентрацію ВЖК, що автори пов'язують зі зменшенням інтенсивності процесів ПОЛ [121].

Відомо, що ліпосоми, як наночастки, є антигіпоксантами, які реалізують свій захисний вплив завдяки властивостям вбудовуватись у клітинні мембрани [35, 223]. Повідомляється про антигіпоксичну, антиоксидантну, мембранопротекторну, протизапальну, дезінтоксикаційну та органопротекторну дію ліпіну, а також здатність покращувати регіонарну гемодинаміку в різних органах [35, 68].

Перспективність застосування ліпіну для корекції функціонально-метаболічного стану нирок при ОХ можна припустити, враховуючи численні публікації щодо нефропротективної дії цього препарату при різних гіпоксичних, запальних і токсичних розладах нирок.

У досліді на 28 білих щурах з відтворенням ГНН (шляхом внутрішньом'язового введення 50% розчину гліцерину у дозі 8 мг/кг) було показано, що використання ліпіну зменшує рівень продуктів пероксидації ліпідів та білків у тканинах нирок [23].

При нефротоксичній ГНН (сулемовій нефропатії) ліпін виявив здатність підвищувати швидкість гломерулярної фільтрації та зменшувати ренальні тубулопатії [127].

Одноразове застосування ліпіну в дозі 50 мг/кг через 30 хв після моделювання ГНН відновлює функціональний стан інших життєво важливих органів, зокрема, обмежує субмікроскопічні порушення компонентів респіраторного відділу легень [48].

Повідомляється про нефротекторні властивості препарату «Ліпофлавіон», який містить фосфатидилхолін (ліпін) як носій іншого лікарського засобу – кверцетину [23, 24]. При експериментальній гліцероловій моделі ГНН призначення щурам ліпофлавіону зменшує ступінь порушених функцій нирок шляхом підвищення рівня гломерулярної фільтрації, зменшенням концентрації та екскреції білка, а також позитивного впливу на процеси каналцевого транспорту іонів натрію [25].

Згідно з сучасними уявленнями, нефропротекторні властивості ліпіну проявляються значною мірою в обмеженні порушення структурної та функціональної цілісності плазматичних мембран епітелію нирок шляхом гальмування розвитку ішемічних процесів та надлишкового утворення вільних радикалів на рівні нефроцитів та їхніх органел [40, 41, 55, 57]. Так, застосування цього препарату у хворих на

гломерулонефрит і хронічну ниркову недостатність VД стадії попереджує виникнення коморбідних станів, зменшує кількість ускладнень, збільшує тривалість життя та поліпшує його якість.

Таким чином, ліпосомальну форму фосфатидилхоліну можна розглядати як засіб, зданий попереджувати або коригувати гіпоксію нирок при їх гемодинамічних та токсичних ураженнях, обмежувати розвиток окисно-нітрозативного стресу в різних органах, має певну протизапальну активність при малій токсичності та практично повній відсутності протипоказань до застосування. Все це дає змогу припустити високу ефективність дії ліпіну як коректора метаболічних і функціональних розладів в нирках за умов його застосуванні при термічній травмі та ОХ.

Отже, аналіз сучасної літератури дозволяє констатувати, що закономірності розладів метаболізму та функції нирок на різних стадіях ОХ та можливості патогенетичної терапії цих порушень шляхом використання ліпіну все ще залишається з'ясованими недостатньо.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1. Експериментальний розподіл лабораторних тварин

Робота виконана на 86 білих щурів-самцях репродуктивного віку (5 місяців) масою 180-220 г, які перебували на стандартному харчовому раціоні та питному режимі, згідно з правилами утримання піддослідних тварин [108].

Широке використання щурів пов'язано з високими експериментальними можливостями цих видів тварин і можливістю порівнювати отримані результати з даними клінічних досліджень. Бралось до уваги і те, що білі щури є тваринами з досить інтенсивним обміном речовин і часто використовуються для дослідження протеїнового, ліпідного та вуглеводного метаболізму в різних органах, у тому числі і нирках [17].

Евтаназію щурів проводили методом декапітації під ефірним наркозом через 24 години, 7, 14, 21 та 28 діб після нанесення термічної травми, що відповідає стадіям розвитку ОХ: опікового шоку, ранньої та пізньої токсемії та септикотоксемії.

Розподіл щурів за групами наведено в таблиці 2.1.

*Таблиця 2.1*

#### Групування експериментальних тварин

№ групи	Умови досліджу	Кількість тварин	Тривалість, діб
1	2	3	4
1.	Контроль (після виконання ефірного наркозу, епіляції шкіри задньої кінцівки, її занурення у теплу воду, $t = +38-39\text{ }^{\circ}\text{C}$ )	7	–



Продовження табл. 2.1

1	2	3	4
2.	Опікова хвороба (стадія опікового шоку)	9	1 доба
3.	Опікова хвороба (рання опікова токсемія)	9	7 діб
4.	Опікова хвороба (пізня опікова токсемія)	9	14 діб
5.	Опікова хвороба (опікова септикотоксемія)	8	21 доба
6.	Опікова хвороба (опікова септикотоксемія)	8	28 діб
7.	Опікова хвороба (стадія опікового шоку) + ліпін	8	1 доба
8.	Опікова хвороба (рання опікова токсемія)+ ліпін	7	7 діб
9.	Опікова хвороба (пізня опікова токсемія) + ліпін	7	14 діб
10.	Опікова хвороба (опікова септикотоксемія) + ліпін	7	21 доба
11.	Опікова хвороба (опікова септикотоксемія) + ліпін	7	28 діб

## 2.2. Біоетичні, правові та метрологічні аспекти дослідження

Етичні та правові проблеми дослідження вирішено у межах існуючих Міжнародних конвенцій та законодавства України, принципів біоетики, встановлених Директивою Європейського Парламенту та Ради

Європи та наказом Міністерства освіти і науки, молоді та спорту України від 01.03.2012 р. №249 «Про затвердження Порядку проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах» [34, 73, 109, 172].

Всі експериментальні дослідження і, неминуче пов'язана з ними, евтаназія тварин проводилися з дотриманням вимог «Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються в експерименті та інших наукових цілях» (Страсбург, 18 березня 1986 р.), Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (Київ 2006 р.), вимог міжнародних рекомендацій проведення медико-біологічних досліджень, наказів МОЗ України та вимог Етичного кодексу лікаря України та Етичного кодексу вченого України.

Комісією з питань біомедичної етики Української медичної стоматологічної академії (протокол №187 від 22.10.2020 р.) встановлено, що проведені наукові дослідження відповідають етичним вимогам, порушень морально-етичних норм при проведенні науково-дослідної роботи не виявлено.

Метрологія та стандартизація дослідження забезпечена дотриманням вимог до використаного обладнання та засобів вимірювальної техніки з їхньою метрологічною повіркою, що забезпечує належний рівень метрологічного контролю та стандартизації використаного устаткування.

### **2.3. Методика моделювання опікової хвороби**

Опікову хворобу моделювали шляхом занурення під легким ефірним наркозом епільованої поверхні шкіри задньої кінцівки експериментальних тварин у гарячу воду ( $t = +70-75\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) протягом 7 с [36]. Розмір ділянки пошкодження, розрахований за спеціальною

таблицею [61], в середньому становив 12-15% поверхні тіла тварини. Ступінь опіку становила IIIA-B ступеня, що вважається стандартною моделлю розвитку ОХ [46, 47].

#### **2.4. Методика застосування антигіпоксичного засобу**

Ліпін (ліофілізований яечний фосфатидилхолін виробництва АТ «Біолік», м. Харків) вводили внутрішньоочеревинно 1 раз на день щоденно у дозі 50 мг/кг [127] відразу після моделювання ОХ.

#### **2.5. Біохімічні методи дослідження**

У гомогенаті нирок щурів визначали швидкість генерування супероксиданіонрадикала, вміст окисномодифікованих протеїнів, вторинних продуктів ПОЛ (ТБК-реактивів), активність супероксиддисмутази, каталази, NO-синтази та її конститутивної й індукційної ізоформ, концентрацію пероксинітриду, загальну протеолітичну та антитриптичну активність, вміст продуктів деполімеризації колагену та протеогліканів (вільного гідроксипроліну та гексуронових кислот), фосфоліпідів, триацилгліцеролів, вільних жирних кислот, активність лактатдегідрогенази.

Для досліджень використовували 10% гомогенат. Після видалення нирки поміщали у чашку Петрі та подрібнювали ножицями. Тканини гомогенізували у 10 мМ трис-НСІ буфері, рН 7,4 (1 г тканин нирок на 9 мл середовища) протягом 30-40 с. Після фільтрації гомогенат центрифугували протягом 10 хв при 1000 g. Супернатант використовували для біохімічних досліджень.

*2.5.1. Визначення продукції супероксиданіонрадикала.* Утворення цього радикала оцінювали при проведенні тесту з нітросинім

тетразолієм [60]. Оцінювали генерування супероксиду в гомогенаті нирок з індукторами у вигляді NADH, NADPH і LPS *Salmonella typhi* (пірогенал, виробництво «Медгамал», Росія).

2.5.2. *Визначення концентрації ТБК-активних продуктів.* Рівень ПОЛ у гомогенаті оцінювали за утворенням у реакції тіобарбітурової кислоти (ТБК) з ТБК-реактанами забарвленого триметінового комплексу [42]. Активність антиоксидантної системи оцінювали за приростом концентрації ТБК-реактантів за час 1,5-годинної інкубації гомогенату в залізоаскорбатному буферному розчині.

2.5.3. *Визначення окиснювальної модифікації протеїнів.* Окисну модифікацію протеїнів визначали шляхом спектрофотометричного аналізу карбонільних груп, які утворюються при взаємодії АФК із залишками амінокислот, із використанням 2,4-динітрофенілгідразину [38].

2.5.4. *Визначення активності супероксиддисмутази.* В присутності SOD швидкість автоокиснення адреналіну в лужному середовищі знижується. Порівняння швидкості автоокиснення адреналіну в присутності SOD та без неї дає можливість оцінити активність цього ферменту в дослідному матеріалі [42].

2.5.5. *Визначення активності каталази.* Реакцію запускали додаванням 0,1 мл 10% гомогенату до 2 мл 0,003% розчину перекису водню, а зупиняли внесенням 1 мл 4% розчину молібдату амонію. Інтенсивність забарвлення розчину визначали при довжині хвилі 410 нм [58].

2.5.6. *Визначення активності NOS та її ізоформ.* Активність NOS визначали за різницею концентрації нітрит-іонів до та після інкубації гомогенату нирок у середовищі, що містить L-аргінін та NADPH. Концентрацію  $\text{NO}_2^-$  визначали шляхом утворення діазосполук у реакції з сульфаніловою кислотою, а потім проводили реакцію з

$\alpha$ -нафтилетилендіаміном, у результаті якої утворюються похідні червоного кольору [189]. Для оцінки активності cNOS додавали 1% розчин гідрохлориду аміногуанідину ("Sigma-Aldrich, Inc.", США). Активність iNOS визначали за різницею сумарної активності NOS та активності cNOS. Індекс спряження cNOS розраховували як відношення активності cNOS до швидкості продукування супероксиданіонрадикала NADPH-залежними електронно-транспортними ланцюгами [229].

2.5.7. *Визначення концентрації пероксинітриту.* Вміст пероксинітриту проводили з використанням реакції з йодидом калію спектрофотометрично за поглинанням на довжині хвилі 355 нм [139].

2.5.8. *Визначення протеїназно-інгібіторного потенціалу.* Протеїназно-інгібіторний баланс вивчали за загальною протеолітичною активністю гомогенату нирок та загальної антитриптичної активності. Протеолітичну активність визначали за приростом вільного аміноазоту, який утворювався під час гідролітичного розщеплення протеїнових субстратів [42]. Визначення антитриптичної активності ґрунтується на вимірюванні різниці між активністю досліджуваної проби, яка містить певну кількість трипсину, та активністю проби, в якій наявні інгібітори ферменту [12].

2.5.9. *Оцінка вмісту продуктів деполімеризації колагену та протеогліканів (вільного гідроксипроліну та гексуронових кислот).* Метод визначення концентрації вільного гідроксипроліну базується на реакції пірол-2-карбонової кислоти, що утворюється при окисненні L-гідроксипроліну з парадиметиламінобензальдегідом [125]. Інтенсивність забарвлення розчину пропорційна концентрації вільного гідроксипроліну. Визначення вмісту гексуронових кислот (ГК) ґрунтується утворенні при нагріванні біологічних субстратів із концентрованою сірчаною кислотою комплексних сполук фіолетово-

рожевого забарвлення при взаємодії ГК з четвертинними амонійними солями та карбазолом [136].

*2.5.10. Визначення молекул середньої маси.* Метод базується на вимірюванні поглинання при довжині хвилі 254 нм оптичної густини депротейнізованого супернатанту, одержаного після осадження білків розчином трихлороцтової кислоти [42].

*2.5.11. Визначення загальних фосфоліпідів.* Концентрацію загальних фосфоліпідів визначали за вмістом в них фосфору, на частку якого доводиться 4% молекулярної маси фосфоліпідів, шляхом осадження трихлороцтовою кислотою разом з білками [43]. Одержаний осад мінералізували в розчині хлорної кислоти і колориметрично визначали вміст фосфору.

*2.5.12. Визначення вмісту триацилгліцеролів.* Метод базується на фотометричному вимірюванні за допомогою набору реактивів фірми «Філісіт-Діагностика» (м. Дніпро, Україна) концентрації хіноніміну при довжині хвилі 505 нм, інтенсивність забарвлення якого пропорційна концентрації триацилгліцеролів у дослідному зразку.

*2.5.13. Визначення вільних жирних кислот.* Мідні солі жирних кислот здатні утворювати з N,N-диетилдитіокарбаматом натрію комплексні сполуки, інтенсивність забарвлення яких пропорційна концентрації ВЖК [14].

*2.5.14. Визначення активності лактатдегідрогенази.* Сумарну активність LDH визначали кінетичним методом за допомогою набору реактивів фірми «Філісіт-Діагностика» (м. Дніпро, Україна). Піруват перетворюється в лактат з одночасним окислюванням NADH. Швидкість зменшення абсорбції при 340 нм, що пов'язана з окисненням NADH, прямо пропорційна активності LDH у пробі.

## 2.6. Методи дослідження функції нирок

Функціональний стан нирок білих щурів вивчали за умов індукованого діурезу [15]. Для цього тварин поміщали на 2 години в спеціально пристосовані металеві клітки з піддоном для збору сечі. Індукований діурез моделювали шляхом введення в шлунок через спеціальний зонд підігрітої до температури тіла (37 °С) водопровідної води в кількості 5% маси тіла.

Вміст креатиніну в сироватці крові та сечі досліджували за методом Поппера, натрію – колориметричним методом з фосфоназо III із застосуванням набору реактивів фірми «Філісіт-Діагностика» (м. Дніпро, Україна).

На підставі отриманих даних розраховували такі показники: хвилиний діурез, швидкість клубочкової фільтрації, екскрецію натрію, реабсорбцію води та натрію [15].

## 2.7. Патоморфологічні методи дослідження

Для патоморфологічного дослідження нирок щурів використовували світловий мікроскоп фірми «Olimpus». Після фрагментації для отримання парафінових блоків зразки фіксували в 10% розчині формаліну з подальшою проводкою в батареї спиртів зростаючої концентрації та укладенням в парафін. З парафінових блоків на санному мікротомі готували серійні зрізи товщиною 7-8 мкм.

Для оглядової мікроскопії застосовували забарвлення гематоксиліном і еозином і пікрофуксином за Ван Гізоном.

Фотографування препаратів здійснювали за допомогою цифрової фотокамери «С 3040-А DUP», поєднаної з мікроскопом, з використанням програми «Олімпус ДП Софт».

## 2.8. Математико-статистичні методи

Отримані результати аналізували з використанням методів варіаційної статистики [11]. Для перевірки розподілу на нормальність застосовували розрахунок критерію Шапіро-Вілка. Якщо дані відповідали нормальному розподілу, то вірогідність їхньої різниці визначали за допомогою t-критерію Стьюдента. У випадку, коли ряди даних не підлягали нормальному розподілу, статистичну обробку здійснювали, використовуючи непараметричний метод – тест Манна-Уїтні.

Статистична обробка отриманих результатів дослідження проводилась на із застосуванням програми Microsoft Exel (2007) для Windows Professional.



### РОЗДІЛ 3

## МЕТАБОЛІЧНІ, ФУНКЦІОНАЛЬНІ ТА СТРУКТУРНІ ЗМІНИ В ТКАНИНАХ НИРОК ЩУРІВ ПРИ ОПІКОВІЙ ХВОРОБИ

### 3.1. Показники вільнорадикальних процесів та антиоксидантної системи в тканинах нирок щурів при експериментальній опіковій хворобі

Для оцінки вільнорадикальних процесів у тканинах нирок досліджували швидкість вироблення супероксиданіонрадикала різними джерелами (мікротомами, мітохондріями, фагоцитами), вміст продуктів пероксидного окиснення ліпідів (ТБК-реактивів) та протеїнів (окисномодифікованих білків), що є маркерами оксидативного стресу.

Таблиця 3.1 наводить результати генерування супероксиданіонрадикала у тканинах нирок щурів у динаміці розвитку експериментальної ОХ.

Через 1 добу після відтворення ОХ швидкість вироблення цього радикала мікросомальним ЕТЛ збільшилася порівняно з контролем у 2,28 рази ( $p < 0,001$ ).

На 7-му добу ОХ цей показник перевищував дані контрольних тварин – у 2,08 рази ( $p < 0,001$ ), на 14-ту добу – в 1,99 рази ( $p < 0,001$ ), на 21-шу добу – в 1,89 рази ( $p < 0,001$ ), на 28-му добу – в 1,68 рази ( $p < 0,01$ ), що вказує на істотну та тривалу роль NADPH-залежних ЕТЛ (ендоплазматичного ретикулула та NO-синтази) у продукуванні супероксиду з максимумом, що припадає на фази опікового шоку та токсемії.

Продукування супероксиданіонрадикала мітохондріальним ЕТЛ (при додаванні NADH як індуктора) через 1-ну добу після моделювання ОХ підвищилася порівняно з контролем у 2,21 рази ( $p < 0,001$ ).

Таблиця 3.1

**Утворення супероксиданіонрадикала у тканинах нирок щурів за умов моделювання опікової хвороби ( $M \pm m$ ;  $n=42$ )**

Групи тварин	Швидкість вироблення супероксиданіонрадикала при введенні індукторів, нмоль/с·г гомогенату		
	NADPH	NADH	LPS
Контроль	17,32±0,96	19,32±1,20	0,79±0,08*
ОХ, 1-ша доба	39,60±0,68*	42,76±1,02*	1,94±0,06*
ОХ, 7-ма доба	36,00±1,60*	40,55±1,98*	1,65±0,12*
ОХ, 14-та доба	34,42±0,82*	37,31±1,03*	1,63±0,09*
ОХ, 21-ша доба	32,79±1,30*	36,52±1,87*	1,55±0,10*
ОХ, 28-ма доба	29,02±2,44*	31,60±3,51*	1,37±0,19*

Примітка: \*-  $p < 0,05$  порівняно з контролем.

На 7-му добу цей показник перевищував результати контрольних тварин – у 2,09 раза ( $p < 0,001$ ), на 14-ту добу – в 1,93 раза ( $p < 0,001$ ), на 21-шу добу – в 1,89 раза ( $p < 0,001$ ), на 28-му добу – в 1,64 раза ( $p < 0,02$ ), що підтверджує участь NADH-залежного дихального ланцюга мітохондрій як головного джерела АФК у нефроцитах [60].

LPS-індуковане вироблення супероксиду лейкоцитами вже з 1-ї доби ОХ перевищує величину контрольної групи – в 2,45 раза ( $p < 0,001$ ).

Далі цей показник також достовірно (при значенні  $p < 0,001$ ) перевищує результат контрольних тварин – на 7-му добу ОХ – у 2,08 раза, на 14-ту добу – в 2,06 раза, на 21-шу добу – в 1,96 раза. На 28-му добу швидкість вироблення супероксиданіонрадикала фагоцитами у тканинах нирок підвищується в 1,73 раза ( $p < 0,02$ ).

Закономірним наслідком збільшення продукування АФК є пероксидне окиснення ліпідів і білків. За умов експериментальної ОХ це підтверджується збільшенням концентрації вторинних продуктів ПОЛ – ТБК-реактантів – та окисномодифікованих білків.

Через 24 години після відтворення ОХ вміст ТБК-реактантів (таблиця 3.2) перевищує дані контролю в 2,52 раза до інкубації гомогенату нирок та в 2,58 раза ( $p < 0,001$ ) після його інкубації в прооксидантному буферному розчині. Приріст ТБК-реактантів за час інкубації в 2,76 раза ( $p < 0,001$ ) був більшим за результат контрольних тварин, що свідчить про значне зменшення антиоксидантного потенціалу вже у фазу опікового шоку.

Таблиця 3.2

**Вміст вторинних продуктів пероксидного окиснення ліпідів у тканинах нирок щурів за умов моделювання опікової хвороби (M±m; n=42)**

Групи тварин	Концентрація ТБК-реактантів, мкмоль/кг гомогенату		
	До інкубації	Після інкубації	Приріст за час інкубації
Контроль	56,66 ± 1,56	73,38 ± 2,41	16,72 ± 1,93
ОХ, 1-ша доба	143,21 ± 1,37*	189,44 ± 1,37*	46,23 ± 1,86*
ОХ, 7-ма доба	126,03 ± 1,38*	164,28 ± 3,05*	38,25 ± 2,27*
ОХ, 14-та доба	117,45 ± 1,22*	152,78 ± 2,37*	35,33 ± 2,05*
ОХ, 21-ша доба	93,75 ± 1,96*	121,94 ± 3,47*	28,19 ± 2,66*
ОХ, 28-ма доба	75,89 ± 1,47*	101,28 ± 2,98*	25,39 ± 2,67*

Примітка: \*-  $p < 0,05$  порівняно з контролем.

Далі значення ТБК-реактантів (до інкубації гомогенату нирок) залишалися достовірно підвищеними (при  $p < 0,001$ ) порівняно з

контролем: на 7-му добу ОХ – у 2,22 раза, на 14-ту добу – в 2,07 раза, на 21-шу добу – в 1,66 раза, на 28-му добу – в 1,34 раза. Приріст ТБК-реактантів за час інкубації перевищував результат контрольної групи на 7-му добу ОХ – у 2,28 раза ( $p<0,001$ ), на 14-ту добу – в 2,11 раза ( $p<0,001$ ), на 21-шу добу – в 1,69 раза ( $p<0,01$ ), на 28-му добу – в 1,52 раза ( $p<0,05$ ). Тобто, зниження антиоксидантного потенціалу тканин нирок спостерігалось протягом усього часу дослідження.

Вміст окисномодифікованих білків у тканинах нирок (рис. 3.1) також вже через 24 години після нанесення термічної травми (у стадію опікового шоку) збільшувався до  $0,46\pm 0,011$  у.о. та перевищував величину контрольної групи ( $0,27\pm 0,065$  у.о.) у 1,7 раза ( $p<0,02$ ).

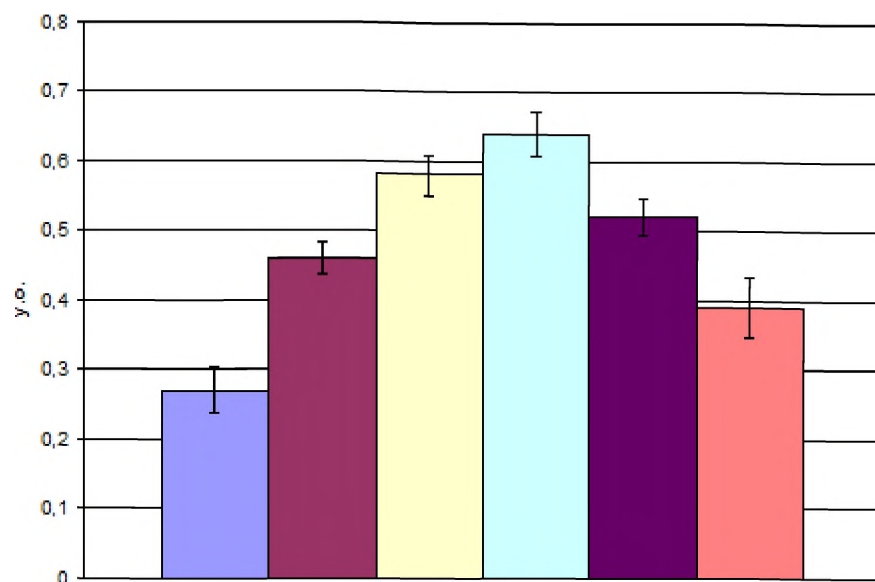


Рис. 3.1. Вміст окисномодифікованих білків у гомогенаті нирок в контрольних тварин (1); через 1 добу (2), 7 діб (3), 14 діб (4), 21 добу (5), 28 діб (6) після відтворення експериментальної опікової хвороби.

В інші терміни спостереження цей показник збільшувався на 7-му добу – до  $0,58\pm 0,012$  у.о. (в 2,14 раза,  $p<0,001$ ), на 14-ту добу – до  $0,64\pm 0,008$  у.о. (в 2,37 раза,  $p<0,001$ ), на 21-шу добу – до  $0,52\pm 0,015$  у.о. (в 1,93 раза,  $p<0,01$ ). Через 28 діб після моделювання ОХ концентрація

окисномодифікованих білків у тканинах нирок ( $0,39 \pm 0,012$  у.о.) вірогідно не відрізнялася від даних контролю.

Зменшення антиоксидантного потенціалу тканин, виявлене за приростом концентрації ТБК-реактивів за час інкубації гомогенату тканин нирок у прооксидантному буферному розчині, підтверджується результатами оцінки активності антиоксидантних ферментів у динаміці експериментальної ОХ (таблиця 3.3).

Вже, починаючи з 1-ї доби після моделювання ОХ (стадія опікового шоку), виявляється зменшення активності SOD і каталази в тканинах нирок – на 31,0% ( $p < 0,01$ ) та 43,9% ( $p < 0,001$ ) порівняно з контролем, відповідно.

Таблиця 3.3

**Активність SOD і каталази в тканинах нирок щурів за умов моделювання опікової хвороби ( $M \pm m$ ;  $n=42$ )**

Групи тварин	Активності антиоксидантних ферментів	
	SOD, од. акт.	Каталаза, мккат/г гомогенату
Контроль	$2,74 \pm 0,16$	$0,66 \pm 0,01$
ОХ, 1-ша доба	$1,89 \pm 0,13^*$	$0,37 \pm 0,01^*$
ОХ, 7-ма доба	$1,27 \pm 0,17^*$	$0,33 \pm 0,01^*$
ОХ, 14-та доба	$1,18 \pm 0,19^*$	$0,28 \pm 0,01^*$
ОХ, 21-ша доба	$1,38 \pm 0,15^*$	$0,34 \pm 0,01^*$
ОХ, 28-ма доба	$1,62 \pm 0,18^*$	$0,39 \pm 0,01^*$

Примітка: \* -  $p < 0,05$  порівняно з контролем.

Далі ці показники залишалися зниженими (при значенні  $p < 0,001$ ): на 7-у добу на 53,6 та 50,0%, на 14-у добу – 56,9 та 57,6%, на 21-шу добу – на 49,6 та 48,5%, відповідно. На 28-му добу – на 40,9% обидва. Тобто

активність SOD і каталази протягом експерименту контрольних значень не досягала.

Таким чином, моделювання експериментальної опікової хвороби, починаючи з фази опікового шоку, супроводжується розвитком оксидативного стресу в тканинах нирок, що підтверджується суттєвим збільшенням продукції супероксиданіонрадикала різними джерелами (ендоплазматичним ретикулумом та NO-синтазою, мітохондріальним дихальним ланцюгом, NADPH-оксидазою лейкоцитів), надмірною окисною модифікацією протеїнів, декомпенсованим пероксидним окисненням ліпідів при тривалому зменшенні активності антиоксидантних ферментів – супероксиддисмутази та каталази.

### **3.2. NO-ергічна система в тканинах нирок щурів при експериментальній опіковій хворобі**

Роль системи оксиду азоту при гострій патології нирок є суперечливою та, інколи, важкопрогнозованою, оскільки NO виявляє як негативні, так і нефропротекторні ефекти [16, 60, 140, 192, 214, 217]. Повідомляється про участь цієї молекули як посередника при СЗВ, спричиненій опіками шкіри, а також про зміни активності конститутивних та індукцибельної ізоформ NO-синтази, що супроводжується функціонально-метаболічними розладами різних органів при ОХ [89, 278]. Проте вплив термічної травми на NO-ергічну систему нирок досліджений недостатньо

У таблиці 3.4 наведено результати дослідження активності ізоформ NOS у тканинах нирок щурів за умов моделювання ОХ.

Уже через 1 добу після відтворення ОХ у тканинах нирок щурів підвищувалась сумарна активність NOS – в 2,34 раза ( $p < 0,001$ ), очевидно, за рахунок її індукцибельної ізоформи, активність якої

збільшувалась порівняно з даними контрольної групи – у 3,22 рази ( $p < 0,001$ ). У цей же час істотно зменшувалася активність cNOS – у 1,66 рази ( $p < 0,001$ ), що свідчить про ендотеліальну дисфункцію у нирках уже на стадії опікового шоку.

Таблиця 3.4

**Активність NO-синтази в тканинах нирок щурів за умов моделювання опікової хвороби ( $M \pm m$ ;  $n=42$ )**

Група тварин	Активність NOS, мкмоль $\text{NO}_2^-/\text{хв} \cdot \text{г}$ білка		
	Загальна	cNOS	iNOS
Контроль	1,94±0,24	0,59±0,04	1,35±0,33
ОХ, 1-ша доба	4,54±0,14*	0,20±0,03*	4,34±0,12*
ОХ, 7-ма доба	4,05±0,33*	0,22±0,05*	3,83±0,36*
ОХ, 14-та доба	3,92±0,18*	0,28±0,04*	3,64±0,21*
ОХ, 21-ша доба	3,71±0,23*	0,29±0,03*	3,42±0,25*
ОХ, 28-ма доба	3,26±0,55*	0,33±0,03*	2,93±0,70

Примітка: \*-  $p < 0,05$  порівняно з контролем.

У подальшому сумарна активність NOS у тканинах нирок залишалася збільшеною порівняно з контролем. Так, у період токсемії на 7-му добу після відтворення ОХ цей показник перевищував значення контрольної групи – в 2,08 рази ( $p < 0,001$ ), на 14-ту добу – в 2,02 рази ( $p < 0,001$ ). В період септикотоксемії – на 21-шу добу після моделювання ОХ – сумарна активність NOS була в 1,91 рази ( $p < 0,001$ ), а на 28-му добу – в 1,68 рази ( $p < 0,05$ ) вища, ніж у контрольних тварин.

Активність iNOS у тканинах нирок також протягом 21 доби розвитку ОХ перевищувала значення контрольної групи. На 7-му добу після відтворення ОХ цей показник був вищим за результат контрольної групи – в 2,83 рази ( $p < 0,001$ ), на 14-ту добу – в 2,69 рази ( $p < 0,001$ ). В період септикотоксемії – на 21-шу добу після моделювання ОХ –

активність iNOS в 2,53 раза ( $p < 0,001$ ) перевищувала дані контролю. Проте на 28-му добу після нанесення термічної травми вірогідних відмінностей порівняно з контрольною групою не виявлено.

Активність cNOS у тканинах нирок також упродовж усього часу спостереження вірогідно ( $p < 0,001$ ) поступалася значенню контрольної групи. На 7-му добу після відтворення ОХ цей показник був нижчим за результат контрольної групи – в 1,63 раза, на 14-ту добу – в 1,53 раза, на 21-шу добу – в 1,51 раза, на 28-му добу – в 1,44 раза.

Примітно, що індекс спряження cNOS (рис. 3.2) у тканинах нирок, починаючи з фази опікового шоку після нанесення термічної травми, був істотно ( $p < 0,001$ ) нижчим за результат контролю ( $0,034 \pm 0,001$ ): через 24 години величина індексу спряження cNOS становила  $0,005 \pm 0,001$  (поступалася у 1,85 раза), на 7-му добу –  $0,006 \pm 0,001$  (у 1,82 раза), на 14-ту добу –  $0,008 \pm 0,001$  (у 1,77 раза), на 21-шу добу –  $0,009 \pm 0,001$  (у 1,74 раза), на 28-му добу –  $0,011 \pm 0,001$  (у 1,68 раза).

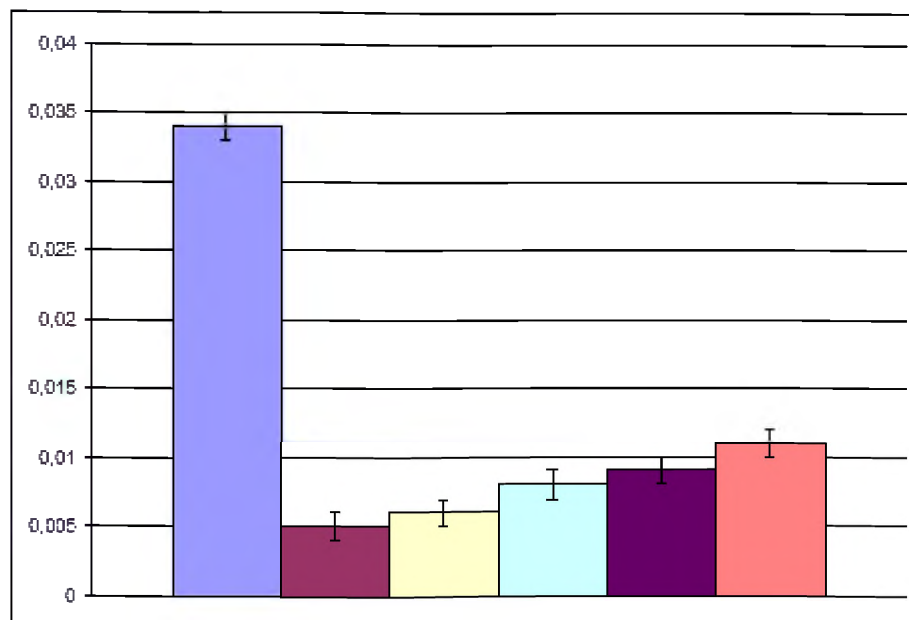


Рис. 3.2. Індекс спряження cNOS у тканинах нирок у контрольних тварин (1); через 1 добу (2), 7 діб (3), 14 діб (4), 21 добу (5), 28 діб (6) після відтворення експериментальної опікової хвороби.



Зменшення індексу спряження cNOS найчастіше виникає через дефіцит субстратів (L-аргініну,  $O_2$ ) або кофактора тетрагідробіоптерину, внаслідок чого cNOS замість NO продукує супероксиданіонрадикал [229].

Одночасне вироблення нефроцитами високих концентрацій NO індукбельною ізоформою NOS та супероксиданіонрадикала різними джерелами, включаючи дихальний ланцюг мітохондрій, cNOS, NADPH-оксидазу лейкоцитів, створює передумови для утворення високотоксичної АФА – пероксинітриту [181, 240, 261].

На рис. 3.3 наведено результати дослідження вмісту пероксинітритів у тканинах нирок щурів за умов моделювання ОХ.

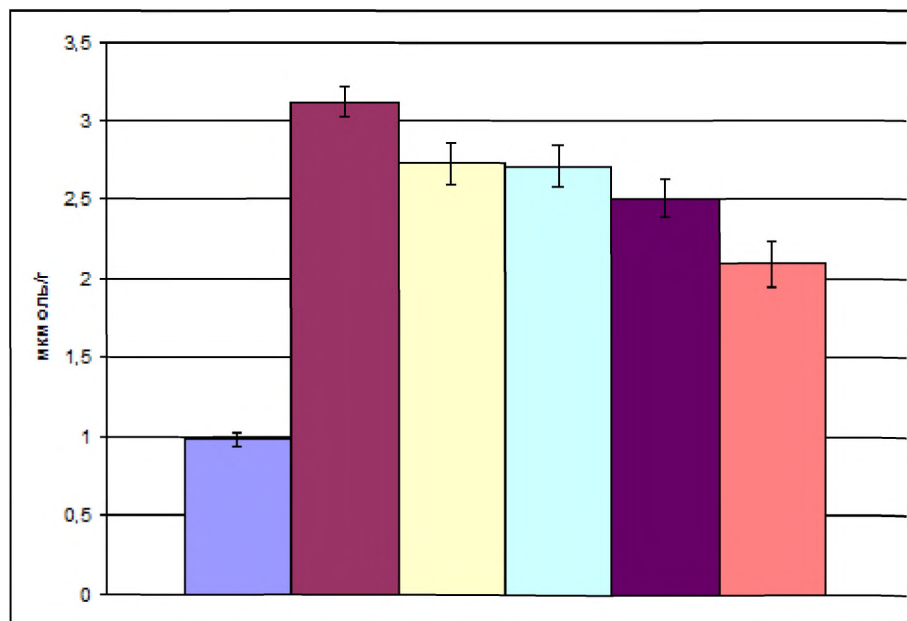


Рис. 3.3. Вміст пероксинітритів у тканинах нирок у контрольних тварин (1); через 1 добу (2), 7 діб (3), 14 діб (4), 21 добу (5), 28 діб (6) після відтворення експериментальної опікової хвороби.

Починаючи з фази опікового шоку, концентрація пероксинітритів у тканинах нирок після нанесення опіку вірогідно ( $p < 0,001$ ) перевищувала результат контролю ( $0,98 \pm 0,04$  мкмоль/г): через 24 години становила  $3,12 \pm 0,02$  мкмоль/г (збільшувалася у 3,18 раза), на 7-му добу –

2,73±0,04 мкмоль/г (у 2,78 раза), на 14-ту добу – 2,71±0,03 мкмоль/г (у 2,76 раза), на 21-шу добу – 2,51±0,03 мкмоль/г (у 2,56 раза), на 28-му добу – 2,10±0,09 мкмоль/г (у 2,14 раза).

Таким чином, при відтворенні експериментальної опікової хвороби, починаючи з фази опікового шоку, у тканинах нирок виникає розвиток нітрозативного стресу з підвищенням активності NO-синтази, сумарної та її індукцибельної ізоформи, при зменшенні активності конститутивного ізоферменту та індексу його спряження, що супроводжується збільшенням концентрації високотоксичної активної форми азоту – пероксинітриту.

### **3.3. Протеїназно-інгібіторний баланс і катаболізм білків у тканинах нирок при експериментальній опіковій хворобі**

До неспецифічних механізмів, які лежать в основі патогенезу ниркової патології, відносяться розлади балансу активаторів та інгібіторів протеолітичної системи [10, 137, 154]. Зміщення рівноваги між деградацією та синтезом внутрішньоклітинних протеїнів супроводжується некробіозом нефроцитів, порушенням функціонування білкових систем регуляції транскрипції та метаболізму [137].

При дослідженні протеїназно-інгібіторного балансу в тканинах нирок за умов ОХ (таблиця 3.5) вже на 1-шу добу (стадія опікового шоку) виявлено підвищення загальної протеолітичної активності – у 3,82 раза порівняно з контрольними щурами ( $p < 0,001$ ). У подальшому загальна протеолітична активність також перевищувала значення контрольної групи при ймовірності похибки на рівні  $< 0,001$ : на 7-му добу ОХ (стадія токсемії) – в 3,13 раза, на 14-ту добу – у 2,56 раза, на 21-шу добу – у 2,04 раза, на 28-му добу – у 1,57 раза, відповідно.

Таблиця 3.5

**Протеїназно-інгібіторний баланс тканин нирок щурів за умов моделювання опікової хвороби (M±m; n=42)**

Групи тварин	Загальна протеолітична активність, мкмоль/Г·хв.	Загальна антитриптична активність, г/кг
Контроль	0,23 ± 0,02	54,16 ± 0,68
ОХ, 1-ша доба	0,88 ± 0,019*	46,35 ± 0,76*
ОХ, 7-ма доба	0,72 ± 0,015*	32,11 ± 0,55*
ОХ, 14-та доба	0,59 ± 0,018*	27,48 ± 0,42*
ОХ, 21-ша доба	0,47 ± 0,016*	29,57 ± 0,82*
ОХ, 28-ма доба	0,36 ± 0,015*	33,13 ± 0,45 *

Примітка: \*- p<0,05 порівняно з контролем.

Загальна антитриптична активність вже на 1-шу добу після відтворення ОХ не виявляла суттєвого антипротеолітичного потенціалу, на що вказує її вірогідне зменшення на 14,4% (p<0,001). Далі значення цього показника прогресивно знижувалися до 21-ї доби спостереження: на 7-му добу – на 40,7%, на 14-ту добу – на 49,3%, на 21-шу добу – на 45,4% (p<0,001). На 28-му добу загальна антитриптична активність на 38,8% (p<0,001) поступалася значенню контрольної групи.

Ці результати свідчать про те, що за умовах експериментальної ОХ у тканинах нирок відбувається активація протеолітичних процесів, починаючи зі стадії опікового шоку, на тлі зменшення рівня інгібіторів протеаз, що вказує на істотний дисбаланс протеїназно-інгібіторного потенціалу за декомпенсаторним типом.

Показано, що при ОХ порушується стан сполучної тканини [123]. Нещодавно стало відомим, що компоненти сполучної тканини мають істотний вплив на метаболізм і функціонування нирок, незважаючи на порівняно незначний обсяг у цьому органі [115, 149, 204, 246, 252].

Зокрема протеоглікани представлені гепарансульфатом та невеликою кількістю хондроїтинсульфату [186]. Проте нирки виявилися надзвичайно чутливими до експресії цих сполук, про що свідчить розвиток тяжкої ренальної патології при мутаціях у генах, що беруть участь у біосинтезі глікозаміногліканів.

Процеси деполімеризації колагену та протеогліканів у тканинах нирок оцінювали за концентрацією їхніх мономерів – вільного L-гідроксипроліну та гексуранових кислот (таблиця 3.6), відповідно [104].

Таблиця 3.6

**Показники деполімеризації колагену та протеогліканів у тканинах нирок щурів за умов моделювання опікової хвороби (M±m; n=42)**

Групи тварин	Вміст L-гідроксипроліну, мкмоль/г	Вміст гексуранових кислот, мкмоль/кг
Контроль	3,45±0,09	1,67±0,04
ОХ, 1-ша доба	5,67±0,12*	2,72±0,04*
ОХ, 7-ма доба	5,33±0,13*	2,63±0,03*
ОХ, 14-та доба	5,14±0,11*	2,54±0,04*
ОХ, 21-ша доба	4,61±0,11*	2,27±0,04*
ОХ, 28-ма доба	4,03±0,07	1,99±0,03*

Примітка: \*- p<0,05 порівняно з контролем.

При дослідженні вмісту вільного L-гідроксипроліну в тканинах нирок максимальна його концентрація виявлялася на 1-шу добу після відтворення ОХ, що відповідає стадії опікового шоку, та перевищувала контроль на 64,3% (p<0,001). Далі в періоди токсемії та септикотоксемії вміст цієї амінокислоти дещо знижувався, але все ще тримався на

підвищеному рівні та був вищим за результат контрольної групи на 7-му добу – на 54,5%, на 14-ту добу – на 49,0%, на 21-шу добу – на 33,6%, на 28-му добу – на 16,8%, відповідно.

Оцінка концентрації гексуранових кислот у тканинах нирок також виявила її вірогідне підвищення: на 1-шу добу після моделювання ОХ – на 62,9%, на 7-му добу – на 57,5%, на 14-ту добу – на 52,1%, на 21-шу добу – на 35,9%, на 28-му добу – на 19,2%, відповідно.

Отримані результати свідчать про те, що експериментальна ОХ супроводжується суттєвою деструкцією колагенових і неколагенових білків сполучної тканини нирок.

Продукти деградації протеїнів та їхніх комплексів з молекулярною масою 300-5000 Да, відомі як молекули середньої маси (МСМ) відіграють роль ендогенних токсинів, у т.ч. після відтворення ОХ [88]. Вони здатні змінювати фізико-хімічні властивості мембран, сприяючи їх ушкодженню, зокрема, через процеси ПОЛ [70].

При відтворенні ОХ (рис. 3.4) вміст МСМ в тканинах нирок тварин підвищувався з  $0,11 \pm 0,003$  (у контрольних тварин) до  $0,19 \pm 0,001$  у.о. на 1-шу добу (в 1,73 раза),  $0,23 \pm 0,007$  у.о. на 7-му добу (в 2,09 раза),  $0,27 \pm 0,007$  у.о. на 14-ту добу (в 2,45 раза),  $0,29 \pm 0,009$  у.о. на 21-шу добу (у 2,63 раза),  $0,28 \pm 0,004$  у.о. на 28-му добу (в 2,54 раза).

Одержані результати свідчать про розвиток ендогенної інтоксикації, прогресуючої протягом перших 3-х тижнів після відтворення ОХ, із максимумом розвитку в стадії токсемії та септикотоксемії.

Таким чином, при відтворенні експериментальної опікової хвороби, починаючи з фази опікового шоку, у тканинах нирок порушується білковий обмін, що супроводжується дисбалансом протеїназно-інгібіторного потенціалу за декомпенсаторним типом, деполімеризацією колагену та протеогліканів, розвитком ендогенної

інтоксикації, пов'язаної зі збільшенням продуктів деградації протеїнів з молекулярною масою 300-5000 Да (молекул середньої маси).

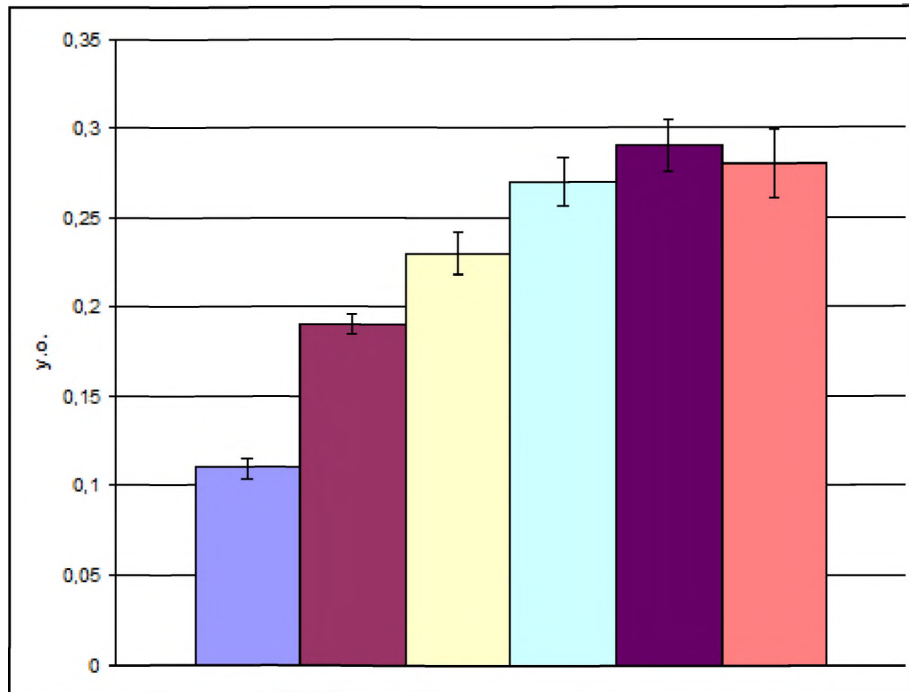


Рис. 3.4. Вміст молекул середньої маси (у.о.) в тканині нирок у контрольних тварин (1); через 1 добу (2), 7 діб (3), 14 діб (4), 21 добу (5), 28 діб (6) після відтворення експериментальної опікової хвороби.

#### 3.4. Стан ліпідного обміну в тканинах нирок щурів при опіковій хворобі

Характерна для ОХ генералізована катаболічна реакція є характерною не тільки для білків, але і для ліпідів нирок.

Виявлено, що концентрація фосфоліпідів (таблиця 3.7) у тканині нирок на 1-шу добу після відтворення експериментальної ОХ вірогідно зменшилася на 27,6% ( $p < 0,001$ ), що є наслідком гіперметаболізму, розвиток якого починається ще на стадії опікового шоку. В подальшому вміст фосфоліпідів дещо зростає, але все ще достовірно поступається

даним контрольної групи щурів. На 7-му добу експериментальної ОХ (стадія ранньої токсемії) цей показник був нижчим за контроль на 23,5%, на 14-ту добу – на 23,4%, на 21-шу добу – на 11,7%, на 28-му добу – на 6,6% ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 3.7

**Вміст ліпідів у тканинах нирок щурів за умов моделювання  
опікової хвороби ( $M \pm m$ ;  $n=42$ )**

Групи тварин	Фосфоліпіди, мкмоль/г	Триацилгліцероли, мкмоль/г
Контроль	33,95±0,15	12,59±0,06
ОХ, 1-ша доба	24,57±0,36*	6,43±0,02*
ОХ, 7-ма доба	25,97±0,38*	5,68±0,03*
ОХ, 14-та доба	25,99±0,28*	7,80±0,05*
ОХ, 21-ша доба	29,99±0,47*	8,13±0,03*
ОХ, 28-ма доба	31,71±0,32*	9,78±0,06*

Примітка: \*-  $p < 0,05$  порівняно з контролем.

Концентрація триацилгліцеролів у тканинах нирок за умов ОХ також вірогідно зменшувався: на 1-шу добу – на 48,9%, на 7-му добу на 54,9%, на 14-ту добу – на 38,0%, на 21-шу добу – на 35,4%, на 28-му добу – на 22,3% ( $p < 0,001$ ).

Проте вміст ВЖК у тканинах нирок (рис. 3.5) істотно підвищувався впродовж усього часу спостереження. На 1-шу добу після відтворення ОХ вона становила 43,66±3,04 мкмоль/г (у контролі – 19,76±1,35 мкмоль/г), тобто зросла у 2,21 раза; на 7-му добу – 47,51±2,32 мкмоль/г (збільшилася у 2,4 раза). На 14-ту добу концентрація ВЖК у гомогенаті нирок становила 38,22±2,28 мкмоль/г ( $p < 0,001$ ), тобто почала дещо зменшуватися, але все ще була вище за значення контрольної групи – на 93,4%; на 21-шу та 28-му добу – 31,59±1,68 та 28,93±2,43

мкмоль/г, тобто перевищувала контроль на 59,9 та 46,4% ( $p < 0,01$ ), відповідно.

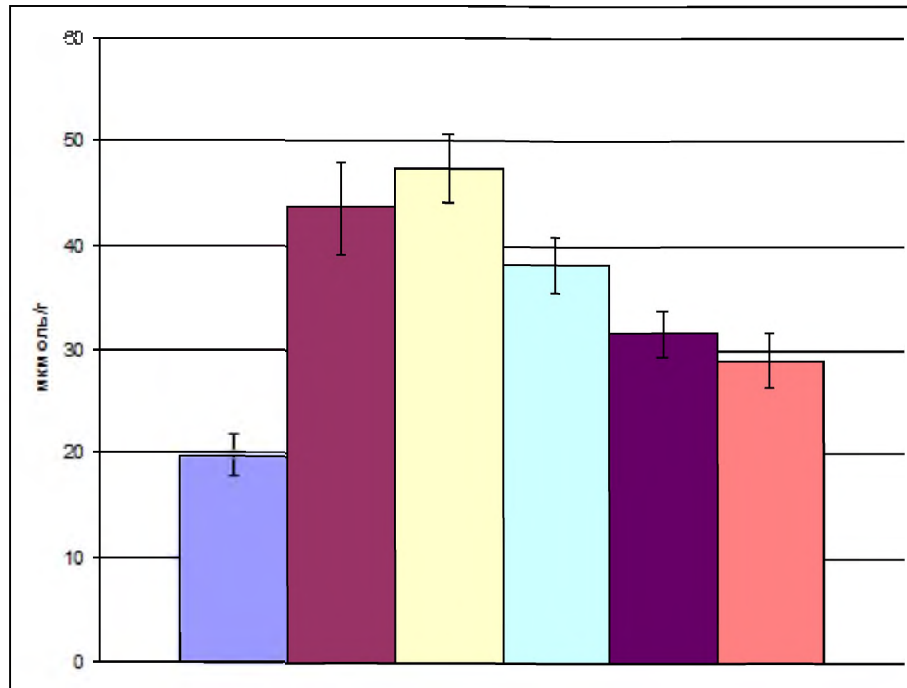


Рис. 3.5. Вміст вільних жирних кислот у тканині нирок у контрольних тварин (1); через 1 добу (2), 7 діб (3), 14 діб (4), 21 добу (5), 28 діб (6) після відтворення експериментальної опікової хвороби.

Таким чином, при відтворенні експериментальної опікової хвороби, починаючи з фази опікового шоку, у тканинах нирок значно активується ліполіз, що підтверджується змінами ліпідного складу мембран, зокрема, зменшенням вмісту загальних фосфоліпідів та триацилгліцеролів, зростанням концентрації вільних жирних кислот.

### **3.5. Активність лактатдегідрогенази в тканинах нирок щурів при опіковій хворобі**

Одним з ключових ферментів гліколізу, що має суттєвий вплив на редокс потенціал клітини, є лактатдегідрогеназа (LDH). Функція



ферменту полягає в каталізі оборотного перетворення лактату в піруват із відновленням  $\text{NAD}^+$  до  $\text{NADH}$  і навпаки [176].

LDH – це цитоплазматичний фермент, який присутній майже у всіх тканинах, але у нирках (поряд з м'язами та печінкою) він виявляється у високій концентрації. Головною ізоформою, яка міститься у нирках, є LDH-4 (має одну серцеву та три м'язові субодиниці) [206]. Проте у нирках присутніми є також інші ізоформи: LDH-1, LDH-2 (обидва у високій концентрації), LDH-3, LDH-5 [33]. При цьому розподіл ізоферментів LDH у кірковому та мозковому шарі, а також сосочках нирок вірогідно не відрізняється.

При дослідженні загальної активності LDH (рис. 3.6) звертає увагу зменшення цього показника вже через 1 добу після відтворення експериментальної ОХ до  $34,08 \pm 0,48$  мккат/г гомогенату, тобто на 27,9% ( $p < 0,001$ ) порівняно з даними контрольних тварин ( $47,28 \pm 0,24$  мккат/г).

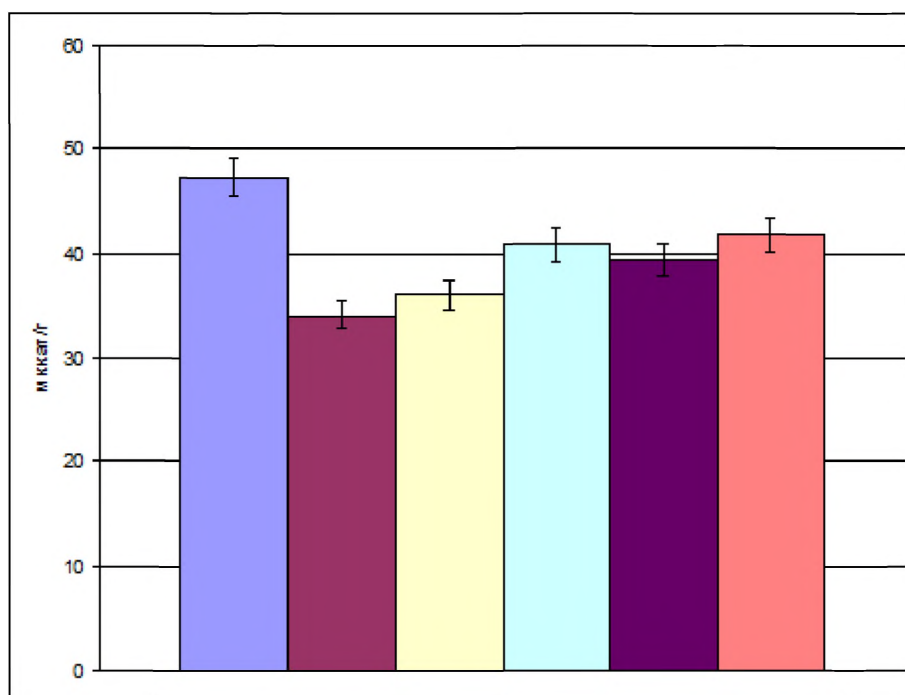


Рис. 3.6. Загальна активність лактатдегідрогенази (мккат/г гомогенату) в тканині нирок у контрольних тварин (1); через 1 добу (2), 7 діб (3), 14 діб (4), 21 добу (5), 28 діб (6) після відтворення експериментальної опікової хвороби.

Далі активність LDH становила: на 7-му добу –  $36,00 \pm 0,96$  мккат/г, на 14-ту добу –  $40,80 \pm 0,88$  мккат/г, на 21-шу та 28-му добу –  $39,36 \pm 0,50$  та  $41,76 \pm 0,44$  мккат/г, що перевищувало результат контролю на 23,9%, 13,7%, 16,8% та 11,7% (усі при значенні  $p < 0,001$ ), відповідно.

Таким чином, при відтворенні експериментальної опікової хвороби, починаючи з фази опікового шоку, у тканинах нирок пригнічується активність загальної лактатдегідрогеназа, що є прогностично несприятливим показником формування ниркової недостатності через ризик розвитку лактоацидозу.

### **3.6. Порушення екскреторної та натрійрегуляторної функцій нирок щурів при опіковій хворобі**

Екскреторну та натрійрегуляторну функції нирок вивчали за умов індукованого діурезу. Величина індукованого діурезу (рис. 3.7) у контрольних тварин становила  $3,8 \pm 0,2$  мл/2 год x 100 г.

Через 24 години після відтворення ОХ вона зменшилася до  $1,6 \pm 0,3$  мл/2 год x 100 г, тобто на 57,9% ( $p < 0,001$ ) порівняно з контролем. Ці зміни є характерними для олігоануричної стадії ГНН, розвиток якої є закономірним наслідком опікового шоку [39].

Далі в періоди токсемії та септикотоксемії виявляється зростання діурезу: на 7-му добу – до  $8,3 \pm 0,3$  мл/2 год x 100 г (збільшилася у 2,18 раза,  $p < 0,001$ ), на 14-ту добу – до  $7,8 \pm 0,2$  мл/2 год x 100 г (зростання у 2,05 раза,  $p < 0,001$ ), на 21-шу добу – до  $7,1 \pm 0,2$  мл/2 год x 100 г (підвищення у 1,87 раза,  $p < 0,001$ ), на 28-му добу – до  $5,3 \pm 0,3$  мл/2 год x 100 г (збільшення у 1,4 раза,  $p < 0,01$ ). Такі зміни відповідають стадії відновлення діурезу (поліуричної) ГНН [39].

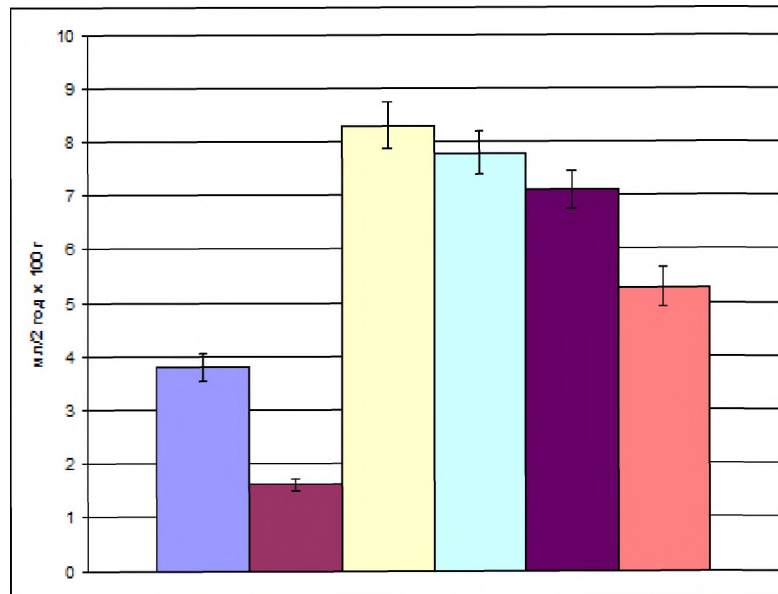


Рис. 3.7. Величина індукованого діурезу у контрольних тварин (1); через 1 добу (2), 7 діб (3), 14 діб (4), 21 добу (5), 28 діб (6) після відтворення експериментальної опікової хвороби.

Примітно, що через 24 години після відтворення ОХ значення відносної реабсорбції води (рис. 3.8) –  $93,4 \pm 1,2\%$  – не відрізнялося від результату контрольної групи –  $94,5 \pm 0,4\%$ .

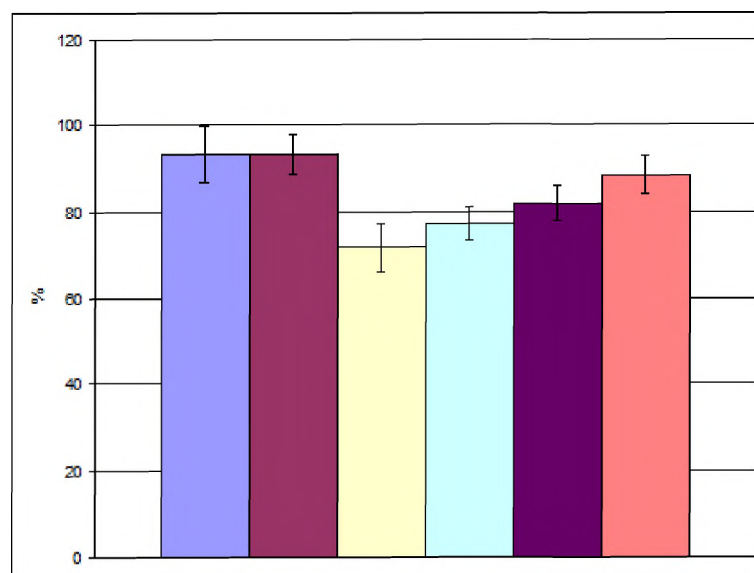


Рис. 3.8. Реабсорбція води у контрольних тварин (1); через 1 добу (2), 7 діб (3), 14 діб (4), 21 добу (5), 28 діб (6) після відтворення експериментальної опікової хвороби.

Проте в періоди токсемії та септикотоксемії вірогідно зменшувалося: на 7-му добу – до  $71,7 \pm 3,7\%$  (на  $24,1\%$ ,  $p < 0,001$ ), на 14-ту добу – до  $77,2 \pm 1,5\%$  (на  $18,3\%$ ,  $p < 0,001$ ), на 21-шу добу – до  $82,0 \pm 1,4\%$  (на  $13,2\%$ ,  $p < 0,001$ ), на 28-му добу – до  $88,4 \pm 2,0\%$  (на  $6,5\%$ ,  $p < 0,02$ ).

Для дослідження азотовидільної функції нирок вимірювали концентрацію креатиніну в сироватці крові та сечі, розраховували кліренс ендogenous креатиніну (таблиця 3.8). Через 1 добу після відтворення ОХ вміст креатиніну в сироватці крові підвищився втричі ( $p < 0,001$ ) порівняно з контролем.

Таблиця 3.8

**Показники азотовидільної функції нирок щурів за умов моделювання опікової хвороби ( $M \pm m$ ;  $n=42$ )**

Групи тварин	Концентрація креатиніну в сироватці крові, мкмоль/л	Кліренс ендogenous креатиніну, мл/хв/100 г
Контроль	$94,7 \pm 4,4$	$0,58 \pm 0,03$
ОХ, 1-ша доба	$375,8 \pm 6,5^*$	$0,20 \pm 0,02^*$
ОХ, 7-ма доба	$259,0 \pm 6,1^*$	$0,27 \pm 0,04^*$
ОХ, 14-та доба	$219,9 \pm 3,4^*$	$0,29 \pm 0,01^*$
ОХ, 21-ша доба	$196,4 \pm 4,5^*$	$0,34 \pm 0,02^*$
ОХ, 28-ма доба	$163,1 \pm 4,3^*$	$0,42 \pm 0,04^*$

Примітка: \* -  $p < 0,05$  порівняно з контролем.

У періоди токсемії та септикотоксемії концентрація креатиніну в сироватці крові також перевищувала (на рівні  $p < 0,001$ ) значення контрольної групи: на 7-му добу – в 2,73 раза, на 14-ту добу – в 2,32 раза, на 21-шу добу – в 2,07 раза, на 28-му добу – в 1,72 раза.

Розрахунок кліренсу ендogenous креатиніну, що характеризує величину гломерулярної фільтрації, виявив істотне зменшення цього

показника вже на 1-шу добу після відтворення ОХ (у стадію опікового шоку) – на 65,5% ( $p < 0,001$ ) порівняно з контролем.

У подальшому кліренс ендogenous креатиніну також поступався результату контрольної групи: на 7-му добу – на 53,4% ( $p < 0,001$ ), на 14-ту добу – вдвічі ( $p < 0,001$ ), на 21-шу добу – на 41,4% ( $p < 0,001$ ), на 28-му добу – на 27,6% ( $p < 0,01$ ).

Тобто гломерулярна фільтрація порушується з першої доби відтворення експериментальної опікової хвороби і суттєво не нормалізується у періоди токсемії та септикотоксемії, що призводить до ренальної азотемії.

При оцінці натрійрегуляторної функції нирок (таблиця 3.9) звертає увагу пригнічення процесу реабсорбції натрію – активного процесу, що вимагає достатній рівень енергозабезпечення.

Таблиця 3.9

**Показники натрійрегуляторної функції нирок щурів за умов моделювання опікової хвороби ( $M \pm m$ ;  $n=42$ )**

Групи тварин	Екскреція натрію, мкмоль/хв/100 г	Абсолютна реабсорбція натрію, мкмоль/хв/100 г
Контроль	0,82±0,07	87,1±4,6
ОХ, 1-ша доба	3,24±0,11*	34,6±3,4*
ОХ, 7-ма доба	2,82±0,12*	47,3±6,8*
ОХ, 14-та доба	2,28±0,07*	48,7±2,5*
ОХ, 21-ша доба	1,83±0,10*	56,2±4,4*
ОХ, 28-ма доба	1,15±0,11*	68,4±7,0*

Примітка: \* -  $p < 0,05$  порівняно з контролем.

Починаючи з фази опікового шоку після нанесення термічної травми вірогідно зростала порівняно з контролем екскреція натрію: через 24 години – на 24,5% ( $p < 0,001$ ), на 7-му добу – на 21,4% ( $p < 0,001$ ),

на 14-ту добу – на 15,9% ( $p < 0,001$ ), на 21-шу добу – на 12,3% ( $p < 0,001$ ), на 28-му добу – на 8,8% ( $p < 0,05$ ).

Абсолютна реабсорбція натрію у ці терміни була значно меншою порівняно з результатом контрольної групи: через 24 години – на 60,3% ( $p < 0,001$ ), на 7-му добу – на 45,7% ( $p < 0,001$ ), на 14-ту добу – на 44,1% ( $p < 0,001$ ), на 21-шу добу – на 35,5% ( $p < 0,001$ ), на 28-му добу – на 21,5% ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, при відтворенні експериментальної опікової хвороби у щурів виявляються зміни функціонального стану нирок, характерні для гострої ниркової недостатності, з ознаками олігурії (у фазу опікового шоку) та поліурії (в періоди токсемії та септикотоксемії) з істотним зменшенням гломерулярної фільтрації та порушенням азотовидільної та іонорегуляторної функцій нирок, у тому числі енергозалежних.

### **3.7. Патоморфологічні зміни в тканинах нирок щурів при опіковій хворобі**

#### *3.7.1. Структурна організація інтактних нирок білих щурів.*

Дослідження на оглядовому збільшенні тканини нирки щура контрольної груп виявляє певні відзначні особливості морфологічної будови її периферійних та центральних відділів, відомих з літератури як кіркова та мозкова речовина. Так ділянка кіркової речовини демонструє розташовані в ній ниркові тільця, представлені судинним клубочком, оточеним капсулою, щілиноподібний просвіт між останніми. До ниркових тілець щільно прилегла стінка переважно звивистої частини проксимальних та дистальних ниркових канальців. Сагітальні зрізи останніх мають вузькі просвіти, неправильної форми зовнішні контури стінки, тоді як просвіт дистальних канальців більш широкий, зовнішній

контур стінки овальної форми. Базальні мембрани стінок даних гістологічних структур нирки добре візуалізуються при забарвленні за ван-Гізон (рис. 3.9).

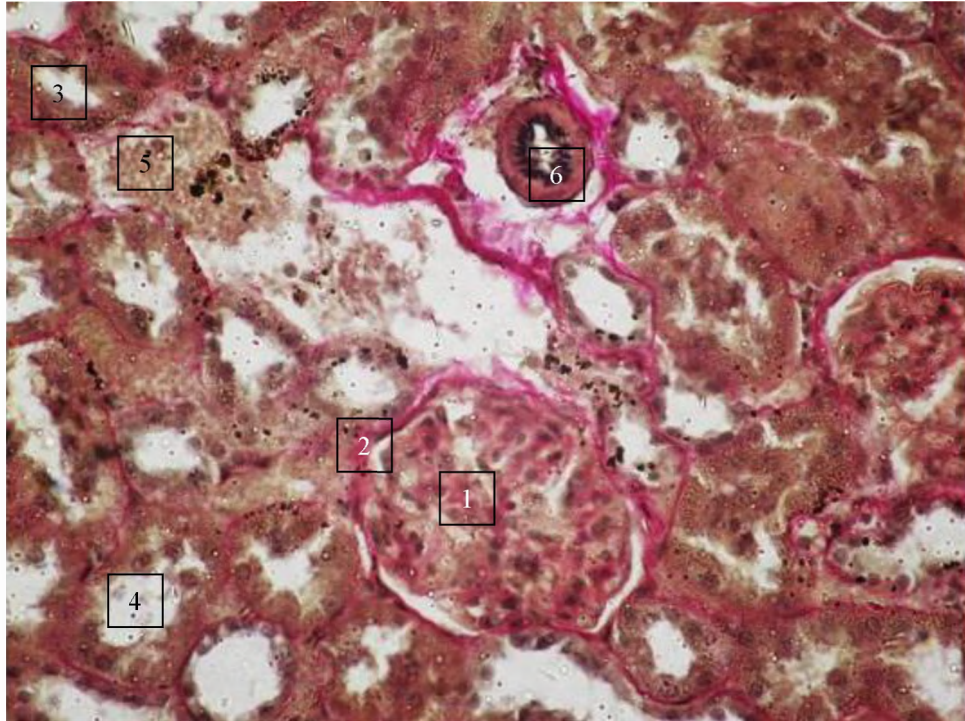


Рис. 3.9. Гістохімічні особливості будови кіркової речовини нирки щура контрольної групи. Мікропрепарат. Заб. за ван-Гізон. Зб. x400:

- 1 – базальна мембрана судинного клубочку нефрону;
- 2 – капсула клубочка;
- 3 – просвіт дистального звивистого каналця;
- 4 – просвіт проксимального звивистого каналця;
- 5 – збірна протока;
- 6 – артерія дрібного калібру.

Мозкова речовина нирки щура містить різні відділи прямих ниркових каналців, що проявляється утворенням округлих просвітів різного діаметру на їх сагітальних зрізах. Останнє обумовлено присутністю прямих проксимальних та дистальних ниркових каналців з більшим діаметром просвіту та тонких сегментів низхідних і висхідних

канальців, що мають меншій діаметр просвіту. Як в кірковій, так і мозковій речовині розташовані кровоносні та лімфатичні судини, вузькі прошарки сполучної тканини. Широкі сегменти збиральних трубочок мають неправильної форми просвіти, і за величиною діаметра переважають над нирковими канальцями (рис. 3.10).

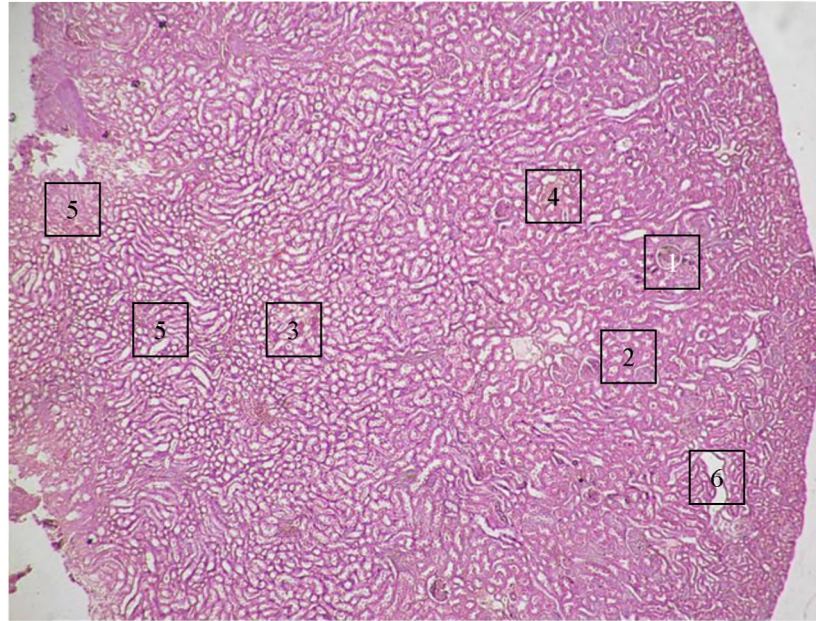


Рис. 3.10. Морфологічна будова нирки щура контрольної групи. Мікропрепарат. Заб. гематоксиліном та еозином. Зб. x40:

- 1 – ниркове тільце;
- 2 – просвіт проксимального відділу ниркового канальця;
- 3 – просвіт дистального відділу ниркового канальця;
- 4 – кровоносна судина;
- 5 – сполучна тканина сосочку нирки;
- 6 – просвіт збиральної трубочки.

Світлооптичне дослідження на великому збільшенні тканини нирки щурів інтактної групи дозволило деталізувати особливості гістологічної будови паренхіматозного і стромального компоненту даного органу. Так, ниркові тільця кіркової речовини мають капілярну будову, що складається з приносної та виносної артеріол. Гемокапіляри



займають майже весь просвіт капсули клубочки, що утворена сполучною тканиною і вистелена сплосченим епітелієм. Забарвлені гематоксиліном та еозином кровоносні судини мають рожевого кольору стінку, базофільні ядра ендотеліальних клітин чітко контуровані. Щілеподібний просвіт ниркового тільця не містить включень, прозорий. До основи ниркового тільця прилеглий каналець з добре контурованим просвітом, його стінка вкрита видовженим епітелієм що містить еозинофільну цитоплазму та апікально розташоване темно-базофільне ядро. За даними наукової літератури ця структура відповідає щільній плямі (*macula dense*) юктагломерулярного апарату нирки.

Канальці, що відходять від ниркового тільця мають неправильну форму просвіту, тому називають проксимальними звивистими. Епітеліальні клітини, що вистеляють їх стінку мають кубічну або видовжену форму, цитоплазма має насичене еозинофільне забарвлення. Ядра клітин розташовані переважно в центральній зоні цитоплазми клітин, мають світлобазофільне забарвлення за рахунок переважання еухроматину. Апікальна поверхня клітин, що спрямована до просвіту ниркового каналця вкрита еозинофільною речовиною.

Ниркові каналці меншого діаметру аніж проксимальні звивисті мають округлої форми просвіт, епітеліальну вистілку сплющеної форми, інколи кубічної. Цитоплазма даних клітин світло-еозинофільного кольору, ядра темно-базофільні, округлої форми, оточені вузьким обідком цитоплазми.

Серед проксимальних звивистих каналців у кірковій речовині нирки щура добре візуалізуються каналці меншого діаметру, стінка котрих вкрита клітинами переважно кубовидної форми, центрально розташованим ядром. На відміну від епітелію проксимальних ниркових каналців, апікальна частина даних клітин не вкрита еозинофільною

речовиною. Просвіт каналців широкий (рис. 3.11). Ці каналці відповідають дистальним за даними літератури.

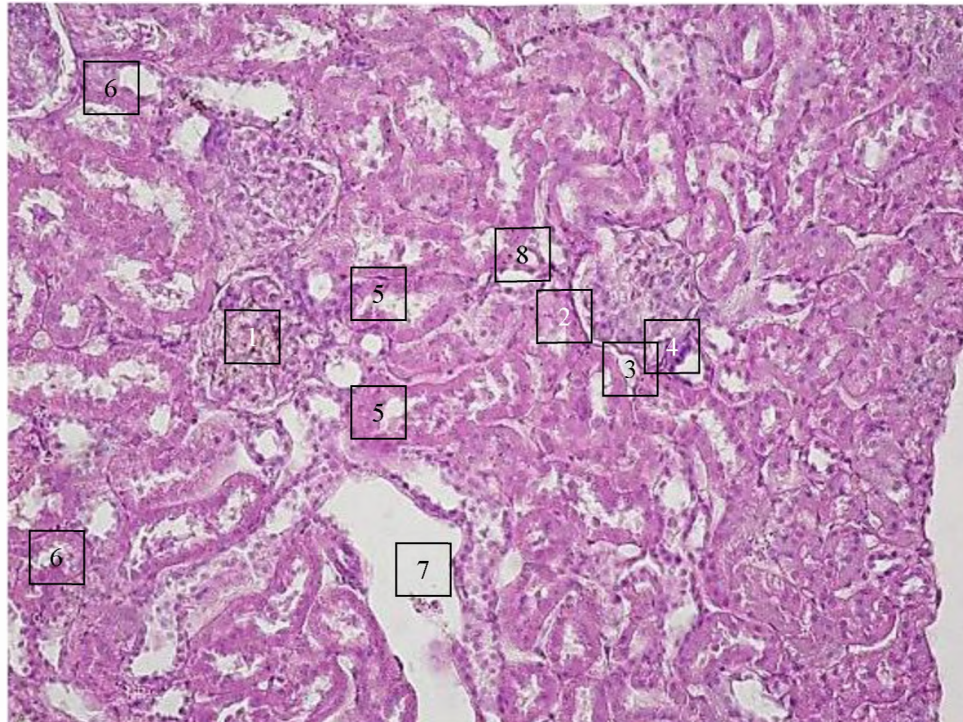


Рис. 3.11. Морфологічна структура кіркової речовини нирки щура контрольної групи. Мікропрепарат. Заб. гематоксиліном та еозином. 36.x200:

- 1 – судинний клубочок ниркового тільця;
- 2 – капсула клубочка;
- 3 – просвіт ниркового тільця;
- 4 – щільна пляма;
- 5 – проксимальний нирковий каналець;
- 6 – дистальний нирковий каналець;
- 7 – збиральна трубочка;
- 8 – кровоносна судина

Ниркові каналці меншого діаметру, ніж проксимальні звивисті, мають округлої форми просвіт, епітеліальну вистілку сплющеної форми, інколи кубічної. Цитоплазма даних клітин світло-еозинофільного

кольору, ядра темно-базофільні, округлої форми, оточені вузьким обідком цитоплазми. Дані структури спостерігаються в мозковій речовині.

Як в кірковій, так і мозковій речовині розрізняються каналця чисельно менші за проксимальні та дистальні звивисті, вистелені епітелієм різної форми – від кубічної до призматичної, що містить світло-рожеву цитоплазму, здебільш гомогенну. На поперечних зрізах мають здебільш правильну овальну форму на відміну на неправильну форму вищезазначених каналців (рис. 3.12).

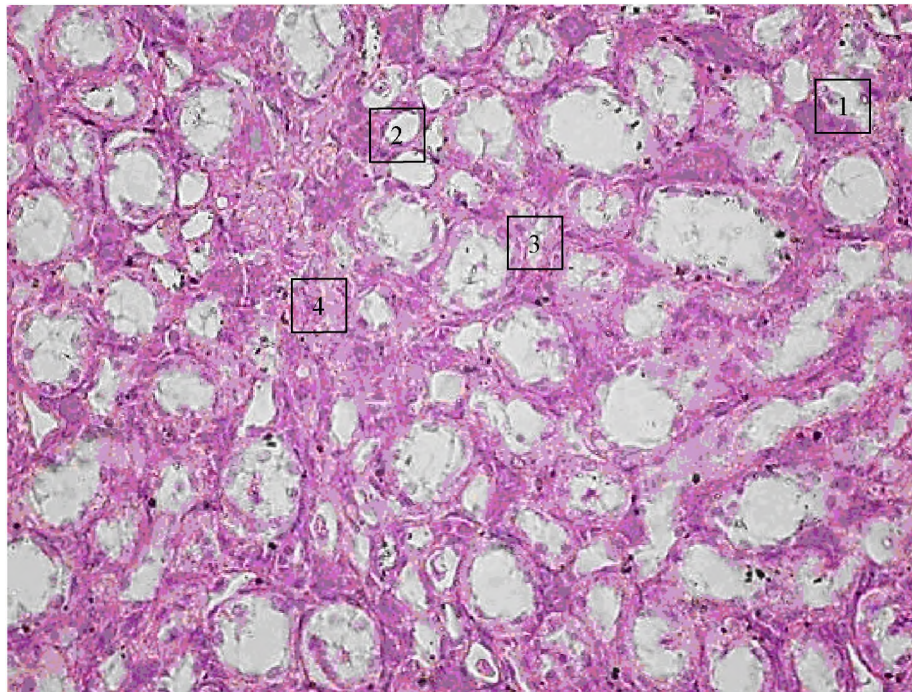


Рис. 3.12. Морфологічна структура мозкової речовини нирки щура контрольної групи. Мікропрепарат. Заб. гематоксиліном та еозином. Зб. x400:

- 1 – просвіт дистального ниркового каналця;
- 2 – тонкий каналець;
- 3 – перитубулярна кровоносна судина;
- 4 – інтерстицій;

3.7.2. *Морфологічні зміни в нирках у динаміці експериментальної опікової хвороби.* Світлооптичне дослідження гістологічних препаратів тканини нирки щурів, виготовлених через 24 години після відтворення опікової травми, виявило значні порушення гемодинаміки як в кірковій, так і мозковій речовині цього органу. Так при оглядовому дослідженні спостерігаються переважно ішемічні зміни кіркової речовини, тоді як мозкова демонструє ознаки вираженого повнокров'я навіть з деструктивними явищами що супроводжуються діapedезом еритроцитів, крововиливами (рис. 3.13).

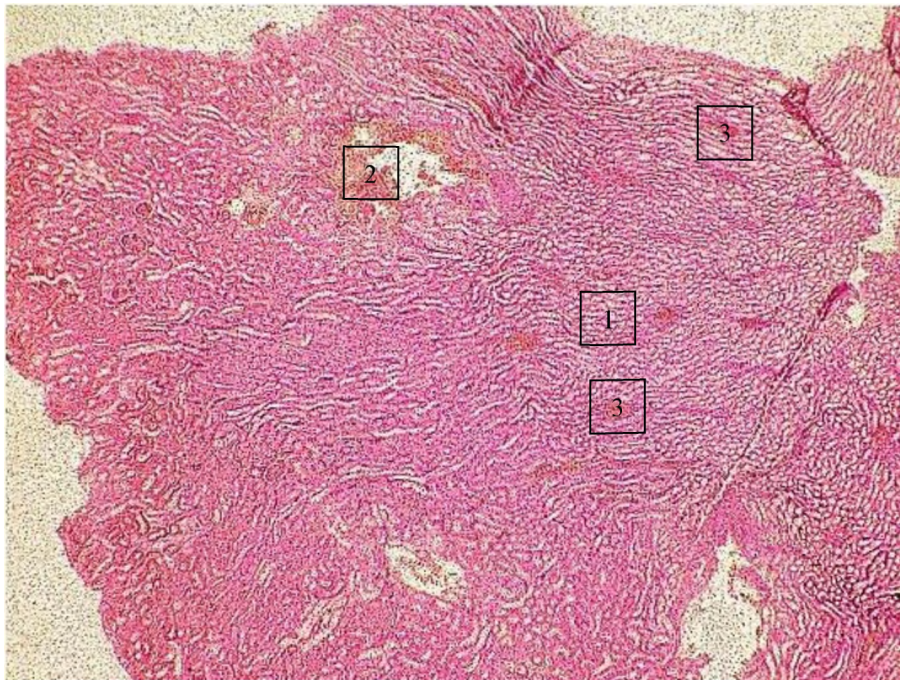


Рис. 3.13. Морфологічна особливість кіркової і мозкової речовини нирки щура через 24 години після відтворення опікової травми. Мікропрепарат. Заб. гематоксиліном та еозином. 3б.х40:

- 1 – малокровна мозкова речовина;
- 2 – тубулорексис з крововиливами;
- 3 – венозне повнокров'я пірамід.

Велике світлооптичне збільшення гістологічних препаратів тканини кіркової речовини нирки щурів даної дослідної групи дозволило деталізувати особливості вищевказаних змін. Так спостерігається виражене малокрів'я капілярів ниркового тільця. Гемокапіляри останнього знаходяться в спалому стані, що приводить до вираженого зменшення їх об'єму. При цьому просвіт в нирковому тільці збільшений, містить клочкуватого вигляду еозинофільну речовину, окремі клітинні елементи пошкодженого судинного клубочку. Дані зміни в нирковому тільці, на нашу думку пов'язані з ішемічним пошкодженням структурних елементів ниркових тілець кортикальної зони нирки внаслідок розвитку шокового стану у щурів даної контрольної групи. Поява протейіноподібної речовини в просвіті даних тілець демонструє наслідки пошкодження ниркового фільтру – вихід білків плазми крові з кровоносного русла.

Разом з вищеописаними змінами в нирковому тільці нирки виявлені морфологічні зміни і в її канальцевому апараті. Так просвіти останніх значно розширені, непостійної форми, містять темно-рожевого кольору включення плазмових протейнів. Спостерігається часткова втрата еозинофільної речовини на апікальній поверхні епітелію проксимальних ниркових канальців. Цитоплазма епітелію канальців містить дрібні гранули темно-рожевого кольору, розташовані по всій цитоплазмі, подекуди гіаліноподібні краплі. Отже геодинамічні порушення з підвищенням просякання ниркового фільтру клубочків привели до розвитку пошкодження ультраструктур цитоплазми епітелію канальцевого апарату даного органу, порушенню функції клубочків та канальців (рис. 3.14).

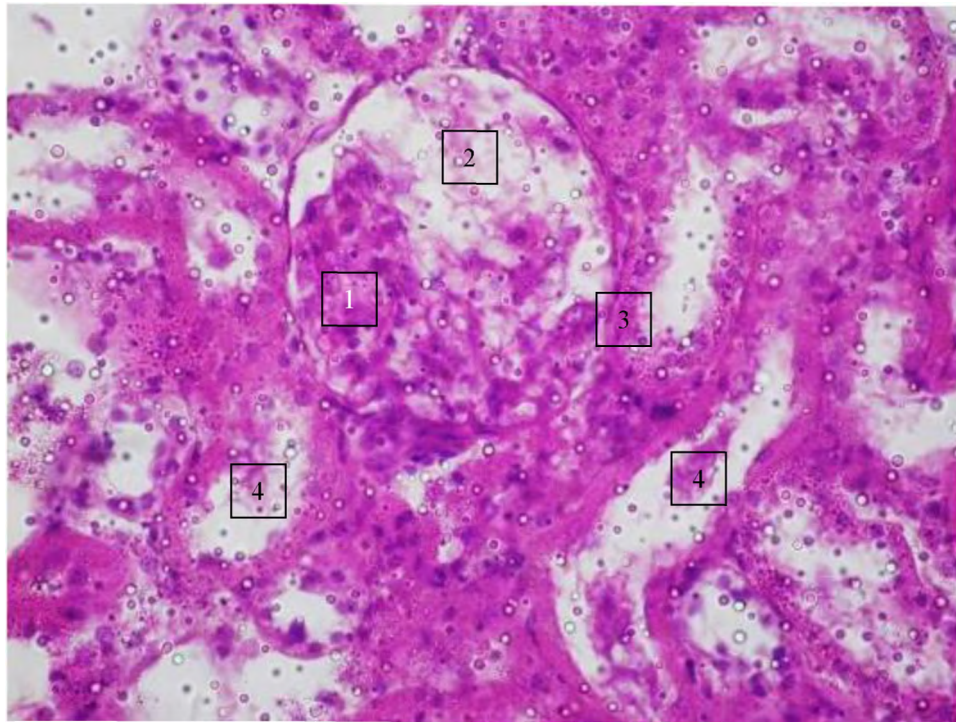


Рис. 3.14. Патоморфологічні зміни в кірковій речовині нирки щура через 24 години після відтворення опікової травми. Мікропрепарат. Заб. гематоксиліном та еозином. Зб.х400:

- 1 – ішемізований судинний клубочок ниркового тільця;
- 2 – протеїни в просвіті капсули клубочка ;
- 3 – зернисті включення в епітелії проксимальних ниркових каналців;
- 4 – білок в просвіті каналця.

В мозковій речовині нирки спостерігається деструкція каналців надмірно розтягнутих фільтратом плазми крові, значний набряк і деструкція інтерстиційної речовини (рис. 3.15). Епітелій каналців містить еозинофільні гранули в цитоплазмі. Також спостерігається втрата насичено-еозинофільного забарвлення епітелію деяких сегментів ниркових каналців, при цьому їх цитоплазма має майже прозорий вигляд, клітини перерозтягнуті цитоплазматичною рідиною і нагадують балони з плаваючим всередині ядром.

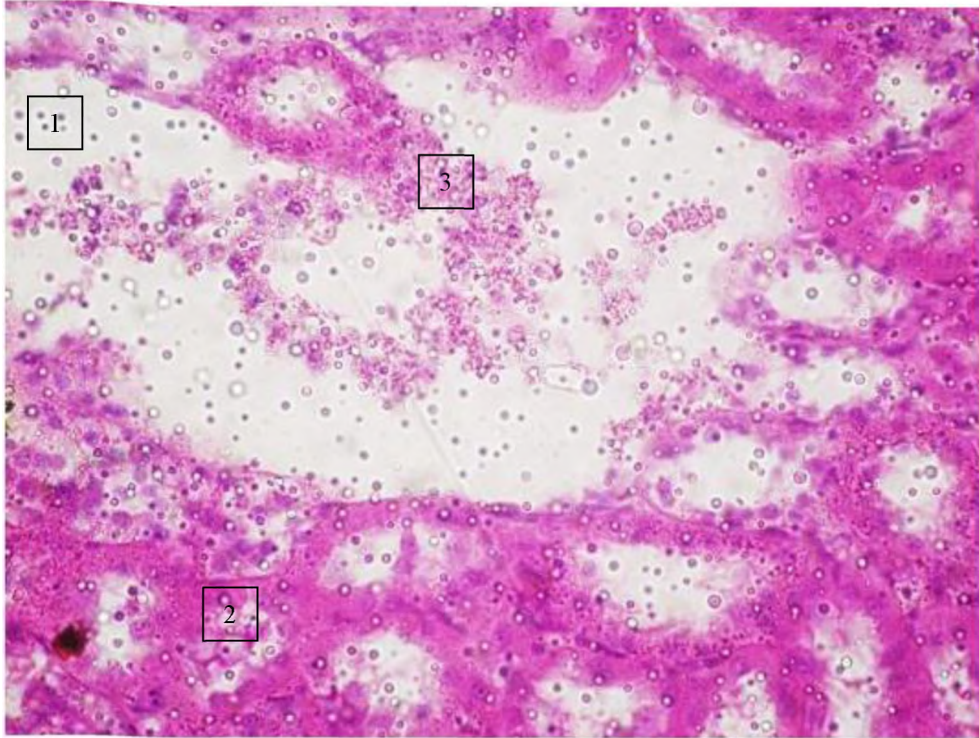


Рис. 3.15. Патоморфологічні зміни в мозковій речовині нирки щура через 24 години після відтворення опікової травми. Мікропрепарат. Заб. гематоксиліном та еозином. Зб. x400:

- 1 – деструкція дистальних канальців;
- 2 – гідропічна дистрофія епітелію канальця;
- 3 – крововиливи.

При гістохімічному забарвленні за ван-Гізон тканини нирки в цих ділянках виявляються фрагментовані колагенові волокна пошкодженої базальної мембрани забарвлені в червоний колір (рис. 3.16).

Так, в нирковому тільці, стінка гемокапілярів має місцями переривисте контурування, при цьому сполучна тканина капсули клубочку не проявляє деструктивних змін. Серед збережених ниркових канальців виявляються ті що зберігають цілісність базальної мембрани і маже непошкоджену епітеліальну вистілку.

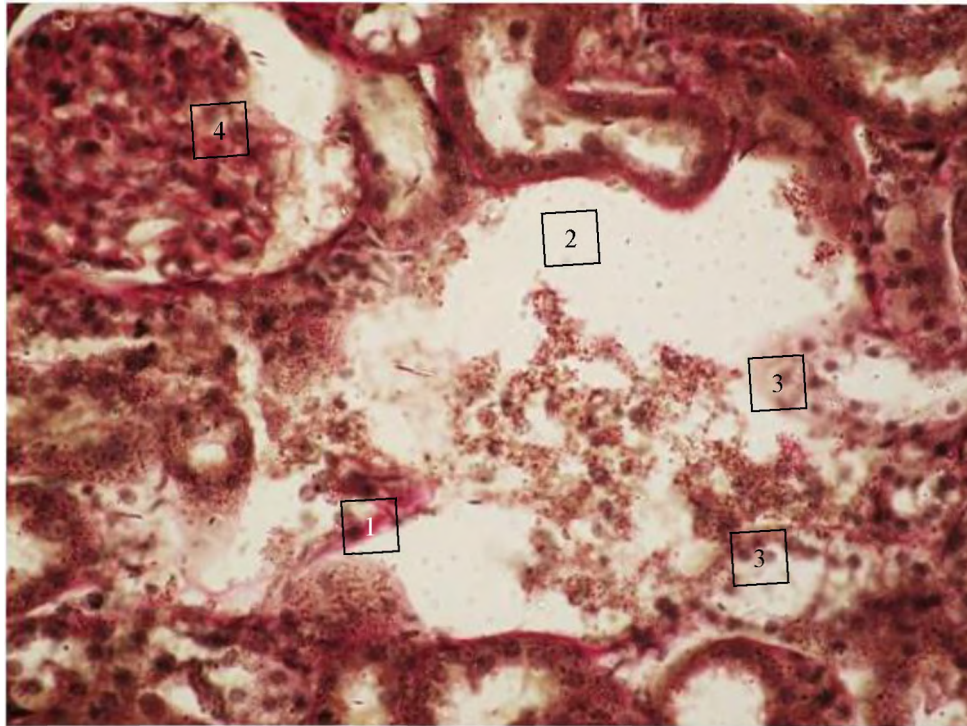


Рис. 3.16. Патоморфологічні зміни в мозковій речовині нирки щура через 24 години після відтворення опікової травми. Мікропрепарат. Заб. за ван-Гізон. Зб.х400:

- 1 – фрагментована базальна мембрана проксимальних канальців;
- 2 – набряк інтерстицію нирки;
- 3 – епітелій в стані вакуольної дистрофії;
- 4 – пошкодження базальної мембрани судинного клубочка ниркового тільця

Присутні клітини з вираженими внутрішньо-цитоплазматичними включеннями зернистих гранул, або розширені подібно до вакуолей. Останні канальці мають ознаки порушення структури колагенових волокон, які в зруйнованих канальцях повністю зруйновані. Наведені деструктивні зміни в канальцевому і клубочковому апараті нирки щурів цієї групи супроводжуються появою ексудату в міжканальцевій сполучній тканині з деструкцією останньої.



При оглядовому дослідженні гістологічних препаратів тканини нирки щурів, виготовлених на 7-му добу після відтворення ОХ, виявлено початок оборотних змін як в кірковій, так і мозковій речовині даного органу. Спостерігається відновлення кровопостачання кіркової і мозкової речовини нирки щура, регенераційні зміни клубочкового, каналцевого апарату та інтерстицію (рис. 3.17).

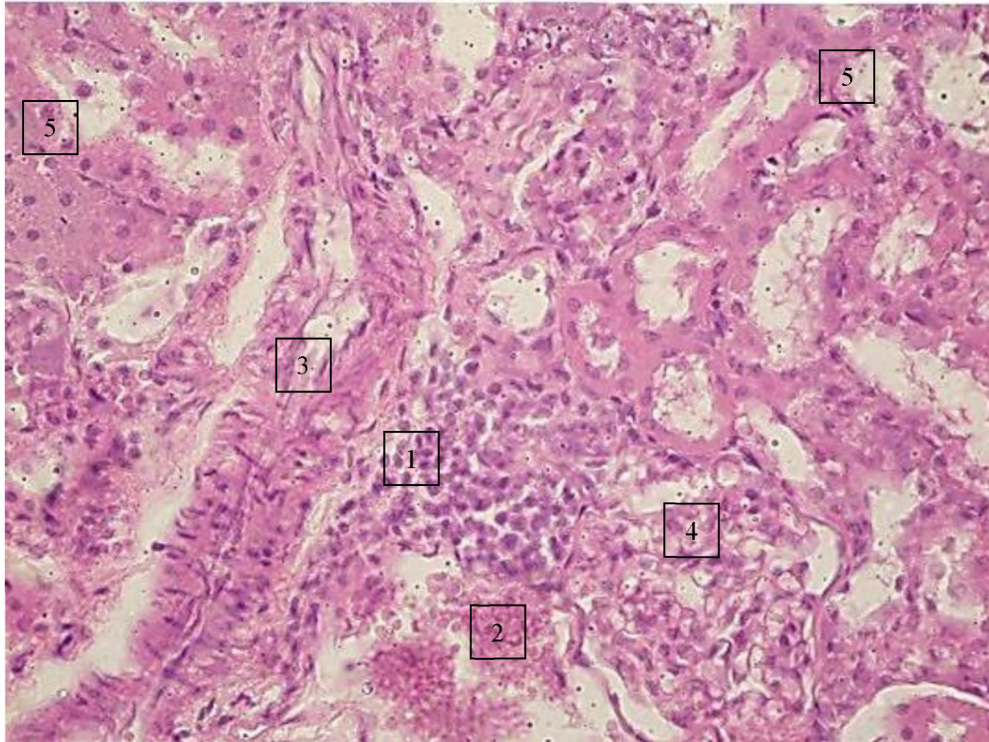


Рис. 3.17. Патоморфологічні зміни в кірковій речовині нирки щура на 7-му добу після відтворення опікової травми. Мікропрепарат. Заб. гематоксиліном та еозином. Зб.х400:

- 1 – запальний інфільтрат;
- 2 – венозне повнокров'я;
- 3 – артерія;
- 4 – ниркове тільце;
- 5 – дистальні ниркові каналця

Спостерігається покращення гемодинаміки капілярів ниркового тільця, що супроводжується збільшенням об'єму гемокапілярів у

останньому, підвищенням кількості клітинних елементів в них. Просвіт в нирковому тільці вузький, прозорий, в окремих містах злуки між гемокапілярами і тканиною капсули клубочка. Перелічені зміни в нирковому тільці, на нашу думку, пов'язані з активацією регенераційного процесу після ішемічної деструкції морфологічних елементів ниркових тілець кортикальної зони нирки щурів даної контрольної групи. Майже повне зникнення білкової речовини в просвіті ниркових тілець підтверджує фізіологічну якість даного регенераційного процесу.

Канальцевий апарат нирки також виявив низку змін як в проксимальному так і дистальних відділах. Просвіти проксимальних каналців з звивистим контуром, подекуди містять свіло-рожевого кольору пластівчасті включення. На апікальній поверхні епітелію проксимальних ниркових каналців визначається еозинофільна речовина. Цитоплазма епітелію каналців гомогенна еозинофільна, містить поодинокі дрібні гранули, ядро клітин знаходиться в апікальних відділах. Також виявляються ділянки каналців, вкритих епітелієм з гіперхромними базофільними ядрами, що створює уяви багаторядності останнього. Ядра цього епітелію оточені вузьким обідком еозинофільної цитоплазми (рис. 3.18). На нашу думку, поява даних морфологічних особливостей в каналцевому апараті нирки свідчить о регенераційних процесах в останніх у вигляді збільшення проліферативної активності клітин. Таким чином, на 7-му добу після дії термічного чинника спостерігається відновлення структури і функції епітелію каналцевого апарату нирки щура.

В сполучній тканини, що розміщена навколо каналців та судин нирки тварини спостерігається утворення вогнищ різної площини запальної клітинної інфільтрації. Серед клітин інфільтратів виявляються останні переважно лімфоцитарного і макрофагального ряду.

Фібробласти навколо даних вогнищ мають збільшені ядра, що демонструє активацію їх колаген утворюючої функції. Венозні судини навколо вогнищ запалення повнокровні, відмічається складжування еритроцитів.

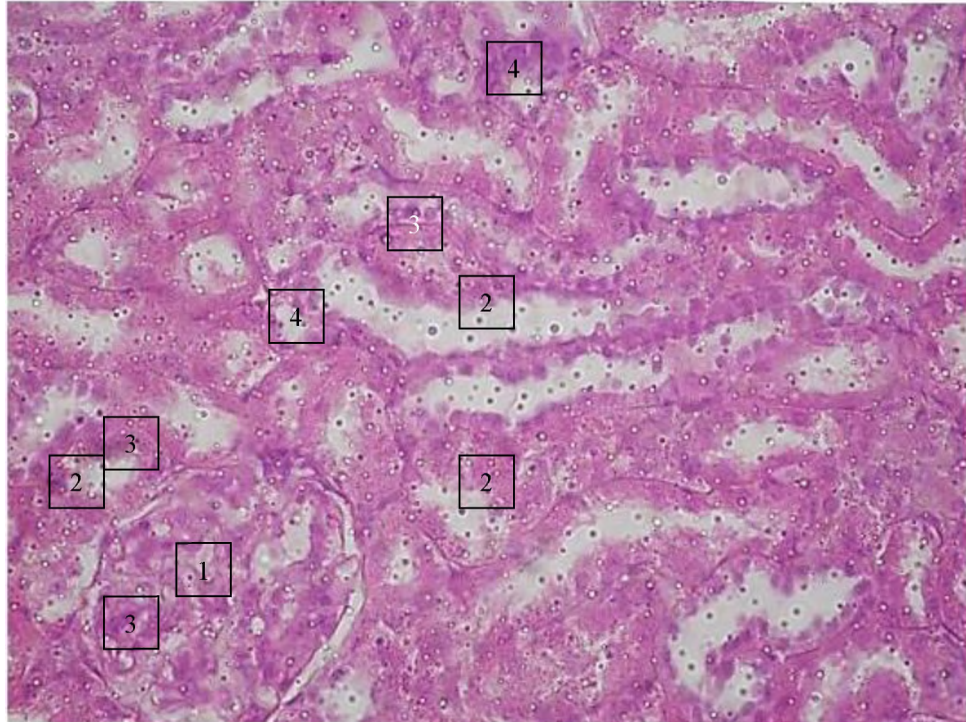


Рис. 3.18. Патоморфологічні зміни в кірковій речовині нирки щура на 7-му добу після відтворення опікової травми. Мікропрепарат. Заб. гематоксиліном та еозином. Зб.х400:

- 1- ниркове тільце;
- 2- проксимальні ниркові каналця;
- 3- проліферуючий епітелій;
- 4- дистальні ниркові каналці.

В мозковій речовині нирки спостерігається аналогічні зміни як і в кірковій речовині – відновлення епітелію дистальних каналців, зникнення набряку і деструкції інтерстицію. Епітелій каналців еозинофільний, майже не містить включень в цитоплазмі, що

виявляються на світло-оптичному рівні. Мають місце дрібні запальні інфільтрати, підвищення проліферативної активності епітелію каналців.

При гістохімічному забарвленні за ван-Гізона гістологічних препаратів тканини нирки щура цієї групи в клубочковому апараті спостерігається відновлення структури колагенових волокон. Базальна мембрана гемокапілярів ниркового тільця має червоне забарвлення, безперервність розташування. Ниркові каналця демонструють цілісність базальної мембрани, забарвленої в червоний колір, епітеліальна вистілка світло-коричневого кольору. На місці пошкоджених ниркових каналців виявляються скупчення клітинних елементів імунного ряду, острівці утворення рихлої сполучної тканини світло-червоного кольору при даному методі забарвлення.

Таким чином, експериментальна опікова хвороба викликає суттєві патоморфологічні зміни як у кірковій, так і в мозковій речовинах нирок щурів, починаючи зі стадії опікового шоку, що виявляється через добу у вигляді ішемії коркової речовини нирок тварин із значним венозним повнокрів'ям та крововиливами в мозковій речовині, пошкодження стінок ниркових каналців та структури ниркових тілець, фрагментацією колагенових волокон базальних мембран гломерул та ниркових каналців. Тоді як для 7-мої доби після опікової травми притаманне відновлення гемодинаміки в кірковій та мозковій речовинах нирок щурів на фоні регенерації базальної мембрани капілярів клубочкового апарату, каналців та інтерстицію нирок тварин. Виявляється збільшення загального розміру гемокапілярів ниркових тілець, підвищення проліферативної активності епітелію каналців з відновленням його структури і функції, а також відновлення будови колагену. Регенерація сполучної тканини відбувається на фоні осередкованого запального процесу в інтерстиції нирок.

Основні наукові результати розділу висвітлені в статтях [7, 9, 88, 96, 148], тезах [6, 8, 45, 76, 81, 82, 83, 91, 95, 117] та інших публікаціях [78, 84, 86, 87].

## РОЗДІЛ 4

### ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА КОРЕКЦІЯ МЕТАБОЛІЧНИХ, ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ТА СТРУКТУРНИХ ПОРУШЕНЬ В НИРКАХ ЩУРІВ ЗА УМОВ ОПІКОВОЇ ХВОРОБИ ЛПОСОМАЛЬНОЮ ФОРМОЮ ФОСФАТИДИЛХОЛІНУ

#### 4.1. Показники вільнорадикальних процесів та антиоксидантної системи в тканинах нирок щурів при експериментальній опіковій хворобі за умов корекції ліпіном

За умов застосування ліпіну після відтворення експериментальної ОХ швидкість вироблення супероксиданіонрадикала NADPH-залежними ЕТЛ (мікросомами та NOS) протягом 3-х тижнів все ж таки залишалася на підвищеному рівні (рис. 4.1).

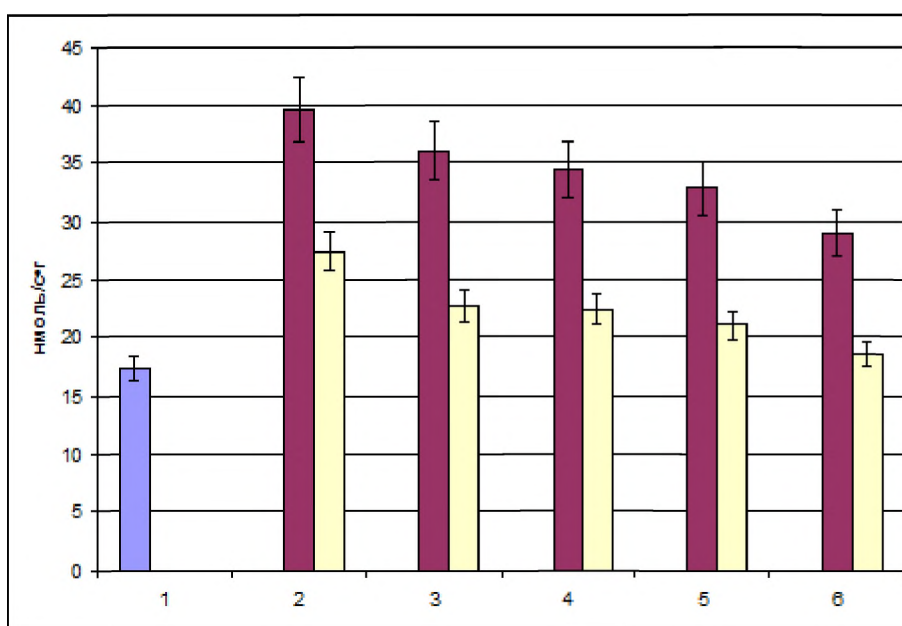


Рис. 4.1. Вироблення супероксиданіонрадикала мікросомами (при додаванні NADPH) в тканинах нирок контрольних тварин (1); через 1 добу (2), 7 діб (3), 14 діб (4), 21 добу (5), 28 діб (6) після відтворення експериментальної опікової хвороби (перший стовпчик) та та при введенні на її тлі ліпіну (другий стовпчик).

Проте значення цього показника вірогідно поступалося результатам відповідних груп без корекції ОХ: через 1 добу після моделювання ОХ – на 30,6% ( $p < 0,001$ ) при значенні  $27,47 \pm 1,54$  нмоль/с·г; на 7-му добу – на 37,0% ( $p < 0,001$ ;  $22,7 \pm 1,42$  нмоль/с·г); на 14-ту добу – на 35,0% ( $p < 0,001$ ;  $22,38 \pm 1,18$  нмоль/с·г); на 21-шу добу – на 35,8% ( $p < 0,001$ ;  $21,04 \pm 1,31$  нмоль/с·г); на 28-му добу – на 36,1% ( $p < 0,01$ ;  $18,55 \pm 1,68$  нмоль/с·г). Це вказує на здатність ліпіну коригувати за умов ОХ функціонування NADPH-залежних ЕТЛ (ендоплазматичного ретикулула та NO-синтази), обмежувати продукування супероксиду, нормалізуючи його до 28-мої доби експерименту.

При застосуванні ліпіну після відтворення експериментальної ОХ швидкість генерування супероксиданіонрадикала NADH-залежним ЕТЛ (мітохондріями) залишалася на підвищеному рівні впродовж 2-х тижнів (рис. 4.2).

При цьому величина цього показника достовірно поступалося результатам відповідних груп без корекції ОХ: через 1 добу після моделювання ОХ – на 28,8% ( $p < 0,001$ ) при значенні  $30,43 \pm 2,15$  нмоль/с·г; на 7-му добу – на 37,1% ( $p < 0,001$ ;  $25,49 \pm 1,73$  нмоль/с·г); на 14-ту добу – на 31,7% ( $p < 0,001$ ;  $25,48 \pm 1,64$  нмоль/с·г); на 21-шу добу – на 35,3% ( $p < 0,001$ ;  $23,64 \pm 1,93$  нмоль/с·г); на 28-му добу – на 33,6% ( $p < 0,05$ ;  $20,98 \pm 2,69$  нмоль/с·г).

Тобто ліпін виявляє здатність позитивно впливати за умов ОХ на роботу дихального ланцюга мітохондрій, обмежуючи можливість 1-електронного відновлення молекулярного кисню з утворенням супероксиданіонрадикала, нормалізуючи його вироблення до 21-шої доби експерименту.

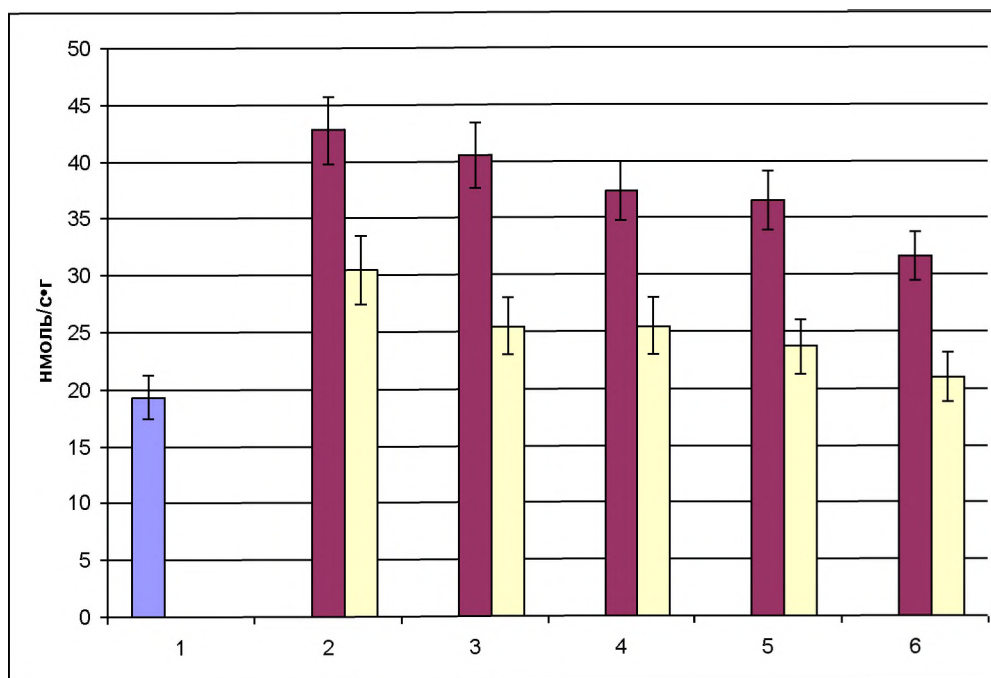


Рис. 4.2. Генерування супероксиданіонрадикала мітохондріями (при додаванні NADH) в тканинах нирок контрольних тварин (1); через 1 добу (2), 7 діб (3), 14 діб (4), 21 добу (5), 28 діб (6) після відтворення експериментальної опікової хвороби (перший стовпчик) та та при введенні на її тлі ліпіну (другий стовпчик).

За умов застосування ліпіну після відтворення експериментальної ОХ швидкість вироблення супероксиданіонрадикала NADPH-оксидазою лейкоцитів залишалася на підвищеному рівні впродовж 2-х тижнів (рис. 4.3).

При цьому величина цього показника достовірно поступалося результатам відповідних груп без корекції ОХ: через 1 добу після моделювання ОХ – на 33,5% ( $p < 0,01$ ) при значенні  $1,29 \pm 0,19$  нмоль/с·г; на 7-му добу – на 33,3% ( $p < 0,01$ ;  $1,10 \pm 0,10$  нмоль/с·г); на 14-ту добу – на 33,7% ( $p < 0,01$ ;  $1,08 \pm 0,10$  нмоль/с·г); на 21-шу добу – на 32,9% ( $p < 0,01$ ;  $1,04 \pm 0,12$  нмоль/с·г). На 28-му добу швидкість продукування супероксиданіонрадикала NADPH-оксидазою фагоцитів становила



$0,91 \pm 0,14$  нмоль/с·г, що вірогідно не відрізнялося від даних тварин, яким після відтворення ОХ ліпін не вводили.

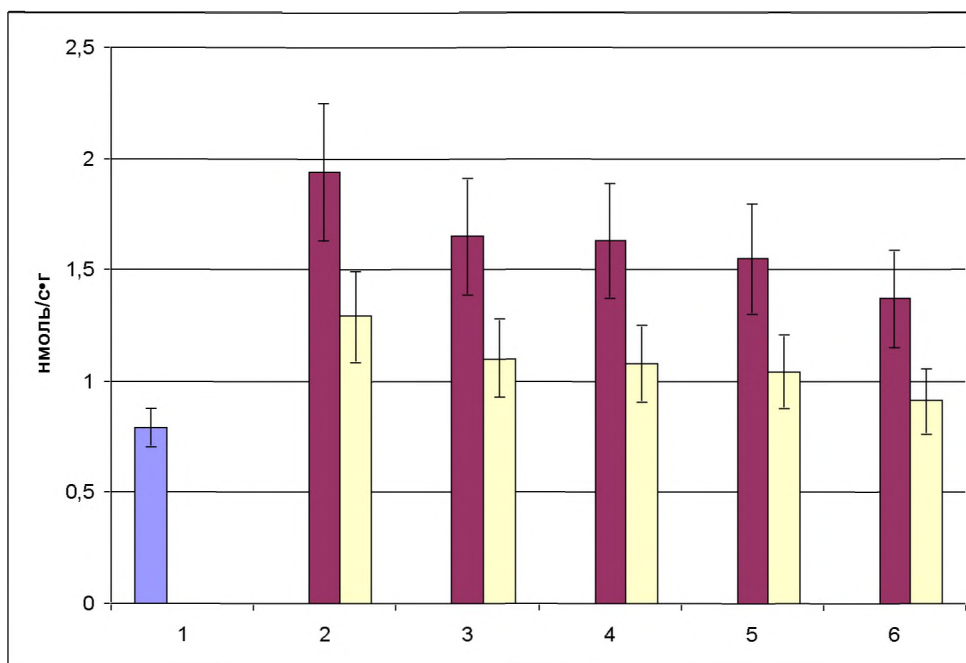


Рис. 4.3. Вироблення супероксиданіонрадикала фагоцитами (при додаванні LPS) в тканинах нирок контрольних тварин (1); через 1 добу (2), 7 діб (3), 14 діб (4), 21 добу (5), 28 діб (6) після відтворення експериментальної опікової хвороби (перший стовпчик) та та при введенні на її тлі ліпіну (другий стовпчик).

Тобто ліпін виявляє здатність обмежувати генерування супероксиду не тільки внутрішньоклітинними ЕТЛ, але і NADPH-оксидази лейкоцитів, яка міститься на плазматичній мембрані лейкоцитів, нормалізуючи цей процес до 21-шої доби експерименту.

За умов застосування ліпіну після відтворення експериментальної ОХ концентрація вторинних продуктів ПОЛ (ТБК-реактивів) у гомогенні нирок протягом усього часу дослідження все ж таки залишалася на підвищеному рівні (рис. 4.4).

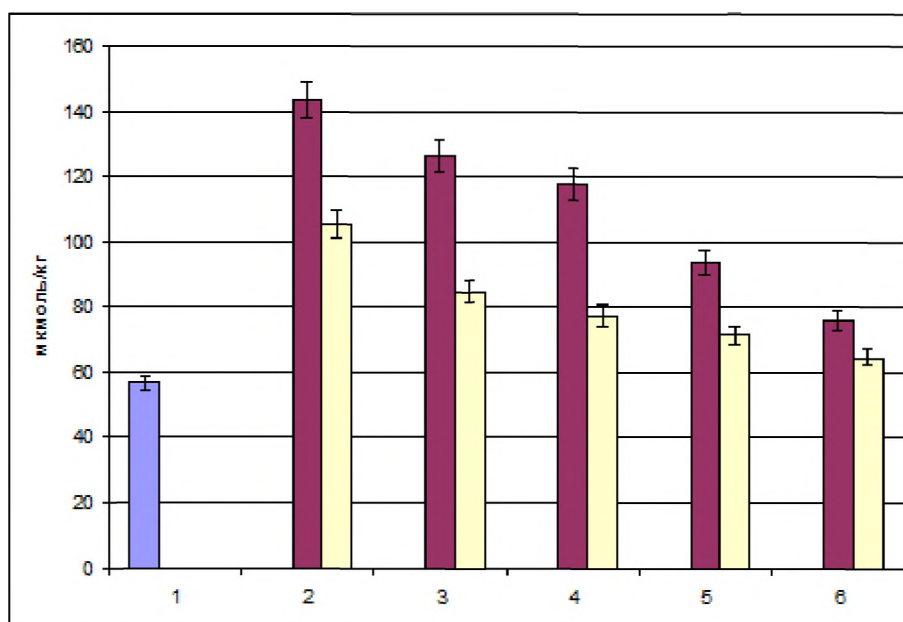


Рис. 4.4. Концентрація ТБК-активних сполук (до інкубації) в контрольних тварин (1); через 1 добу (2), 7 діб (3), 14 діб (4), 21 добу (5), 28 діб (6) після відтворення експериментальної опікової хвороби (перший стовпчик) та при введенні на її тлі ліпіну (другий стовпчик).

Проте значення цього показника вірогідно (на рівні  $p < 0,001$ ) поступалося результатам відповідних груп без корекції ОХ: через 1 добу після моделювання ОХ – на 26,5% при значенні  $105,33 \pm 1,81$  мкмоль/кг; на 7-му добу – на 32,9% ( $84,54 \pm 1,36$  мкмоль/кг); на 14-ту добу – на 34,3% ( $77,21 \pm 1,56$  мкмоль/кг); на 21-шу добу – на 23,9% ( $71,38 \pm 1,89$  мкмоль/кг); на 28-му добу – на 15,0% ( $64,54 \pm 1,18$  мкмоль/кг).

Звертає на себе увагу, що при введенні ліпіну після моделювання ОХ декомпенсований характер ПОЛ у тканинах нирок тримається тільки впродовж 2 тижнів (рис. 4.5), оскільки саме в цей час виявляється вірогідне збільшення приросту концентрації ТБК-активних сполук за час інкубації гомогенату нирок в прооксидантному залізо-аскорбатному буферному розчині.

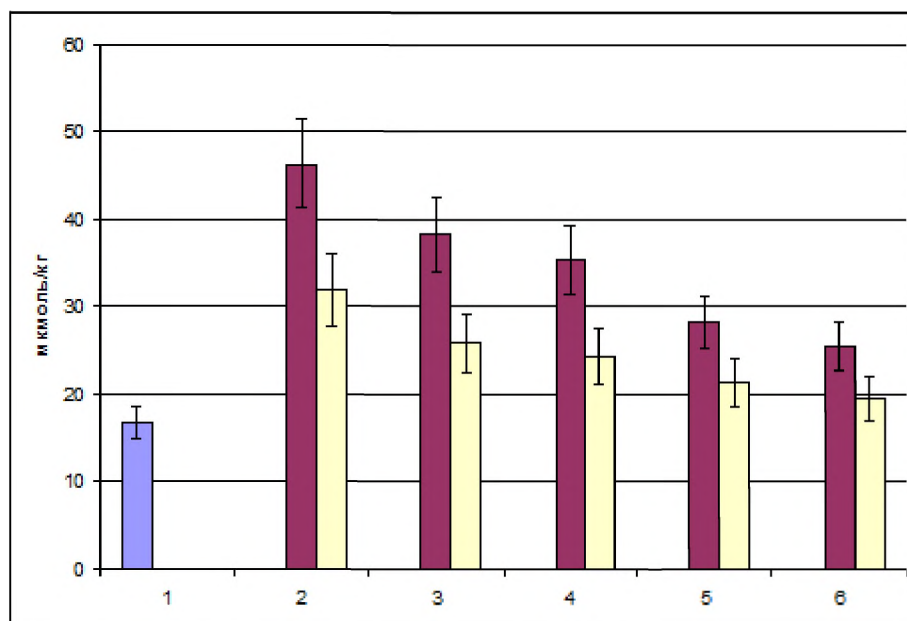


Рис. 4.5. Приріст концентрації ТБК-активних сполук за час інкубації гомогенату нирок в прооксидантному буферному розчині в контрольних тварин (1); через 1 добу (2), 7 діб (3), 14 діб (4), 21 добу (5), 28 діб (6) після відтворення експериментальної опікової хвороби (перший стовпчик) та при введенні на її тлі ліпіну (другий стовпчик).

При цьому значення цього показника вірогідно (на рівні  $p < 0,01$ ) поступалося результатам відповідних груп без корекції ОХ: через 1 добу після моделювання ОХ – на 31,0% при значенні  $31,91 \pm 2,35$  мкмоль/кг; на 7-му добу – на 32,4% ( $25,86 \pm 1,82$  мкмоль/кг); на 14-ту добу – на 31,4% ( $24,25 \pm 2,50$  мкмоль/кг). На 21-шу та 28-му добу приріст концентрації ТБК-активних сполук за час інкубації гомогенату нирок в прооксидантному буферному розчині становив  $21,21 \pm 3,22$  та  $19,48 \pm 2,18$  мкмоль/кг, відповідно, що вірогідно не відрізнялося від даних, одержаних у щурів, яким після відтворення ОХ ліпін не вводили.

Одержані результати свідчать, що застосування ліпіну після відтворення ОХ обмежує інтенсивність ПОЛ у тканинах нирок щурів,

підвищує їхній антиоксидантний потенціал, зменшує тривалість декомпенсованого перебігу ПОЛ.

Цей висновок підтверджується характером реагування антиоксидантних ферментів нирок на введення ліпіну на тлі експериментальної ОХ.

Хоча значення активності SOD (рис. 4.6) через 24 години після відтворення ОХ достовірно не відрізнялося ( $2,13 \pm 0,13$  од. акт.) від результату, одержаному у тварин, яким після відтворення ОХ ліпін не вводили, у подальшому величини цього показника вірогідно (на рівні  $p < 0,02$ ) перевищували дані відповідних груп без корекції ОХ: на 7-му добу – на 48,8% ( $1,89 \pm 0,14$  од. акт.); на 14-ту добу – на 73,7% ( $2,05 \pm 0,17$  од. акт.); на 21-шу добу – на 58,0% ( $2,18 \pm 0,12$  од. акт.); на 28-му добу – на 53,7% ( $2,49 \pm 0,18$  од. акт.).

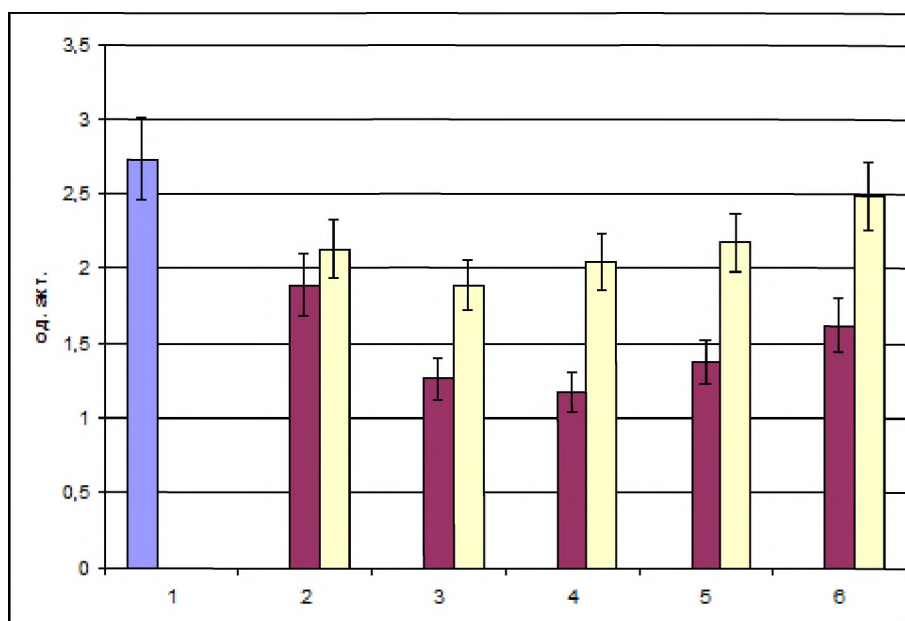


Рис. 4.6. Активність SOD у тканинах нирок контрольних тварин (1); через 1 добу (2), 7 діб (3), 14 діб (4), 21 добу (5), 28 діб (6) після відтворення експериментальної опікової хвороби (перший стовпчик) та при введенні на її тлі ліпіну (другий стовпчик).

Активність каталази в тканинах нирок (рис. 4.7) вірогідно (на рівні  $p < 0,001$ ) перевищувала результати відповідних груп без корекції ОХ: через 1 добу після моделювання ОХ – на 18,9% при значенні  $0,44 \pm 0,01$  мккат/г; на 7-му добу – на 48,5% ( $0,49 \pm 0,02$  мккат/г); на 14-ту добу – на 89,3% ( $0,53 \pm 0,01$  мккат/г); на 21-шу добу – на 70,6% ( $0,58 \pm 0,02$  мккат/г); на 28-му добу – на 59,0% ( $0,62 \pm 0,01$  мккат/г).

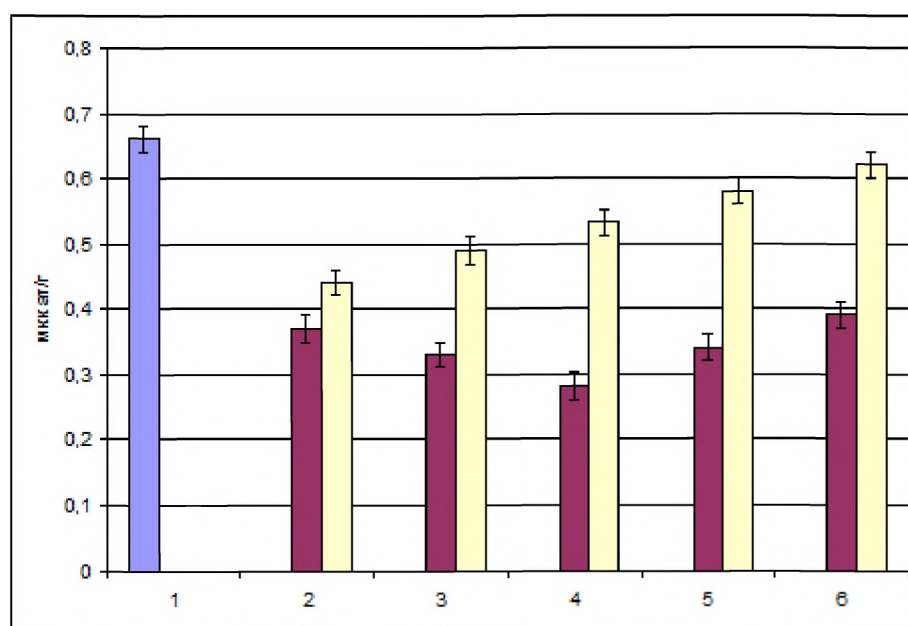


Рис. 4.7. Активність каталази в тканинах нирок контрольних тварин (1); через 1 добу (2), 7 діб (3), 14 діб (4), 21 добу (5), 28 діб (6) після відтворення експериментальної опікової хвороби (перший стовпчик) та при введенні на її тлі ліпіну (другий стовпчик).

Обмеження ПОЛ у тканинах нирок, підвищення в них антиоксидантного потенціалу при призначенні ліпіну на тлі ОХ супроводжується зменшенням вмісту окисно-модифікованих білків, нормалізація якого відбувається на тиждень раніше, ніж у групі порівняння (рис. 4.8).

При цьому значення цього показника вірогідно (на рівні  $p < 0,01$ ) поступалося результатам відповідних груп без корекції ОХ: через 1 добу після моделювання ОХ – на 17,4% при значенні  $0,38 \pm 0,015$  у.о.; на 7-му добу – на 24,1% ( $0,44 \pm 0,012$  у.о.); на 14-ту добу – на 32,8% ( $0,43 \pm 0,014$  у.о.); на 21-шу добу – на 32,7% ( $0,35 \pm 0,011$  у.о.); на 28-му добу – на 20,5% ( $0,31 \pm 0,010$  у.о.).

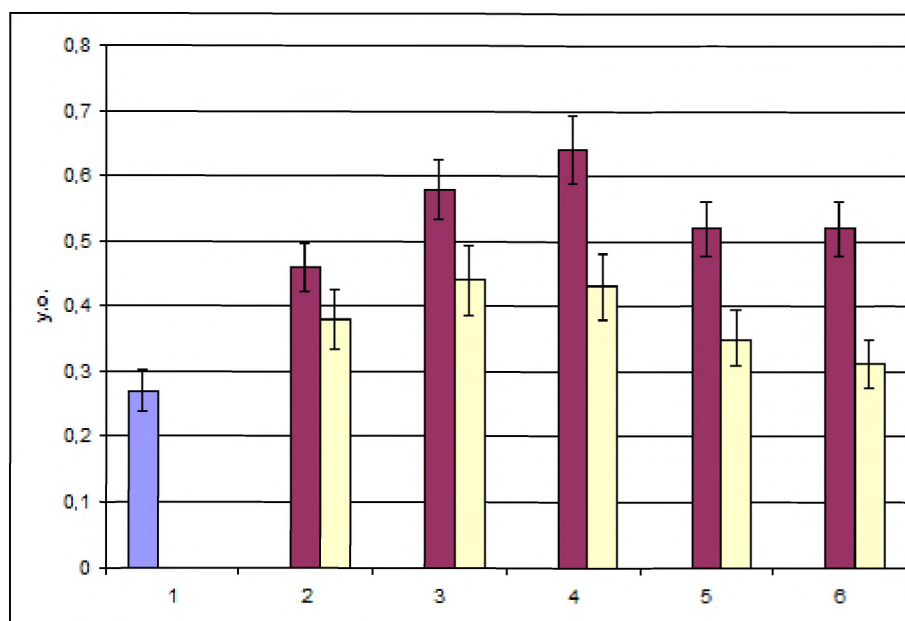


Рис. 4.8. Вміст окисно-модифікованих білків у гомогенаті нирок в контрольних тварин (1); через 1 добу (2), 7 діб (3), 14 діб (4), 21 добу (5), 28 діб (6) після відтворення експериментальної опікової хвороби (перший стовпчик) та при введенні на її тлі ліпіну (другий стовпчик).

Таким чином, введення ліпіну суттєво обмежує у динаміці експериментальної опікової хвороби розвиток оксидативного стресу в тканинах нирок, що підтверджується вірогідним зменшенням продукції супероксиданіонрадикала різними джерелами (ендоплазматичним ретикулумом та NO-синтазою, мітохондріальним дихальним ланцюгом, NADPH-оксидазою лейкоцитів), вмісту окисно-модифікованих

протеїнів, підвищенням антиоксидантного потенціалу та зменшенням тривалості декомпенсованого перебігу пероксидного окиснення ліпідів.

#### 4.2. NO-ергічна система в тканинах нирок щурів при експериментальній опіковій хворобі за умов корекції ліпіном

За умов застосування ліпіну після відтворення експериментальної ОХ нормалізація сумарної активності NOS виявляється вже через 2 тижня (рис. 4.9).

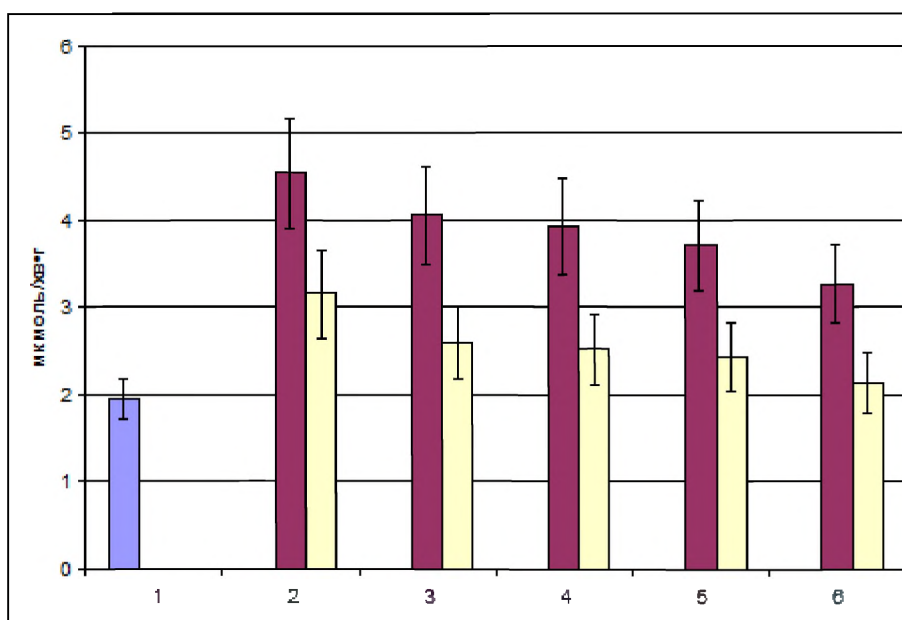


Рис. 4.9. Сумарна активність NOS у тканинах нирок контрольних тварин (1); через 1 добу (2), 7 діб (3), 14 діб (4), 21 добу (5), 28 діб (6) після відтворення експериментальної опікової хвороби (перший стовпчик) та при введенні на її тлі ліпіну (другий стовпчик).

При цьому величини цього показника вірогідно (на рівні  $p < 0,01$ ) поступалися даним відповідних груп порівняння: через 1 добу після моделювання ОХ – на 30,6% при значенні  $3,15 \pm 0,36$  мкмоль  $\text{NO}_2^-/\text{хв} \cdot \text{г}$  білка; на 7-му добу – на 36,0% ( $2,59 \pm 0,27$  мкмоль  $\text{NO}_2^-/\text{хв} \cdot \text{г}$  білка); на 14-

ту добу – на 36,0% ( $2,51 \pm 0,25$  мкмоль  $\text{NO}_2^-/\text{хв} \cdot \text{г}$  білка); на 21-шу добу – на 34,5% ( $2,43 \pm 0,28$  мкмоль  $\text{NO}_2^-/\text{хв} \cdot \text{г}$  білка). На 28-му добу сумарна активність NOS становила  $2,12 \pm 0,33$  мкмоль  $\text{NO}_2^-/\text{хв} \cdot \text{г}$  білка, що вірогідно не відрізнялося від даних, одержаних у щурів, яким після відтворення ОХ ліпін не вводили.

Подібна динаміка була характерною при оцінці активності в тканинах нирок iNOS (рис. 4.10).

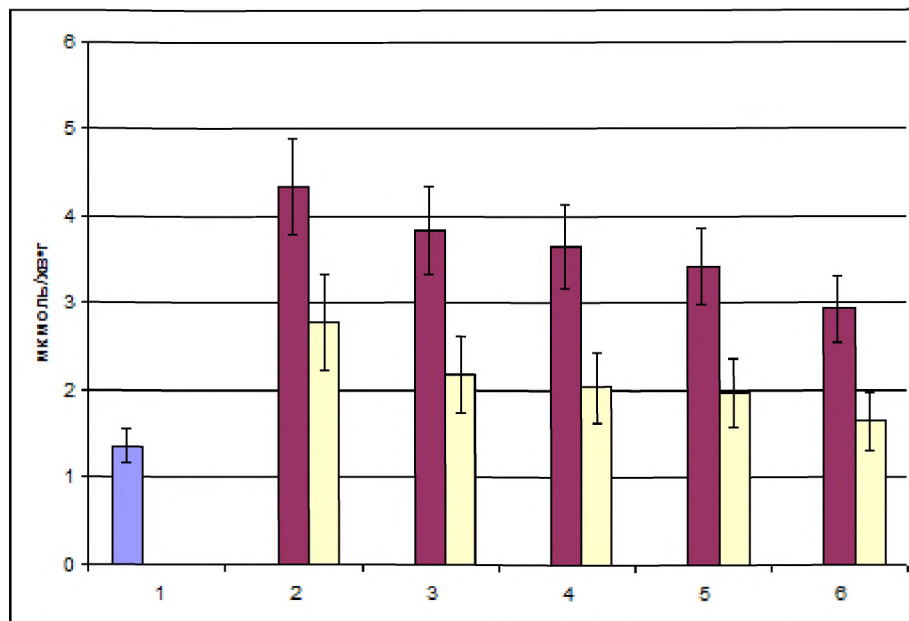


Рис. 4.10. Активність iNOS у тканинах нирок контрольних тварин (1); через 1 добу (2), 7 діб (3), 14 діб (4), 21 добу (5), 28 діб (6) після відтворення експериментальної опікової хвороби (перший стовпчик) та при введенні на її тлі ліпіну (другий стовпчик).

Значення активності iNOS також достовірно (на рівні  $p < 0,01$ ) поступалися результатам відповідних груп порівняння: через 1 добу після моделювання ОХ – на 35,9% при значенні  $2,78 \pm 0,36$  мкмоль  $\text{NO}_2^-/\text{хв} \cdot \text{г}$  білка; на 7-му добу – на 43,1% ( $2,18 \pm 0,30$  мкмоль  $\text{NO}_2^-/\text{хв} \cdot \text{г}$  білка); на 14-ту добу – на 44,2% ( $2,03 \pm 0,35$  мкмоль  $\text{NO}_2^-/\text{хв} \cdot \text{г}$  білка); на



21-шу добу – на 42,4% ( $1,97 \pm 0,38$  мкмоль  $\text{NO}_2^-/\text{хв} \cdot \text{г}$  білка). На 28-му добу активність iNOS становила  $1,64 \pm 0,31$  мкмоль  $\text{NO}_2^-/\text{хв} \cdot \text{г}$  білка, що вірогідно не відрізнялося від даних, одержаних у щурів, яким після відтворення ОХ ліпін не вводили.

Проте активність cNOS у тканинах нирок при застосуванні ліпіну після відтворення експериментальної ОХ (рис. 4.11) протягом усього дослідження вірогідно (на рівні  $p < 0,05$ ) перевищувала дані відповідних груп порівняння: через 1 добу після моделювання ОХ – на 85,0% при значенні  $0,37 \pm 0,04$  мкмоль  $\text{NO}_2^-/\text{хв} \cdot \text{г}$  білка; на 7-му добу – на 86,4% ( $0,41 \pm 0,07$  мкмоль  $\text{NO}_2^-/\text{хв} \cdot \text{г}$  білка); на 14-ту добу – на 71,4% ( $0,48 \pm 0,04$  мкмоль  $\text{NO}_2^-/\text{хв} \cdot \text{г}$  білка); на 21-шу добу – на 58,6% ( $0,46 \pm 0,04$  мкмоль  $\text{NO}_2^-/\text{хв} \cdot \text{г}$  білка); на 28-му – на 45,5% ( $0,48 \pm 0,06$  мкмоль  $\text{NO}_2^-/\text{хв} \cdot \text{г}$  білка).

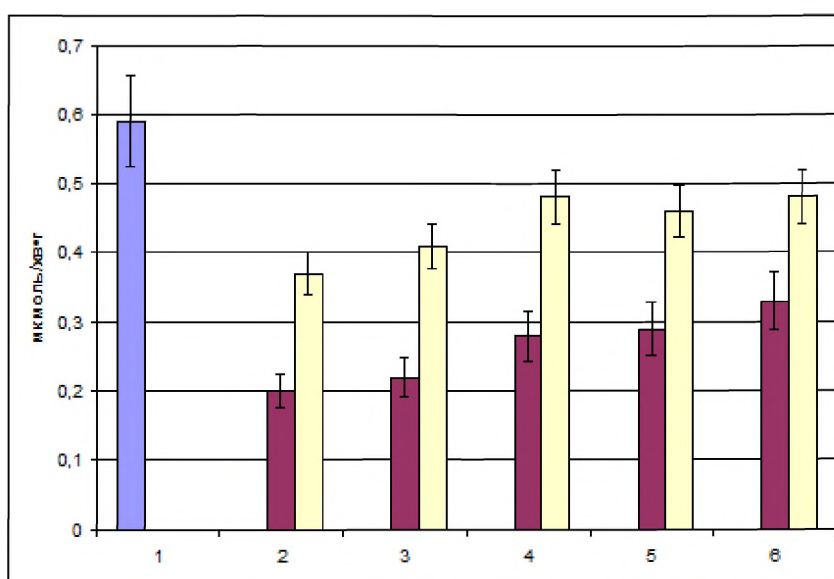


Рис. 4.11. Активність cNOS у тканинах нирок контрольних тварин (1); через 1 добу (2), 7 діб (3), 14 діб (4), 21 добу (5), 28 діб (6) після відтворення експериментальної опікової хвороби (перший стовпчик) та при введенні на її тлі ліпіну (другий стовпчик).

Подібно змінювалися за цих умов значення індексу спряження cNOS (рис. 4.12). Величини цього показника впродовж усього часу

спостереження достовірно ( $p < 0,01$ ) перевищували результати відповідних груп порівняння: через 1 добу після моделювання ОХ – у 2,8 раза при значенні  $0,014 \pm 0,002$ ; на 7-му добу – втричі ( $0,018 \pm 0,003$ ); на 14-ту добу – в 2,75 раза ( $0,022 \pm 0,003$ ); на 21-шу добу – в 2,44 раза ( $0,022 \pm 0,002$ ); на 28-му – в 2,45 раза ( $0,027 \pm 0,004$ ).

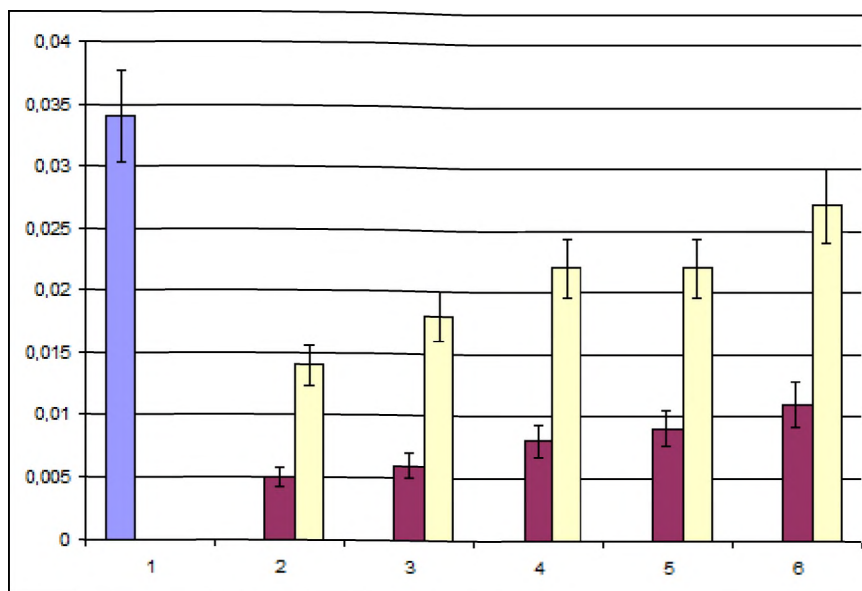


Рис. 4.12. Індекс спряження sNOS у тканинах нирок контрольних тварин (1); через 1 добу (2), 7 діб (3), 14 діб (4), 21 добу (5), 28 діб (6) після відтворення експериментальної опікової хвороби (перший стовпчик) та при введенні на її тлі ліпіну (другий стовпчик).

Одержані результати свідчать, що при застосуванні ліпіну після відтворення ОХ у тканинах нирок активність NOS обмежується за рахунок її індукцибельної ізоформи, при цьому збільшується активність sNOS, що, зокрема, є ознакою корекції ендотеліальної дисфункції. Розрахунок індексу спряження sNOS вказує на зменшення роз'єднаної роботи цього ферменту, що сприяє більш ефективному функціонуванню механізму NO/cGMP та знижує ризик утворення додаткової кількості супероксиданіонрадикала NOS.

Цей висновок також підтверджується змінами концентрації в тканинах нирок високотоксичної АФА – пероксинітриту (рис. 4.13).

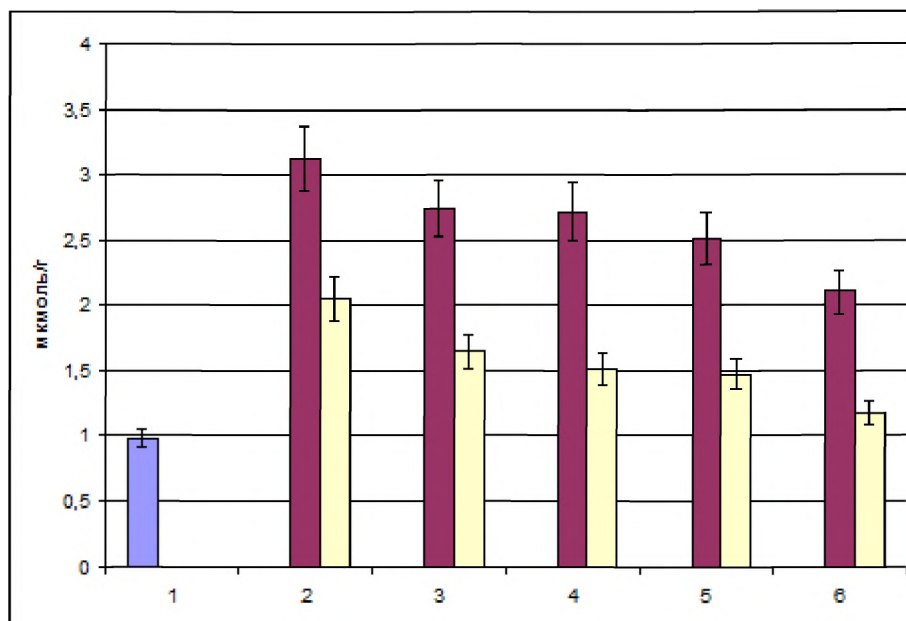


Рис. 4.13. Вміст пероксинітритів у тканинах нирок контрольних тварин (1); через 1 добу (2), 7 діб (3), 14 діб (4), 21 добу (5), 28 діб (6) після відтворення експериментальної опікової хвороби (перший стовпчик) та при введенні на її тлі ліпіну (другий стовпчик).

Вміст пероксинітритів у тканинах нирок при застосуванні ліпіну після відтворення експериментальної ОХ протягом усього дослідження вірогідно (на рівні  $p < 0,001$ ) поступався даним відповідних груп порівняння: через 1 добу після моделювання ОХ – на 34,3% при значенні  $2,05 \pm 0,06$  мкмоль/г; на 7-му добу – на 39,9% ( $1,64 \pm 0,05$  мкмоль/г); на 14-ту добу – на 44,3% ( $1,51 \pm 0,06$  мкмоль/г); на 21-шу добу – на 41,4% ( $1,47 \pm 0,06$  мкмоль/г); на 28-му – на 44,3% ( $1,17 \pm 0,04$  мкмоль/г).

Таким чином, введення ліпіну значно обмежує у динаміці експериментальної опікової хвороби розвиток нітрозативного стресу в тканинах нирок, що підтверджується вірогідним зменшенням активності NO-синтази за рахунок її індукцибельної ізоформи, усуненням

дисбалансу між iNOS та cNOS зі збільшенням активності та спряження останньої, зменшенням концентрації пероксинітриту.

#### 4.3. Протеїназно-інгібіторний баланс і катаболізм білків у тканинах нирок при експериментальній опіковій хворобі за умов корекції ліпіном

За умов застосування ліпіну після відтворення експериментальної ОХ у тканинах нирок значно (на рівні  $p < 0,01$ ) зменшувалася загальна протеолітична активність (рис. 4.14) порівняно з результатами груп без корекції ОХ: через 1 добу після моделювання ОХ – на 19,3% при значенні  $0,71 \pm 0,013$  мкмоль/г·хв; на 7-му добу – на 13,9% ( $0,62 \pm 0,015$  мкмоль/г·хв); на 14-ту добу – на 18,6% ( $0,48 \pm 0,016$  мкмоль/г·хв); на 21-шу добу – на 23,4% ( $0,36 \pm 0,020$  мкмоль/г·хв), на 28-му – на 30,6% ( $0,25 \pm 0,014$  мкмоль/г·хв).

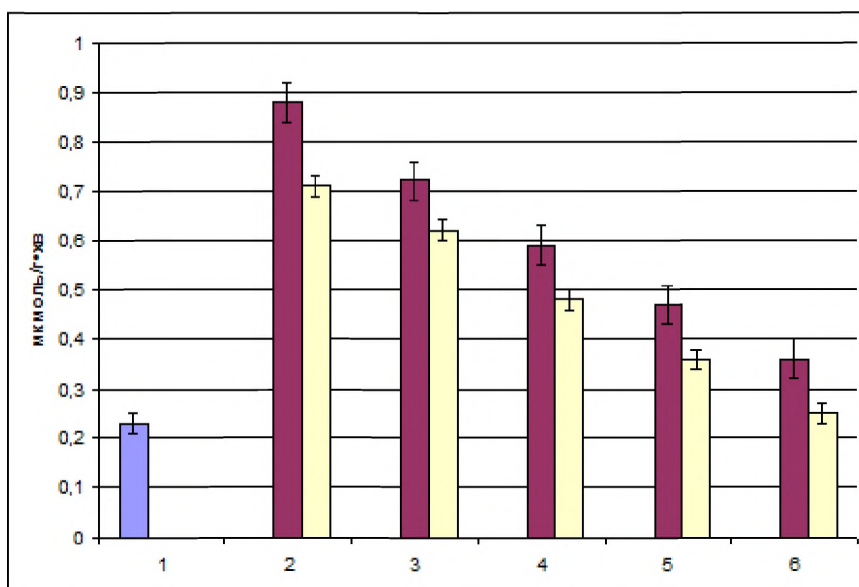


Рис. 4.14. Загальна протеолітична активність у тканинах нирок контрольних тварин (1); через 1 добу (2), 7 діб (3), 14 діб (4), 21 добу (5), 28 діб (6) після відтворення експериментальної опікової хвороби (перший стовпчик) та при введенні на її тлі ліпіну (другий стовпчик).

Загальна антитриптична активність при введенні ліпіну за умов експерименту (рис. 4.15), навпаки, протягом усього часу (з найбільшими відмінностями в періоди токсемії та септикотоксемії) дослідження суттєво (на рівні  $p < 0,001$ ) перевищувала відповідні дані груп порівняння: через 1 добу після моделювання ОХ – на 21,1% при значенні  $56,15 \pm 0,43$  г/кг; на 7-му добу – на 20,4% ( $38,67 \pm 0,54$  г/кг); на 14-ту добу – на 51,8% ( $41,72 \pm 0,89$  г/кг); на 21-шу добу – на 49,4% ( $44,18 \pm 0,76$  г/кг), на 28-му – на 49,3% ( $49,45 \pm 0,85$  г/кг).

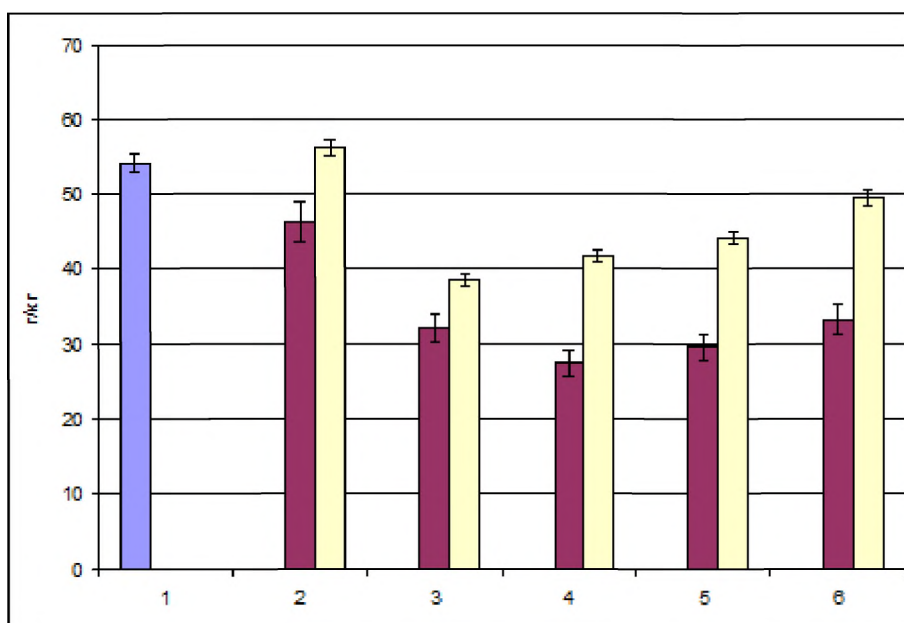


Рис. 4.15. Загальна антитриптична активність у тканинах нирок контрольних тварин (1); через 1 добу (2), 7 діб (3), 14 діб (4), 21 добу (5), 28 діб (6) після відтворення експериментальної опікової хвороби (перший стовпчик) та при введенні на її тлі ліпіну (другий стовпчик).

За цих умов у тканинах нирок через 24 години після моделювання ОХ, а також на 14-ту та 21-шу добу вірогідно зменшувався вміст L-гідроксипроліну (рис. 4.16) – до  $5,28 \pm 0,08$  мкмоль/г;  $4,57 \pm 0,13$  мкмоль/г та  $4,11 \pm 0,12$  мкмоль/г, відповідно, що на 6,9% ( $p < 0,02$ ), 11,1%

( $p < 0,01$ ) та 10,8% ( $p < 0,01$ ) поступалося відповідним результатами груп порівняння. На 7-му та 28-му добу концентрація L-гідроксипроліну становила  $4,96 \pm 0,12$  та  $3,92 \pm 0,07$  мкмоль/г, що вірогідно не відрізнялося від даних, одержаних у щурів, яким після відтворення ОХ ліпін не вводили.

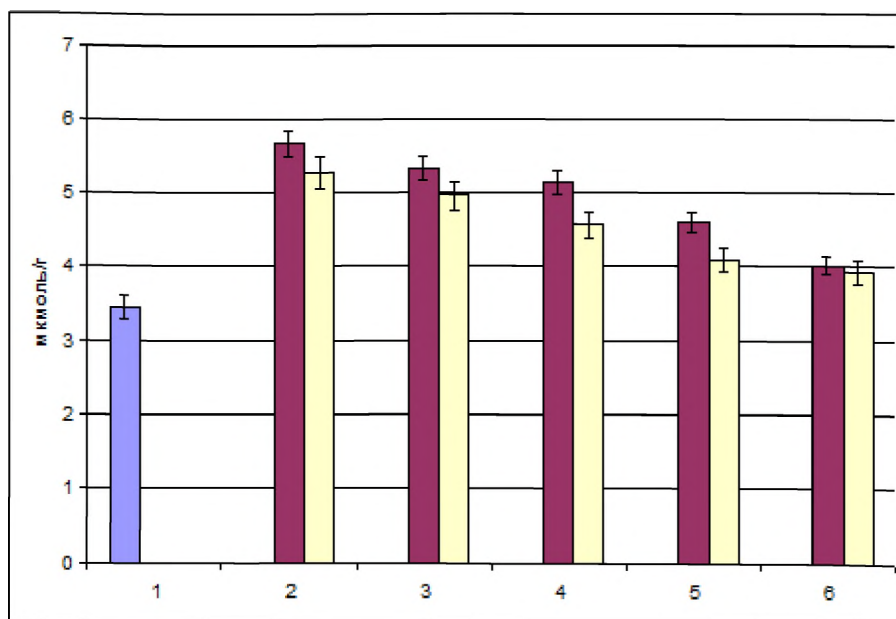


Рис. 4.16. Вміст L-гідроксипроліну в тканинах нирок контрольних тварин (1); через 1 добу (2), 7 діб (3), 14 діб (4), 21 добу (5), 28 діб (6) після відтворення експериментальної опікової хвороби (перший стовпчик) та при введенні на її тлі ліпін (другий стовпчик).

Значення концентрації гексуронових кислот у тканинах нирок (рис. 4.17) також достовірно поступалися результатам відповідних груп порівняння: через 1 добу після моделювання ОХ – на 9,2% ( $p < 0,001$ ) при значенні  $2,47 \pm 0,04$  мкмоль/кг; на 7-му добу – на 4,2% ( $p < 0,05$ ;  $2,52 \pm 0,03$  мкмоль/кг); на 14-ту добу – на 10,2% ( $p < 0,01$ ;  $2,28 \pm 0,05$  мкмоль/кг); на 21-шу добу – на 9,3% ( $p < 0,01$ ;  $2,06 \pm 0,05$  мкмоль/кг). На 28-му добу вміст гексуронових кислот становив  $1,96 \pm 0,03$  мкмоль/кг, що вірогідно не

відрізнялося від даних, одержаних у щурів, яким після відтворення ОХ ліпін не вводили.

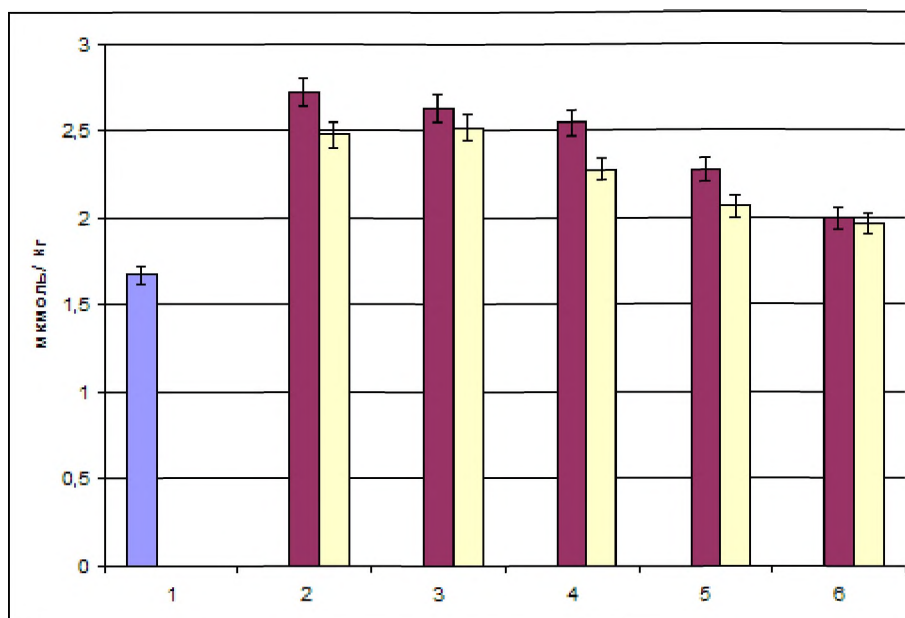


Рис. 4.17. Вміст гексуронових кислот у тканинах нирок контрольних тварин (1); через 1 добу (2), 7 діб (3), 14 діб (4), 21 добу (5), 28 діб (6) після відтворення експериментальної опікової хвороби (перший стовпчик) та при введенні на її тлі ліпіну (другий стовпчик).

Отримані результати свідчать про те, що застосування ліпіну при експериментальній ОХ супроводжується обмеженням у тканинах нирок протеолітичної активності та деструкції колагенових і неколагенових білків сполучної тканини.

За умов застосування ліпіну після відтворення експериментальної ОХ у тканинах нирок значно (на рівні  $p < 0,01$ ) зменшувався вміст маркера ендогенної інтоксикації – молекул середньої маси (рис. 4.18) – порівняно з результатами груп без корекції ОХ: через 1 добу після моделювання ОХ – на 21,1% при значенні  $0,15 \pm 0,01$  у.о.; на 7-му добу – на 21,7% ( $0,18 \pm 0,01$  у.о.); на 14-ту добу – на 18,5% ( $0,22 \pm 0,01$  у.о.).

Найбільші відмінності відмічалися в стадію септикотоксемії: на 21-шу добу концентрація молекул середньої маси поступалася на 41,4% ( $0,17 \pm 0,01$  у.о.), на 28-му – на 57,1% ( $0,12 \pm 0,01$  у.о.).

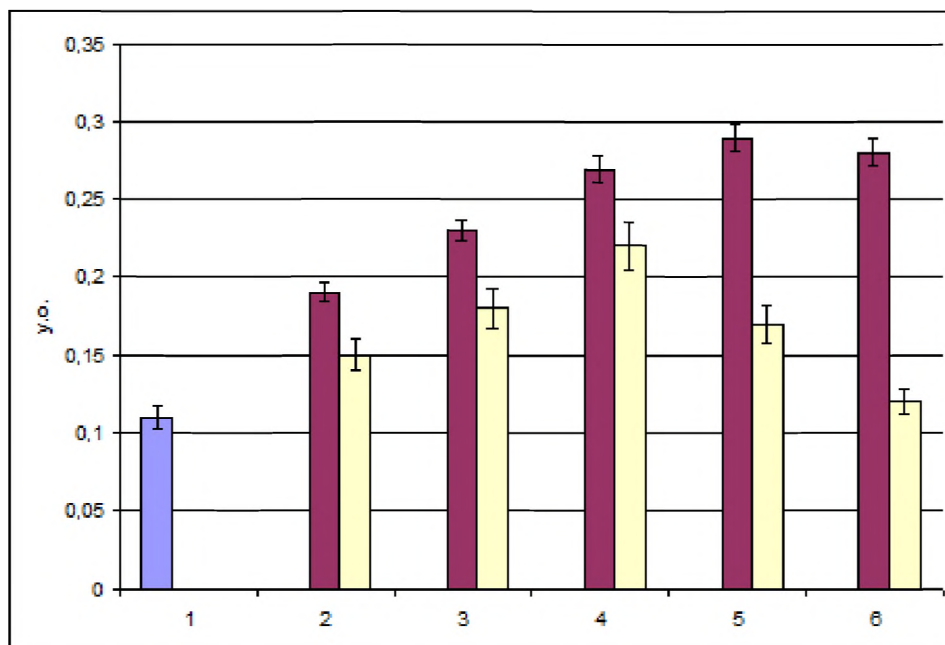


Рис. 4.18. Вміст молекул середньої маси в тканинах нирок контрольних тварин (1); через 1 добу (2), 7 діб (3), 14 діб (4), 21 добу (5), 28 діб (6) після відтворення експериментальної опікової хвороби (перший стовпчик) та при введенні на її тлі ліпіну (другий стовпчик).

Таким чином, введення ліпіну значно обмежує у динаміці експериментальної опікової хвороби протеолітичну активність і деполімеризацією колагену та протеогліканів у тканинах нирок, істотно зменшує у них розвиток ендогенної інтоксикації (особливо в період септикотоксемії).



#### 4.4. Стан ліпідного обміну в тканинах нирок щурів при опіковій хворобі за умов корекції ліпіном

Вміст фосфоліпідів у тканинах нирок (рис. 4.19) вірогідно (на рівні  $p < 0,01$ ) перевищував результати відповідних груп порівняння: через 1 добу після моделювання ОХ – на 14,7% при значенні  $28,17 \pm 0,29$  мкмоль/г; на 7-му добу – на 12,4% ( $29,2 \pm 0,45$  мкмоль/г); на 14-ту добу – на 18,2% ( $30,72 \pm 0,27$  мкмоль/г); на 21-шу добу – на 6,5% ( $31,95 \pm 0,38$  мкмоль/г).

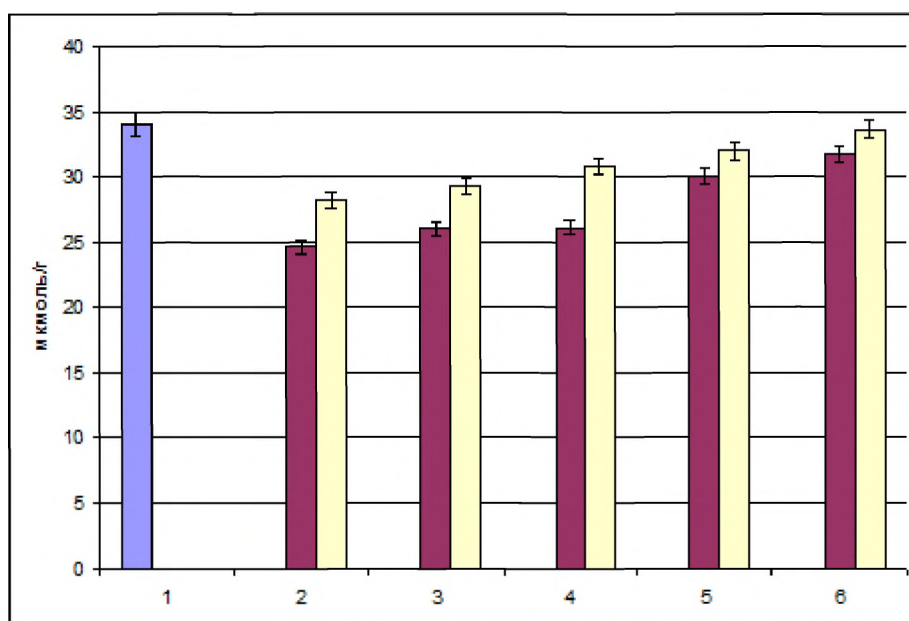


Рис. 4.19. Вміст фосфоліпідів у тканинах нирок контрольних тварин (1); через 1 добу (2), 7 діб (3), 14 діб (4), 21 добу (5), 28 діб (6) після відтворення експериментальної опікової хвороби (перший стовпчик) та при введенні на її тлі ліпіну (другий стовпчик).

На 28-му добу концентрація фосфоліпідів становила  $33,60 \pm 0,29$  мкмоль/г, що вірогідно не відрізнялося від даних, одержаних у щурів, яким після відтворення ОХ ліпін не вводили.

Примітно, що вміст триацилгліцеролів у тканинах нирок (рис. 4.20) істотно (на рівні  $p < 0,001$ ) впродовж усього часу дослідження перевищував дані відповідних груп порівняння: через 24 години після моделювання ОХ – на 44,5% при значенні  $9,29 \pm 0,11$  мкмоль/г; на 7-му добу – на 71,1% ( $9,72 \pm 0,13$  мкмоль/г); на 14-ту добу – на 33,8% ( $10,44 \pm 0,08$  мкмоль/г); на 21-шу добу – на 40,6% ( $11,43 \pm 0,09$  мкмоль/г), на 28-му – на 20,4% ( $11,78 \pm 0,13$  мкмоль/г).

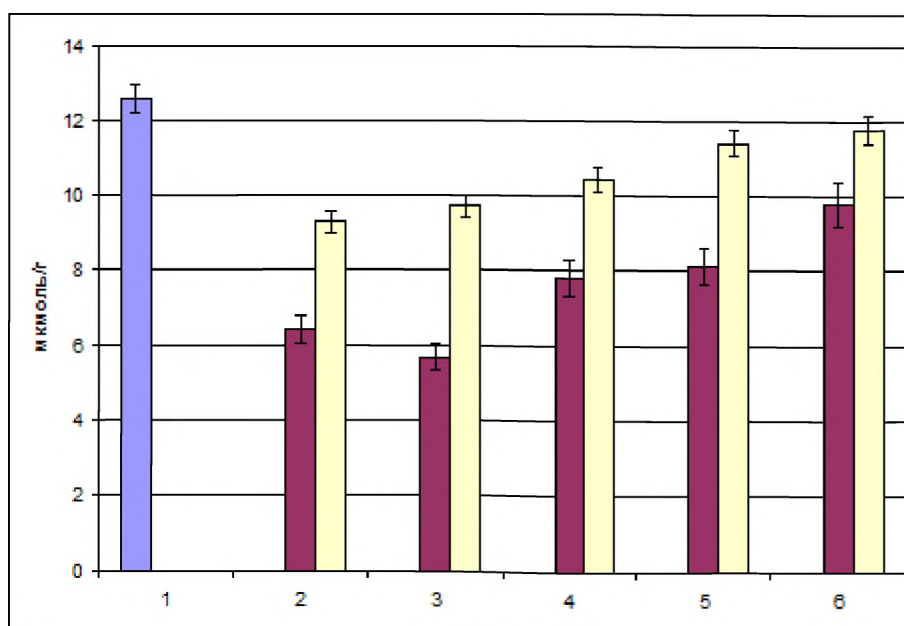


Рис. 4.20. Вміст триацилгліцеролів в тканинах нирок контрольних тварин (1); через 1 добу (2), 7 діб (3), 14 діб (4), 21 добу (5), 28 діб (6) після відтворення експериментальної опікової хвороби (перший стовпчик) та при введенні на її тлі ліпіну (другий стовпчик).

Концентрація ВЖК у тканинах нирок (рис. 4.21) достовірно поступалася результатам відповідних груп порівняння: через 1 добу після моделювання ОХ – на 39,7% ( $p < 0,001$ ) при значенні  $26,33 \pm 2,49$  мкмоль/г; на 7-му добу – на 29,6% ( $p < 0,01$ ;  $33,47 \pm 2,65$  мкмоль/г); на 14-ту добу – на 21,4% ( $p < 0,02$ ;  $30,04 \pm 1,99$  мкмоль/г); на 21-шу добу – на

17,9% ( $p < 0,05$ ;  $25,93 \pm 1,87$  мкмоль/г), на 28-му добу – на 23,0% ( $p < 0,05$ ;  $22,28 \pm 1,65$  мкмоль/г).

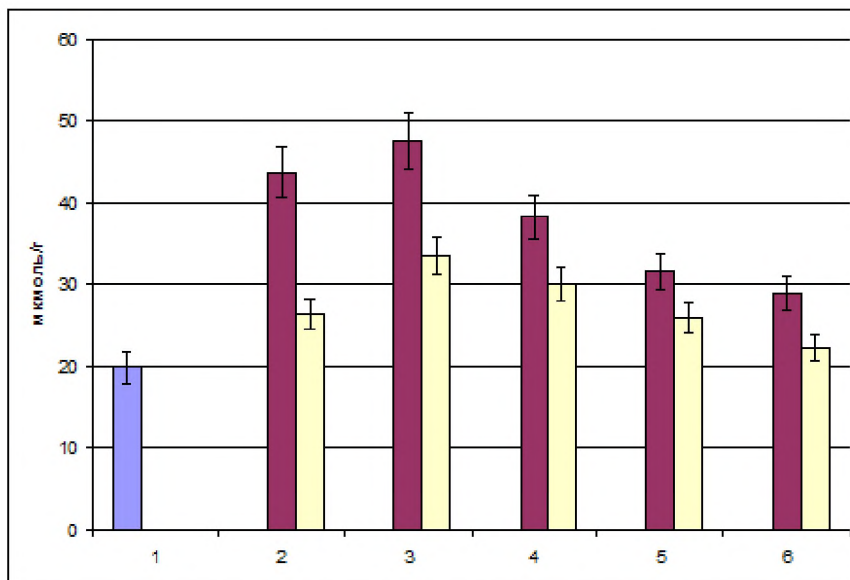


Рис. 4.21. Вміст вільних жирних кислот у тканинах нирок контрольних тварин (1); через 1 добу (2), 7 діб (3), 14 діб (4), 21 добу (5), 28 діб (6) після відтворення експериментальної опікової хвороби (перший стовпчик) та при введенні на її тлі ліпіну (другий стовпчик).

Таким чином, введення ліпіну на тлі експериментальної опікової хвороби обмежує ліполіз у тканинах нирок, що підтверджується підвищенням вмісту загальних фосфоліпідів та триацилгліцеролів, зменшенням концентрації вільних жирних кислот.

#### **4.5. Активність лактатдегідрогенази в тканинах нирок щурів при опіковій хворобі за умов корекції ліпіном**

При дослідженні загальної активності LDH за умов введення ліпіну на тлі експериментальної ОХ (рис. 4.22) відмічалось вірогідне

перевищення цього показника порівняно з даними групи порівняння у стадію опікового шоку (через 24 години після відтворення ОХ) та ранньої токсемії (на 7-му добу), а також септикотоксемії (на 21-шу та 28-му добу): через 1 добу після моделювання ОХ – на 7,7% ( $p < 0,01$ ) при значенні  $36,72 \pm 0,44$  мккат/г; на 7-му добу – на 11,3% ( $p < 0,01$ ;  $40,08 \pm 0,68$  мккат/г); на 21-шу добу – на 17,1% ( $p < 0,001$ ;  $46,08 \pm 0,50$  мккат/г), на 28-му добу – на 4,6% ( $p < 0,02$ ;  $43,68 \pm 0,52$  мккат/г).

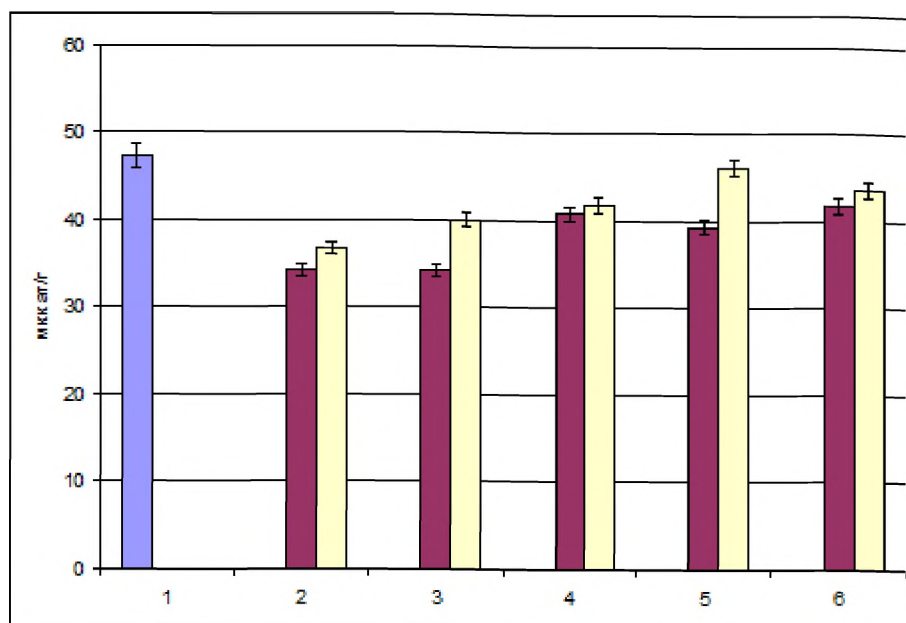


Рис. 4.22. Сумарна активність лактатдегідрогенази в тканинах нирок контрольних тварин (1); через 1 добу (2), 7 діб (3), 14 діб (4), 21 добу (5), 28 діб (6) після відтворення експериментальної опікової хвороби (перший стовпчик) та при введенні на її тлі ліпіну (другий стовпчик).

На 14-ту добу активність LDH становила  $41,76 \pm 0,57$  мккат/г, що вірогідно не відрізнялося від даних, одержаних у щурів, яким після відтворення ОХ ліпін не вводили.

Таким чином, введення ліпіну на тлі експериментальної опікової хвороби збільшує у тканинах нирок у періоди опікового шоку, ранньої

токсемії та септикотоксемії активність загальної лактатдегідрогеназа, що обмежує ризик розвитку лактоацидозу.

#### 4.6. Порухення екскреторної та натрійрегуляторної функцій нирок щурів при експериментальній опіковій хворобі за умов корекції ліпіном

При оцінці величини індукованого діурезу за умов введення ліпіну на тлі експериментальної ОХ (рис. 4.23) виявлялося достовірне зменшення цього показника порівняно з даними груп порівняння у стадію пізньої токсемії (на 14-му добу) та ранньої септикотоксемії (на 21-шу добу): на 14-ту добу після моделювання ОХ – на 14,1% ( $p < 0,01$ ) при значенні  $6,7 \pm 0,2$  мл/2 год  $\times$  100 г; на 21-шу добу – на 25,4% ( $p < 0,001$ ) при значенні  $5,3 \pm 0,2$  мл/2 год  $\times$  100 г.

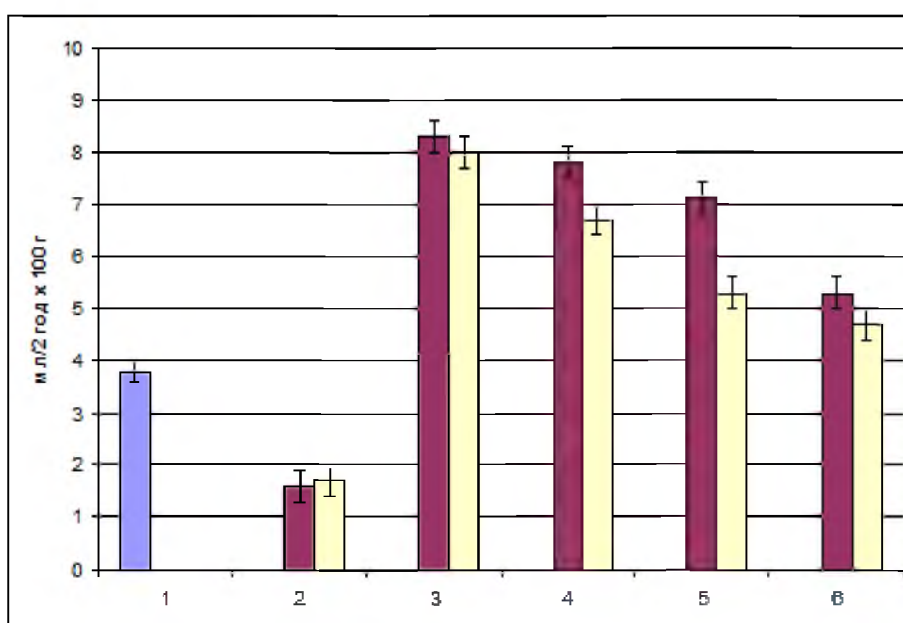


Рис. 4.23. Величина індукованого діурезу в контрольних тварин (1); через 1 добу (2), 7 діб (3), 14 діб (4), 21 добу (5), 28 діб (6) після відтворення експериментальної опікової хвороби (перший стовпчик) та при введенні на її тлі ліпіну (другий стовпчик).

На 1-шу, 7-му та 28-му добу значення індукованого діурезу становило  $1,7 \pm 0,4$ ;  $8,0 \pm 0,3$  та  $4,7 \pm 0,3$  мл/2 год x 100 г, що вірогідно не відрізнялося від даних, одержаних у щурів, яким після відтворення ОХ ліпін не вводили.

При цьому відносна реабсорбція води вірогідно збільшувалася: на 14-ту та 21-шу добу після моделювання ОХ порівняно з групами порівняння – на 9,5% ( $p < 0,001$ ) при значеннях  $84,5 \pm 0,6\%$  та  $89,8 \pm 0,6\%$ . На 1-шу, 7-му та 28-му добу відносна реабсорбція води становила  $94,0 \pm 0,9\%$ ;  $78,0 \pm 2,0\%$  та  $92,3 \pm 0,8\%$ , що вірогідно не відрізнялося від даних, одержаних у щурів, яким після відтворення ОХ ліпін не вводили.

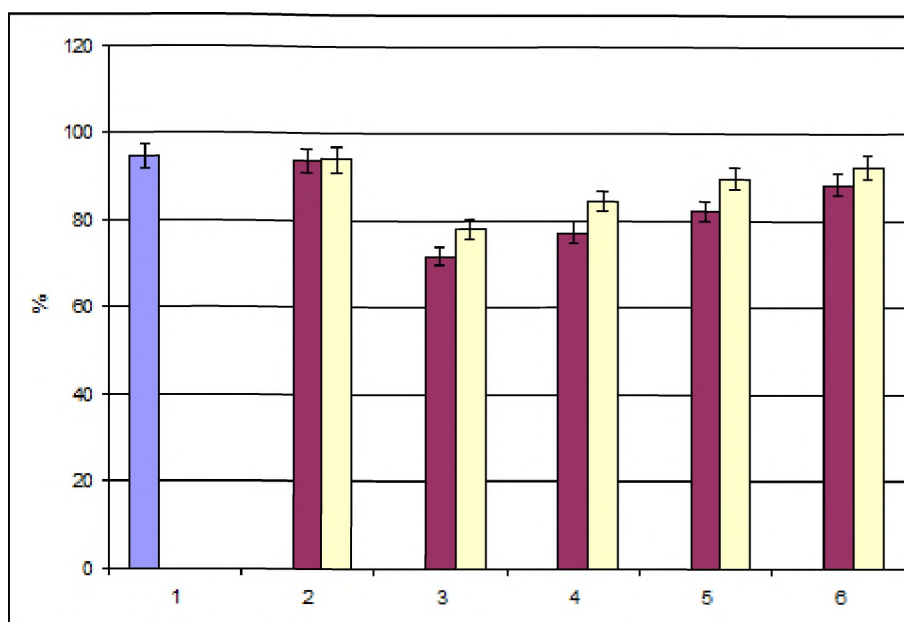


Рис. 4.24. Реабсорбція води в контрольних тварин (1); через 1 добу (2), 7 діб (3), 14 діб (4), 21 добу (5), 28 діб (6) після відтворення експериментальної опікової хвороби (перший стовпчик) та при введенні на її тлі ліпіну (другий стовпчик).

При оцінці азотовидільної функції нирок за умов введення ліпіну на тлі експериментальної ОХ (рис. 4.25) виявлялося достовірне (на рівні  $p < 0,001$ ) зменшення концентрації креатиніну в сироватці крові

порівняно з даними груп порівняння у стадію пізньої токсемії та септикотоксемії: на 14-ту добу після моделювання ОХ – на 20,6% при значенні  $174,7 \pm 2,2$  мкмоль/л; на 21-шу добу – на 27,2% при значенні  $142,9 \pm 4,6$  мкмоль/л; на 28-му добу – на 34,9% ( $p < 0,001$ ) при значенні  $106,1 \pm 4,5$  мкмоль/л. На 1-шу та 7-му добу концентрація креатиніну в сироватці крові становила  $359,9 \pm 6,2$  мкмоль/л та  $241,2 \pm 6,4$  мкмоль/л, що вірогідно не відрізнялося від даних, одержаних у щурів, яким після відтворення ОХ ліпін не вводили.

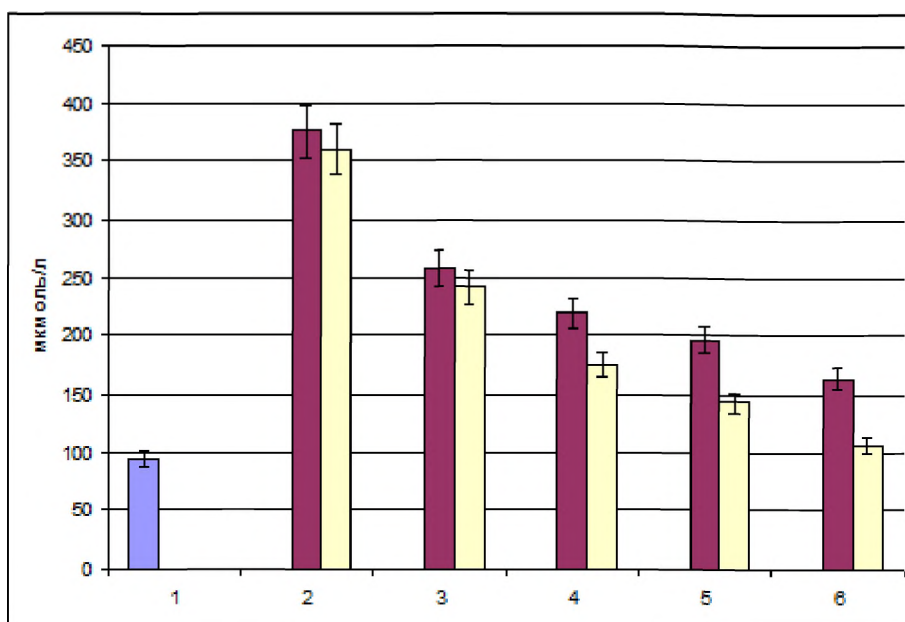


Рис. 4.25. Концентрація креатиніну в сироватці крові в контрольних тварин (1); через 1 добу (2), 7 діб (3), 14 діб (4), 21 добу (5), 28 діб (6) після відтворення експериментальної опікової хвороби (перший стовпчик) та при введенні на її тлі ліпіну (другий стовпчик).

Позитивна дія ліпіну на екскреторну функцію нирок тлі експериментальної ОХ підтверджується динамікою кліренсу ендогенного креатиніну (рис. 4.26), що відображає величину гломерулярної фільтрації. Значення цього показника у стадію пізньої

токсемії та септикотоксемії вірогідно перевищували результати відповідних груп порівняння: на 14-ту добу – на 24,1% ( $p < 0,001$ ;  $0,36 \pm 0,01$  мл/хв/100 г); на 21-шу добу – на 29,4% ( $p < 0,01$ ;  $0,44 \pm 0,02$  мл/хв/100 г); на 28-му – на 23,8% ( $p < 0,05$ ;  $0,52 \pm 0,02$  мл/хв/100 г).

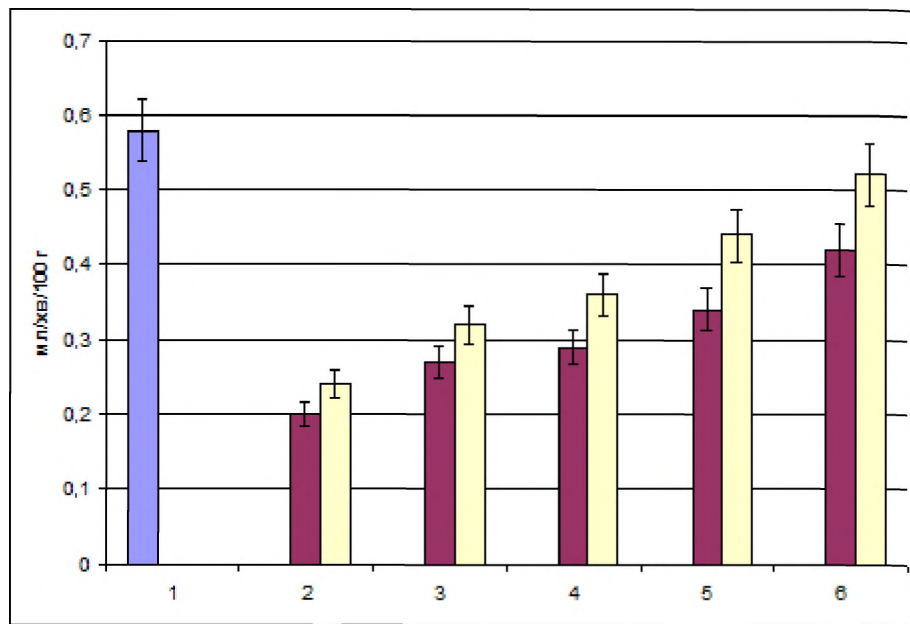


Рис. 4.26. Кліренс ендogenous креатиніну в контрольних тварин (1); через 1 добу (2), 7 діб (3), 14 діб (4), 21 добу (5), 28 діб (6) після відтворення експериментальної опікової хвороби (перший стовпчик) та при введенні на її тлі ліпіну (другий стовпчик).

На 1-шу та 7-му добу концентрація креатиніну в сироватці крові становила  $0,24 \pm 0,03$  мл/хв/100 г та  $0,32 \pm 0,03$  мл/хв/100 г, що вірогідно не відрізнялося від даних, одержаних у щурів, яким після відтворення ОХ ліпін не вводили.

При оцінці натрійрегуляторної функції нирок за умов введення ліпіну на тлі експериментальної ОХ (рис. 4.27) виявлялося достовірне зменшення екскреції натрію порівняно з результатами груп порівняння у стадії токсемії та септикотоксемії: на 7-му добу після моделювання ОХ –



на 6,5% ( $p < 0,05$ ) при значенні  $2,62 \pm 0,10$  мкмоль/хв/100 г; на 14-ту добу після моделювання ОХ – на 6,3% ( $p < 0,001$ ;  $2,04 \pm 0,07$  мкмоль/хв/100 г); на 21-шу добу – на 5,9% ( $p < 0,001$ ;  $1,42 \pm 0,06$  мкмоль/хв/100 г).

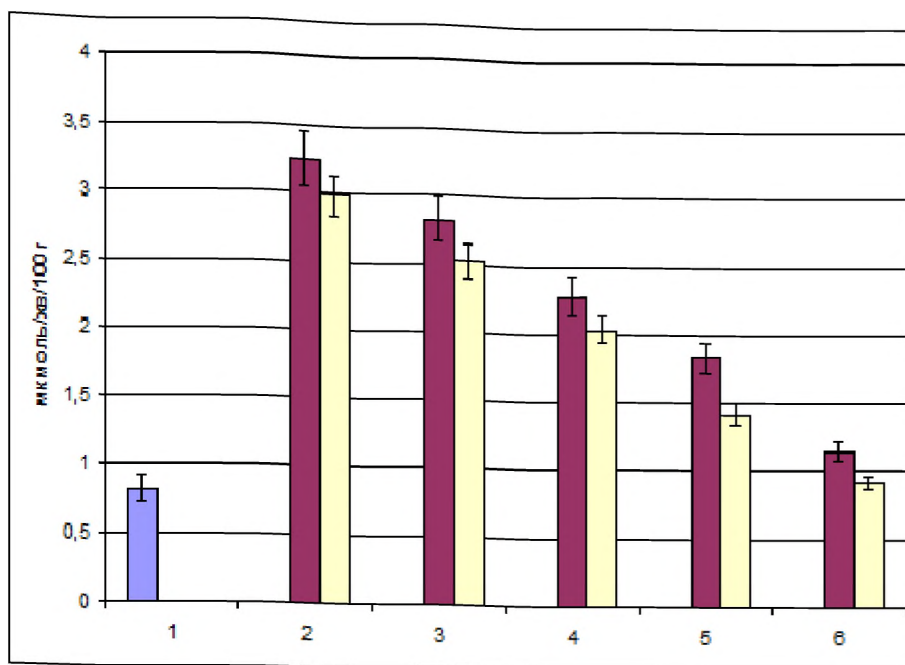


Рис. 4.27. Екскреція натрію в контрольних тварин (1); через 1 добу (2), 7 діб (3), 14 діб (4), 21 добу (5), 28 діб (6) після відтворення експериментальної опікової хвороби (перший стовпчик) та при введенні на її тлі ліпіну (другий стовпчик).

На 1-шу та 28-му добу екскреція натрію становила  $2,98 \pm 0,14$  мкмоль/хв/100 г та  $0,92 \pm 0,08$  мкмоль/хв/100 г, відповідно, що вірогідно не відрізнялося від даних, одержаних у щурів, яким після відтворення ОХ ліпін не вводили.

За цих умов відмічалася збільшення абсолютної реабсорбції натрію в періоди пізньої токсемії та септикотоксемії порівняно з даними груп порівняння (рис. 4.28): на 14-ту добу після моделювання ОХ – на

18,1% ( $p < 0,02$ ) при значенні  $57,5 \pm 2,0$  мкмоль/хв/100 г; на 21-шу добу – на 22,8% ( $p < 0,05$ ) при значенні  $69,0 \pm 3,2$  мкмоль/хв/100 г.

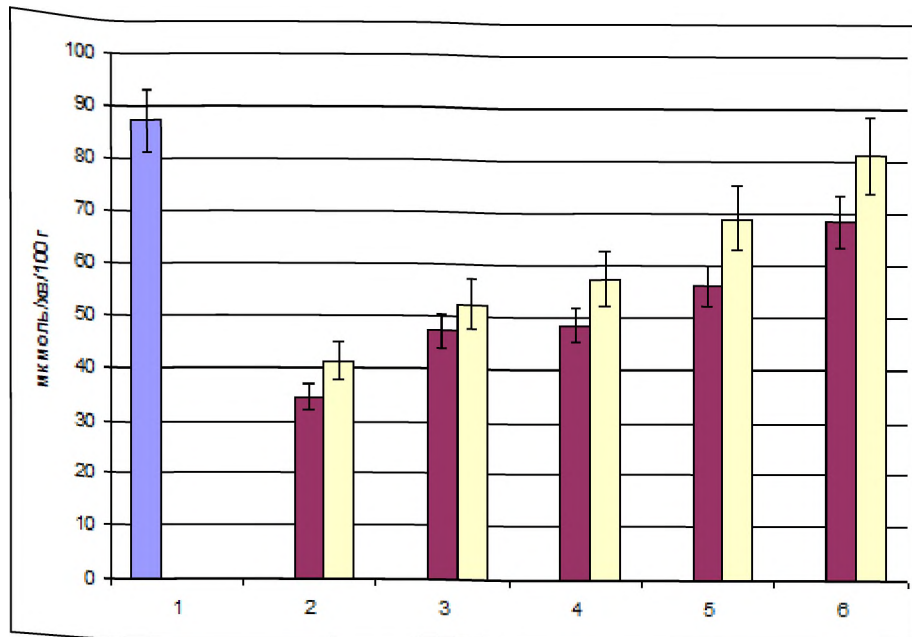


Рис. 4.28. Абсолютна реабсорбція натрію в контрольних тварин (1); через 1 добу (2), 7 діб (3), 14 діб (4), 21 добу (5), 28 діб (6) після відтворення експериментальної опікової хвороби (перший стовпчик) та при введенні на її тлі ліпіну (другий стовпчик).

На 1-шу, 7-му та 28-му добу абсолютна реабсорбція натрію становила  $41,4 \pm 6,5$  мкмоль/хв/100 г,  $52,4 \pm 5,5$  мкмоль/хв/100 г та  $81,1 \pm 3,2$  мкмоль/хв/100 г, відповідно, що вірогідно не відрізнялося від даних, одержаних у щурів, яким після відтворення ОХ ліпін не вводили.

Таким чином, введення ліпіну на тлі експериментальної опікової хвороби покращує функціональний стан нирок (переважно у періоди токсемії та септикотоксемії): суттєво збільшує гломерулярну фільтрацію, коригує показники азотовидільної та іонорегуляторної функцій нирок, у тому числі енергозалежних (реабсорбцію натрію).

#### **4.7. Патоморфологічні зміни в тканинах нирок щурів при експериментальній опіковій хворобі за умов корекції ліпіном**

При гістологічному дослідженні препаратів тканини нирки щурів, характерних для першої доби дії термічного чинника, на тлі застосування ліпіну виявлено порушення гемодинаміки як в кірковій, так і мозковій речовині цього органу. При оглядовому дослідженні спостерігаються зміни переважно ішемічного характеру в кірковій речовині нирки, мозкова речовина з ознаками венозного повнокров'я, діapedезом еритроцитів, набряком.

Ці зміни гістологічної структури нирки деталізовані і доповнені при дослідженні тканини на великому світлооптичному збільшенні (рис. 4.29).

Так, спостерігається недокрів'я капілярів ниркового тільця. Але вираженого спадання останніх не виявлено, тому значного зменшення їх об'єму немає. Просвіт в нирковому тільці залишається щілеподібним, містить поодинокі дрібні пластівчасті еозинофільні маси. Встановлені зміни в нирковому тільці, на нашу думку демонструють більш м'яке ішемічне пошкодженням структурних елементів ниркових тілець внаслідок розвитку шокового стану у щурів даної контрольної групи. Знаходження дрібних пластівчастих включень в просвіті даних тілець свідчить про збільшення просякання ниркового фільтру для протеїнів плазми крові.

Структурні елементи каналцевого апарату нирки щура також виявили низку морфологічних змін. Так, в просвітах проксимальних ниркових каналців, що мають неправильну форму, виявляються світло-рожевого кольору пластівчасті протеїноподібні включення. Деякі епітеліальні клітини частково втратили апікальнорозташовану речовину, але на більшості поверхні даних клітин вона зберігається.

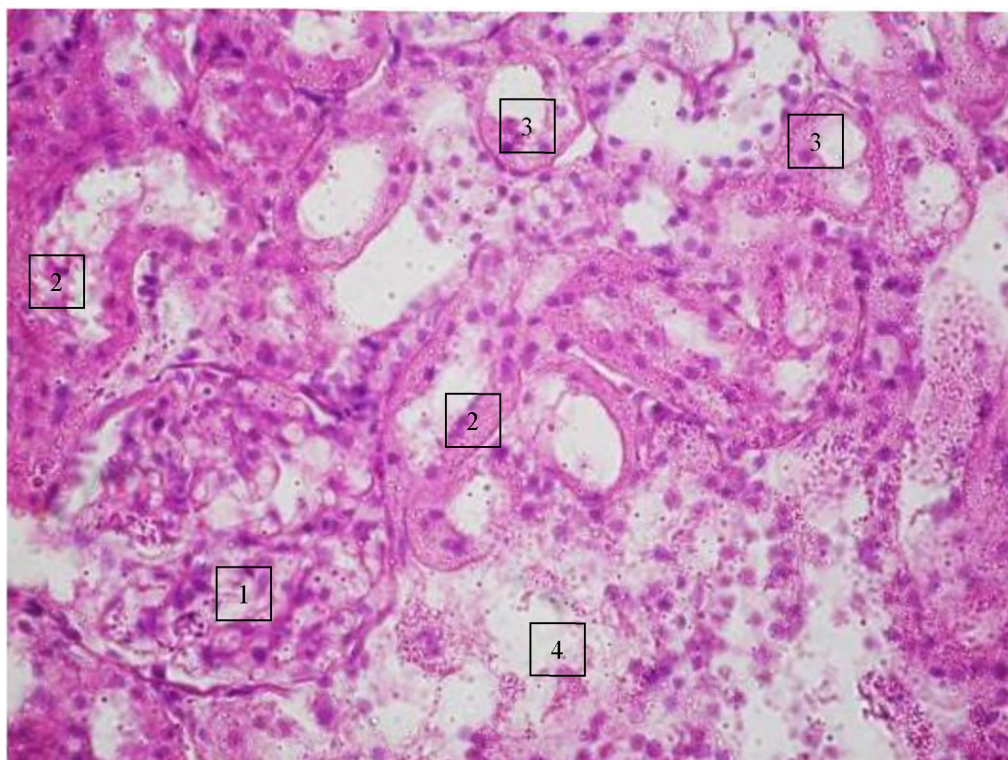


Рис. 4.29. Патоморфологічні зміни в нирці щура на 1 добу після відтворення опікової хвороби. Дослідна група з застосуванням ліпіну. Мікропрепарат. Заб. гематоксиліном та еозином. Зб. x400:

- 1 – ішемізоване ниркове тільце;
- 2 – проксимальні канальці;
- 3 – дистальні канальці;
- 4 – набряк інтерстицію.

Цитоплазма даного епітелію канальців містить дрібні гранули темно-рожевого кольору, розташовані по всій цитоплазмі.

В дистальних ниркових канальцях спостерігається місцями перерозтягнуття світло-еозинофільною рідиною цитоплазматичної оболонки клітин, подекуди епітелій містить дрібні еозинофільні гранули в цитоплазмі. Венозні судини переповнені кров'ю, в інтерстиції нирки набряк, діapedез еритроцитів.

Гістохімічне забарвлення за ван-Гізон тканини нирки щура даної контрольної групи дало можливість добре контурувати волокна колагену в складі клубочкового, каналцьового апарату, інтерстицію нирки (рис. 4.30).

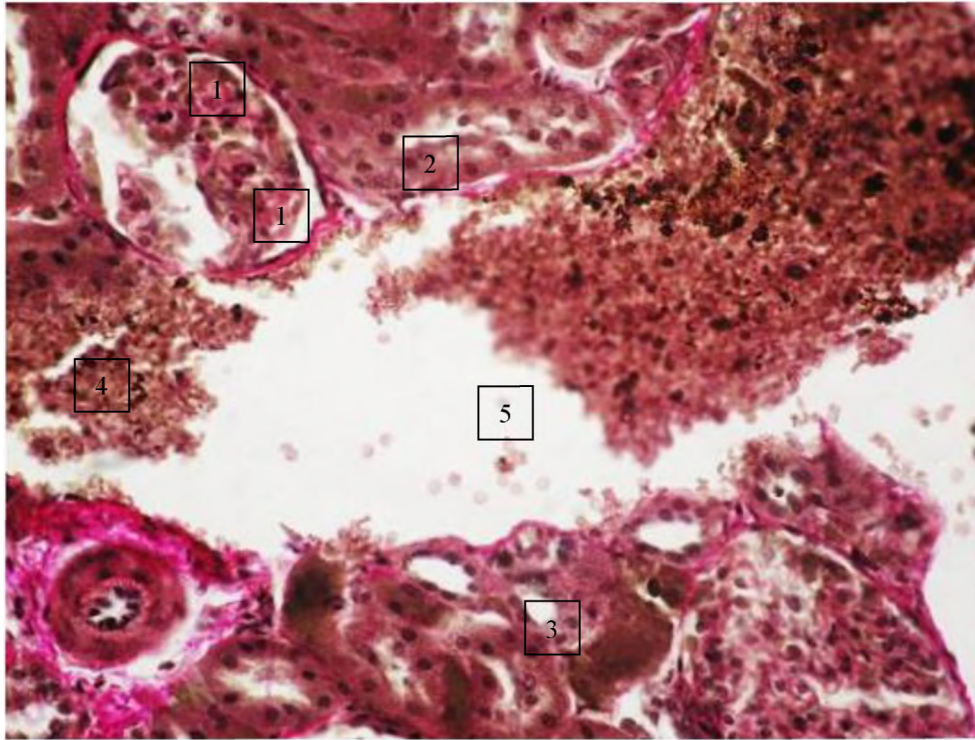


Рис. 4.30. Патоморфологічні зміни в нирці щура після 1-ї доби після відтворення опікової хвороби на тлі застосування ліпіну. Мікропрепарат. Заб. за ван-Гізоном. Зб. х400:

- 1 – артеріоли ниркового тільця;
- 2 – проксимальні каналці;
- 3 – дистальні каналці;
- 4 – крововилив;
- 5 – набряк інтерстицію.

Так, в нирковому тільці, її базальній мембрані спостерігаються ділянки зміни кольору колагенових волокон з червоного на жовто-

коричневий, набрякання їх структури. Стінка капсули клубочка виявила безперервне контурування волокнистих структур, деструктивні зміни відсутні. Проксимальні ниркові каналці з дещо набряклим епітелієм демонструють цілісність базальної мембрани, місцями набрякання колагенових волокон. Дистальні каналці з меншим просвітом, вистелені дещо сплющеним епітелієм демонструють схожі зміни стінки як і проксимальні.

В нирковому інтерстиції виявлені переповнені кров'ю венозні судини, з потоншеними червоно-забарвленими колагеновими волокнами, вихід еритроцитів до інтерстицію, набряк.

Отже, незважаючи на геодинамічні порушення ішемічного характеру в ниркових тільцях кіркової зони нирок щурів цієї групи, спостерігаються лише ознаки набряку структурних елементів ниркового фільтру, що не супроводжуються його незворотнім руйнуванням.

Оглядове дослідження гістологічних препаратів тканини нирки на 7-ий день ОХ за умов призначення ліпіну виявило зміни регенераційного характеру паренхіматозних і стромальних елементів кіркової і мозкової речовини даного органу на фоні відновлення гемодинаміки.

Велике світлооптичне збільшення гістологічних препаратів тканини нирки з'ясувало морфологічні особливості вищевказаних змін. Так гемокапіляри ниркового тільця повнокровні, дещо збільшені в об'ємі за рахунок підвищення щільності розташування клітинних елементів в них. Просвіт в нирковому тільці вузький, оптично прозорий. Перелічені зміни в нирковому тільці, на нашу думку, демонструють відновлення його структури і функціональної активності, що були обумовлені їх ішемічним пошкодженням внаслідок опікової хвороби (рис. 4.31).

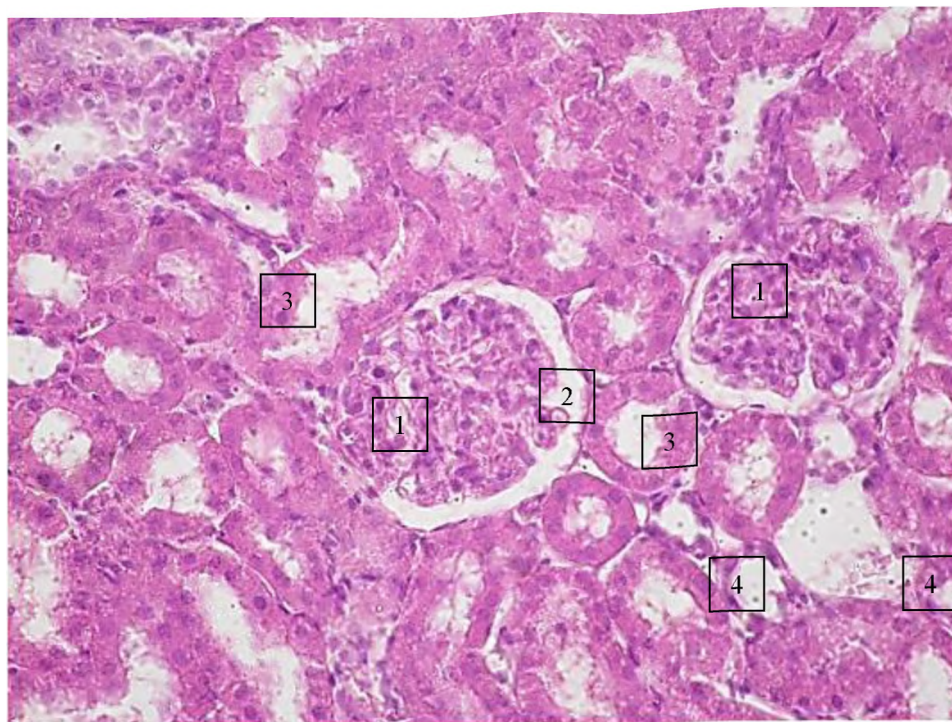


Рис. 4.31. Патоморфологічні зміни в нирці щура після 7-ї доби після відтворення опікової хвороби на тлі застосування ліпіну. Мікропрепарат. Заб. гематоксиліном та еозином. Зб. x400:

- 1 – артеріоли ниркового тільця;
- 2 – порожнина ниркового тільця;
- 3 – проксимальні канальці;
- 4 – дистальні канальці.

Дослідження особливостей морфологічної будови канальцевого апарату нирки щурів даної контрольної групи виявило поодинокі пластівчасті включення свіло-рожевого кольору в просвітах їх проксимальних і дистальних відділів. Апікальна поверхня епітелію проксимальних ниркових канальців вкрита еозинофільною речовиною. Цитоплазма даного епітелію канальців гомогенна еозинофільна, містить поодинокі дрібні гранули в базальних відділах клітини, ядро розташоване апікально. Подекуди ділянки канальців, вкриті

проліферативно-активним епітелієм з гіперхромними базофільними ядрами, що розташовані на різних рівнях від базальної мембрани мають вузький обідок цитоплазми. Таким чином, на сьому добу після дії опікової травми в каналцевому апараті нирки щурів, котрим було застосовано препарат ліпін, спостерігаються регенераційні в його епітеліальній вистілці.

Сполучна тканина, розміщена навколо каналців та судин нирки щурів даної контрольної групи містить поодинокі дрібні вогнища запальної клітинної інфільтрації. В останніх переважають клітини лімфоцитарного і макрофагального ряду. Прилеглі активовані фібробласти мають збільшені ядра, що демонструє їх активну синтетичну функцію. Відмічається повнокров'я венозних судин навколо даних вогнищ запалення.

Мозкова речовина нирок даних щурів демонструє зміни аналогічні таким в кірковій речовині. Збільшена проліферативна активність епітелію дистальних каналців, відсутній набряк тканини інтерстицію. Епітелій каналців еозинофільний, не містить оптично-виявляємих включень в цитоплазмі. Мають місце дрібні, переважно периваскулярні запальні інфільтрати.

Гістохімічне забарвлення за ван-Гізон гістологічних препаратів тканини нирки щурів даної контрольної групи виявило цілісність будови колагенових структур в клубочковому апараті нирок. Базальна мембрана гемокапілярів ниркового тільця має червоне забарвлення, демонструє безперервність розташування. Базальна мембрана проксимальних та дистальних ниркових каналців забарвлена в червоний колір, має безперервне контурування під епітеліальною вистілкою світло-коричневого кольору. В мозковій речовині нирки серед дистальних ниркових каналців визначені поодинокі дрібні вогнища сполучної тканини, що містять підвищену кількість колагенових



волокон, забарвлених в червоний колір, клітини фібробластного і лімфоцитарного ряду (рис. 4.32).

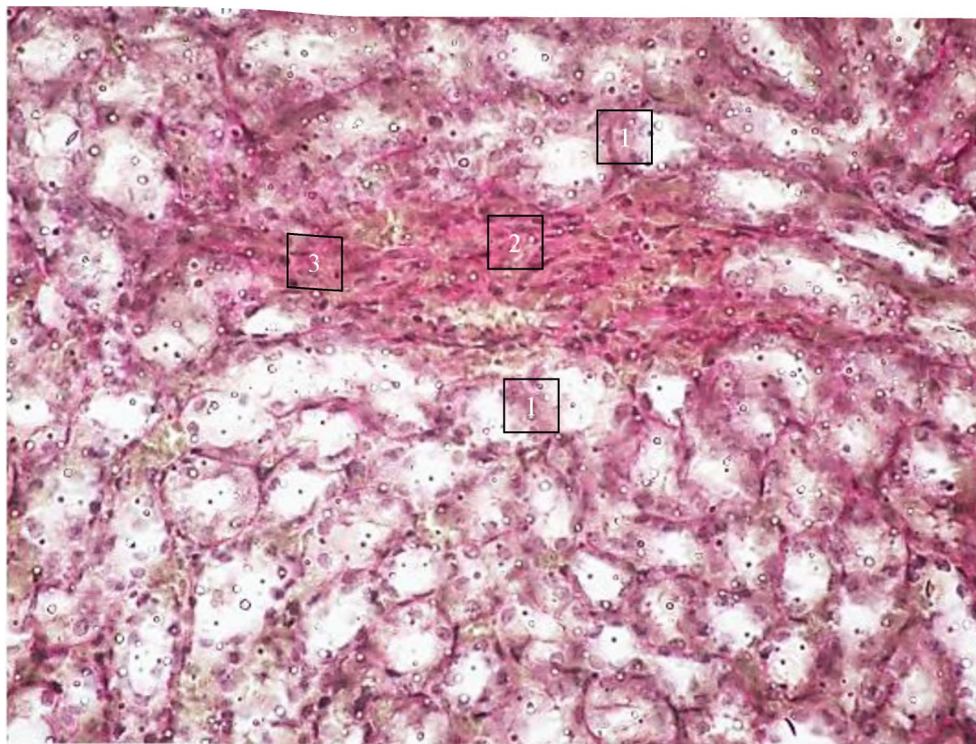


Рис. 4.32. Патоморфологічні зміни в мозковій речовині нирки щура після 7-ї доби після відтворення опікової хвороби на тлі застосування ліпіну. Мікропрепарат. Заб. за ван-Гізон. Зб. х400:

- 1 – проксимальні канальці;
- 2 – дрібне вогнище сполучної тканини;
- 3 – запальний клітинний інфільтрат.

Таким чином, застосування ліпіну має позитивний ефект на кіркову та мозкову речовину нирок щурів у динаміці експериментальної опікової хвороби, покращує морфофункціональний стан мікросудин, обмежує набряк інтерстицію та запальну інфільтрацію. Що виявляється на 1-шу добу відсутністю значного спадіння ниркових тілець; зменшенням кількості білку в ультрафільтраті крові. Переважним

збереженням еозинофільної речовини на апікальній поверхні епітелію проксимальних ниркових каналців щурів. Відсутністю пошкодження колагенових волокон у складі капсули ниркових клубочків, а пошкодження стінки каналцевого апарату має осередкований характер у вигляді фібриноїдного набрякання базальної мембрани. 7-ма доба характеризується покращенням перебігу регенераторних змін в паренхіматозних і стромальних елементах кіркової і мозкової речовини нирок тварин. Повністю відновлено еозинофільний покрив епітелію ниркових каналців, підвищена їх проліферативна активність. Виявлено зменшення кількості запального інфільтрату в інтерстиції органу, поодинокі дрібні вогнища сполучної тканини.

Основні наукові результати розділу висвітлені в статтях [79, 116, 148], тезах [6, 8, 92, 231] та інших публікаціях [77, 85].

## РОЗДІЛ 5

### АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Відтворення ОХ за методом Довганського [36] (шляхом занурення епільованої поверхні шкіри задньої кінцівки тварин у гарячу воду ( $t=+70-75$  °С) протягом 7 с під легким ефірним наркозом) супроводжувалося ураженням 12-15% поверхні шкіри. При цьому утворювався опік ША-Б ступеня, який, згідно із сучасними уявленнями, є стандартною моделлю розвитку ОХ в експерименті [46, 47]. Відомо, що у середньому в 15% випадків ОХ призводить до розвитку ГПН [39, 164, 167, 178, 208, 212, 245, 275, 288].

За нашими даними, при відтворенні експериментальної ОХ у щурів виявляються зміни функціонального стану нирок з ознаками олігурії (у фазу опікового шоку) та поліурії (в періоди токсемії та септикотоксемії) з істотним зменшенням гломерулярної фільтрації та порушенням азотовидільної та іонорегуляторної функцій нирок, що відповідає критеріям та фазності ГПН.

Вже через 1 добу після відтворення ОХ вміст креатиніну в сироватці крові підвищувався втричі порівняно з контролем. У періоди токсемії та септикотоксемії концентрація креатиніну в сироватці крові також вірогідно перевищувала значення інтактної групи.

Величина гломерулярної фільтрації, розрахована за кліренсом ендogenous креатиніну, також виявляла істотне зменшення вже на 1-шу добу після відтворення ОХ (у стадію опікового шоку). Далі протягом наступних 28 діб цей показник також поступався результату інтактної групи. Тобто гломерулярна фільтрація у періоди токсемії та септикотоксемії суттєво не нормалізувалася, що закономірно викликало ренальну азотемію.

Оскільки процес тубулярної реабсорбція натрію є енергозалежним [112], його зменшення упродовж часу дослідження свідчить про неадекватність утворення в динаміці ОХ енергопластичних субстратів через істотні порушення ниркового метаболізму.

Морфологічним віддзеркаленням функціонально-метаболического стану нирок є динаміка перебудови їхньої структури [49, 50, 64-66, 130-133]. У нашому випадку на розвиток ГПН також вказують суттєві патоморфологічні зміни як у кірковій, так і в мозковій речовинах нирок щурів, починаючи зі стадії опікового шоку, зокрема, спостерігається формування периваскулярного набряку та виражені циркуляторні зміни, коли на тлі розширення і повнокров'я судин мікроциркуляторного русла спостерігаються явища стазу, сладжів, тромбозів дрібних артерій і вен. Патоморфологічні зміни виявляються вже на через 24 години після нанесення термічної травми, що відповідає стадії опікового шоку. На 7-у добу ОХ (стадія ранньої токсемії) запальна інфільтрація інтерстицію посилюється при певному зменшенні периваскулярного набряку.

Циркуляторні та водно-електролітні порушення, опіковий шок, у розвитку якого головна роль належить ноцицептивному чиннику та гіповолемії, зазвичай, є причинами раннього (неускладненого) ГПН. Тяжкість цих розладів корелює зі ступенем опіків і площею ураженої шкіри. При цьому перебіг початкової стадії опікового шоку пов'язаний з розвитком преренального ГПН, але при тяжкому опіковому шоці створюються умови для ускладнення ГПН ішемічним гострим тубулярним некрозом і міоглобінурійним нефрозом [197, 227, 228].

Розвиток раннього ГПН у стадію опікового шоку в нашому дослідженні підтверджується падінням гломерулярної фільтрації, циркуляторними порушеннями, гіпонатріємією, ознаками гіперметаболізму.

Пізнє (відстрочене) ГПН, як правило, спостерігається через 5 діб після опіку, і, зазвичай, вважається вторинним щодо SIRS, сепсису або MODS [39, 163]. Цьому сприяє персистуюча ранова інфекція та імунодефіцитний стан, пов'язаний з опіковою кахексією та гіпопротеїнемією, комбіноване пошкодження легенів.

Відомо, що чинники як раннього, так і відстроченого ГПН (циркуляторні та водно-електролітні порушення, ранова інфекція, ендогенна інтоксикація, прозапальна гіперцитокінемія), активують імунні клітини, включаючи моноцити, макрофаги та нейтрофіли. Це забезпечується розпізнаванням лейкоцитами таких ендогенних факторів, як молекулярні структури, пов'язані з пошкодженням (Damage-Associated Molecular Patterns, DAMPs). Останні та їх екзогенні аналоги – патоген-асоційовані молекулярні шаблони (Pathogen-Associated Molecular Patterns, PAMPs) – розпізнаються за допомогою рецепторів розпізнавання образів, а саме Toll- та NOD-подібних рецепторів. Взаємодія цих рецепторів з їхніми лігандами призводить до активації NF- $\kappa$ B, головного фактора транскрипції, що бере участь в утворенні багатьох медіаторів запалення (IL-1, IL-6, IL-8, IL-18 та TNF- $\alpha$ ). Вивільнення цих цитокінів та хемокінів продовжує цикл запалення, що забезпечує СЗВ [197]. Примітно, що всі названі медіатори здатні активувати вироблення у різних органах і тканинах АФК/АФА [210, 239, 281, 295].

За нашими даними, моделювання експериментальної ОХ, починаючи з фази опікового шоку, супроводжується збільшенням у тканинах нирок продукції супероксиданіонрадикала різними джерелами (ендоплазматичним ретикулумом та NO-синтазою, мітохондріальним дихальним ланцюгом, NADPH-оксидазою лейкоцитів).

Відомо, що вироблення цього радикала є важливим фактором патогенезу як опікового запалення, так і психоемоційного стресу, як чинника ОХ [185, 236].

Процеси вільнорадикального окиснення у високій мірі впливають на молекулярні механізми відновлення структурно-функціонального стану пошкоджених органів. З одного боку, в низьких концентраціях АФК (зокрема, супероксид) необхідні на етапі трансляції синтезу білка, ймовірно, у якості сполучної ланки між дихальним ланцюгом і аденозинтрифосфатсинтазою [241, 284].

З іншого боку, відомі цитотоксичні ефекти АФК, які реалізуються при пероксидації, зокрема, порушення структури і функцій мембран (транспортної, рецепторної, ензиматичної, електроізоляційної), пошкодження структурних білків і протеогліканів, порушення структури DNA, підвищення чутливості до гідролаз, активація матриксних металопротеїназ, пригнічення інгібіторів нейтральних протеїназ, утворення вторинних біотоксинів (пероксидів ліпідів, окиснених ліпопротеїнів тощо) [71].

Поряд зі збільшенням утворення АФК, при відтворенні експериментальної ОХ, починаючи з фази опікового шоку, у тканинах нирок, згідно з отриманими нами результатами, підвищується вироблення АФА, на що вказує зростання активності NOS, сумарної та її індукцибельної ізоформи, а також збільшення концентрації пероксинітриту.

Взаємодія PAMPs і DAMPs з відповідними рецепторами з наступною активацією транскрипційних чинників (зокрема, NF- $\kappa$ B) супроводжується збільшенням у тканинах нирок експресії не тільки генів, що кодують прозапальні цитокіни, але і гена іNOS [294].

Одночасне вироблення нефроцитами високих концентрацій NO індукцибельною ізоформою NOS та супероксиданіонрадикала різними

джерелами, включаючи дихальний ланцюг мітохондрій, cNOS, NADPH-оксидазу лейкоцитів, створює передумови для утворення високотоксичної АФА – пероксинітриту [181, 240, 261], що підтверджується результатами нашого дослідження.

Збільшенню утворення АФА сприяє зменшенню генерування cNOS, що виробляє низькі концентрації NO, необхідні для забезпечення функції ендотелію, між- та внутрішньоклітинної сигналізації, у т.ч. і тій, що регулює активність iNOS [59].

За умов відтворення ОХ, за нашими даними, у тканинах нирок істотно зменшується індекс спряження cNOS, який відображає наявність субстратів (L-аргінін, O<sub>2</sub>) і кофактора тетрагідробіоптерину, необхідних для генерування NOS монооксиду азоту, а не супероксиданіонрадикала. Вважається, що будь-яке надмірне вироблення цього радикала (мітохондріями, NADPH-залежними ЕТЛ) може викликати неспряження cNOS, унаслідок чого вона стає потужним генератором АФК та активує інші джерела їхнього продукування [229].

Тобто зменшення індексу спряження cNOS вказує на можливість додаткового надходження у тканини супероксиду, що поряд зі збільшенням вироблення монооксиду азоту iNOS є важливими чинниками оксидативно-нітрозативного стресу в нирках.

Надмірне утворення АФК / АФА у тканинах нирок за умов ОХ супроводжується іншими ознаками вільнорадикальної патології - зростанням оксидативної модифікації протеїнів (супероксиданіон-радикал викликає фрагментацію білків з утворенням низькомолекулярних фрагментів з молекулярною масою <5 кДа), розвитком декомпенсованого ПОЛ при тривалому зменшенні активності антиоксидантних ферментів – супероксиддисмутази та каталази.

Оксидативно-нітрозативний стрес здатний порушувати баланс активаторів та інгібіторів протеолітичної системи [154].

За нашими даними, при дослідженні протеїназно-інгібіторного балансу в тканинах нирок за умов ОХ вже на 1-шу добу (стадія опікового шоку) виявлено підвищення загальної протеолітичної активності. У подальшому цей показник також перевищував значення контрольної групи. Загальна антитриптична активність на 1-шу добу після відтворення ОХ не виявляла суттєвого антипротеолітичного потенціалу. Далі її значення прогресивно зменшувалися протягом 21-ї доби дослідження.

Одержані результати свідчать про те, що за умов експериментальної ОХ у тканинах нирок відбувається активація протеолітичних процесів, починаючи зі стадії опікового шоку, на тлі зменшення рівня інгібіторів протеаз, що вказує на істотний дисбаланс протеїназно-інгібіторного потенціалу за декомпенсаторним типом.

Зміщення рівноваги між деградацією та синтезом внутрішньоклітинних протеїнів, як відомо, супроводжується некробіозом нефроцитів, порушенням функціонування білкових систем регуляції транскрипції та метаболізму [137].

Дійсно, за нашими даними, при відтворенні експериментальної ОХ, починаючи з фази опікового шоку, у тканинах нирок порушується білковий обмін, що супроводжується деполімеризацією колагену та протеогліканів, розвитком ендогенної інтоксикації, пов'язаної зі збільшенням продуктів деградації протеїнів з молекулярною масою 300-5000 Да (молекул середньої маси).

Компоненти екстрацелюлярного матриксу нирок, за сучасними уявленнями, мають істотний вплив на їхній метаболізм і функціонування [149, 204, 246, 252]. Так, нирки виявилися надзвичайно чутливими до експресії протеогліканів (гепаран- та хондроїтинсульфатів), генетичний дефіцит вироблення яких призводить до тяжкої ниркової патології [186].



Збільшення за умов ОХ у тканинах нирок молекули середньої маси, які виконують роль ендогенних токсинів, є несприятливим чинником через їхню здатність змінювати фізико-хімічні властивості мембран, сприяючи їх ушкодженню, зокрема, через процеси ПОЛ [70].

Генералізований характер гіперкатаболізму у тканинах нирок за умов експериментальної ОХ притаманний не тільки білковому обміну, але і ліпідному метаболізму. Так, при відтворенні ОХ, починаючи з фази опікового шоку, у тканинах нирок значно активується ліполіз, що підтверджується змінами ліпідного складу мембран, зокрема, зменшенням вмісту загальних фосфоліпідів та триацилгліцеролів. При цьому значно зростає концентрація вільних жирних кислот.

Збільшення концентрації ВЖК при експериментальній ОХ може бути пов'язаною зі зростанням активності фосфоліпази  $A_2$ , зменшенням окиснення цих сполук та пригніченням реакціювання [118]. Припускають також зниження включення ВЖК у фосфоліпиди та триацилгліцероли.

Метаболічні розлади за умов ОХ впливають на вуглеводний обмін, зокрема, на вміст субстратів і кінцевих продуктів гліколізу [120, 188, 224]. Відомо, що при ураженні нирок істотно падає активність LDH у субклітинних фракціях. Наслідком цього може бути збільшення вмісту лактату в клітинах, що сприяє розвитку ниркової недостатності [233, 291]. Втрата нефроцитами LDH розглядається як точний показник ступеня загибелі клітин канальців [291]. Руйнування нефроцитів супроводжується збільшенням LDH у крові і сечі, що робить визначення її активності в біологічних рідинах цінним діагностичним маркером патології нирок [142].

Тому дослідження активності LDH у тканинах нирок є важливим лабораторним тестом, що дозволяє виявити порушення в

функціонуванні ферменту на ранніх стадіях формування ниркової недостатності.

За нашими даними, при відтворенні експериментальної ОХ, починаючи з фази опікового шоку, у тканинах нирок пригнічується активність загальної лактатдегідрогенази, що є прогностично несприятливим показником формування ниркової недостатності через ризик розвитку лактоацидозу.

При нестачі кисню за умов порушення циркуляторних процесів у нирках NADH, що утворюється, реокиснюється не за рахунок  $O_2$  у мітохондріях, куди NADH потрапляє через мітохондріальні  $H^+$ -транспортувальні шунти, а за рахунок пірувату, що відновлюється за допомогою LDH в лактат. Це призводить до підвищення концентрації останнього [113].

Одержані результати узгоджуються з даними нашого попереднього дослідження, виконаного разом зі співавторами [116], де було показано, що при ОХ у тканинах нирок щурів відбувається активація анаеробного гліколізу, що супроводжується підвищенням рівня лактату і зниженням рівня пірувату. Найвищий рівень лактоацидозу виявляється в період ранньої токсемії.

Перспективним засобом лікування ГПН при ОХ, на наш погляд, може вважатися ліпосомальна форма природного ліофілізованого фосфатидилхоліну – препарат «Ліпін». Ця думка ґрунтується на наявності у нього потужної антигіпоксичної, антиоксидантної, мембранопротекторної, протизапальної, дезінтоксикаційної та органопротекторної дії, здатності покращувати регіонарну гемодинаміку в різних органах [35]. Ліпін, призначений у стадію опікового шоку та ранньої токсемії, виявляє позитивну дію на функцію зовнішнього дихання [118, 122, 124], але як засіб превенції та лікування ГПН за умов ОХ він не досліджувався. Проте відомо, що ліпін має нефропротекторні

властивості, які пов'язані з обмеженням порушень структурної та функціональної цілісності плазматичних мембран епітелію нирок шляхом гальмування розвитку ішемічних процесів та надлишкового утворення вільних радикалів на рівні нефроцитів та їхніх органел [40, 41, 55, 57].

Дійсно, наші дослідження підтверджують здатність ліпіну відновлювати у тій або іншій мірі структуру та функції нирок у динаміці ОХ. Згідно з отриманими результатами, застосування ліпіну виявляє позитивну дію на кіркову та мозкову речовину нирок щурів на стадіях опікового шоку та ранньої токсемії експериментальної ОХ, покращує морфофункціональний стан мікросудин, обмежує набряк інтерстицію та запальну інфільтрацію.

Введення ліпіну на тлі ОХ покращують функціональний стан нирок (переважно у періоди токсемії та септикотоксемії), зокрема суттєво збільшує гломерулярну фільтрацію. Так, кліренс ендogenous креатиніну у стадію пізньої токсемії та септикотоксемії вірогідно перевищував результати відповідних груп порівняння на 14-ту, 21-шу та 28-му добу дослідження.

Було виявлено коригувальну дію ліпіну на показники азотовидільної та іонорегуляторної функцій нирок, у тому числі енергозалежних (реабсорбцію натрію). Так, при оцінці азотовидільної функції нирок за умов введення ліпіну на тлі експериментальної ОХ виявлялося достовірне зменшення концентрації креатиніну в сироватці крові порівняно з даними груп порівняння у стадію пізньої токсемії та септикотоксемії (на 14-ту та 21-шу добу після моделювання ОХ). При дослідженні натрійрегуляторної функції нирок при призначенні ліпіну на тлі ОХ вірогідно знижувалася екскреція натрію та зростала його реабсорбція у стадії токсемії та септикотоксемії, особливо, на 14-ту та 21-шу добу після термічної травми.

Позитивні зміни патоморфологічної картини нирок та їхніх функцій при експериментальній ОХ підтверджуються покращенням метаболічних показників. Так, введення ліпіну суттєво обмежує у динаміці експериментальної ОХ розвиток оксидативного стресу в тканинах нирок. Це, зокрема, підтверджується вірогідним зменшенням продукції АФК – супероксиданіонрадикала різними джерелами (ендоплазматичним ретикулумом та NO-синтазою, мітохондріальним дихальним ланцюгом, NADPH-оксидазою лейкоцитів).

Це, вочевидь, може бути пов'язано зі здатністю ліпіну стабілізувати структури плазматичні та внутрішньоклітинні мембрани, а також зберігати ультраструктуру та функцію мітохондрій та ендоплазматичного ретикулума [35]. За умов гіпоксії, пов'язаної з циркуляторними розладами у нирках у динаміці ОХ, порушуються бар'єрна та матрична функції клітинних мембран, спроможність створювати та підтримувати іонні градієнти й електричні потенціали, а також активація циторецепторів, між- та внутрішньоклітинна сигналізація. Все це зумовлено деструкцією ліпідного шару, мембранозв'язаних ферментних комплексів, компонентів цитоскелету, рецепторів до численних подразників. Здатність ліпіну коригувати гіпоксичні та ішемічні ураження пов'язують з покращенням кисневого забезпечення тканин за рахунок підвищення швидкості дифузії кисню, оптимізацією мікроциркуляції та реологічних властивостей крові [44]. Наслідком цього є зменшення кількості структурно-змінених мітохондрій, пошкоджень їхньої зовнішньої та внутрішньої мембран, відновлення щільності матриксу та цілісності крист [35, 107]. За цих умов усуваються умови для 1-, 2- та 3-електронного відновлення молекулярного кисню на рівні мітохондріальних ферментних комплексів: NADH – убіхіноноксидоредуктаза, убіхінонол – цитохром с оксидоредуктаза та цитохроми b-c<sub>1</sub> [26, 153, 173], що створює

передумови для покращення енергозалежних ниркових процесів, зокрема, реабсорбції іонів натрію.

Окрім того, при застосуванні ліпіну після відтворення ОХ нами виявлено у тканинах нирок зменшення продукування АФА, пов'язаному зі зниженням активності NOS за рахунок її індукційної ізоформи, що поряд з падінням швидкості генерування супероксиданіонрадикала створює менші умови для утворення пероксинітриду.

При цьому, за нашими даними, збільшується активність cNOS, що вказує на здатність ліпіну коригувати ендотеліальну дисфункцію. Розрахунок індексу спряження cNOS виявляє зменшення роз'єднаної роботи цього ферменту, що сприяє більш ефективному функціонуванню механізму NO/cGMP та знижує ризик утворення додаткової кількості супероксиданіонрадикала NADPH-залежним ЕТЛ у складі NOS.

Обмеження в тканинах нирок при застосуванні ліпіну на тлі ОХ продукування прооксидантів – АФК / АФА – закономірно позначається на подальших стадіях вільнорадикального окиснення, що виявляється у зменшенні оксидативної модифікації білків та ПОЛ. Це підтверджується зниженням у тканинах нирок вмісту окисно-модифікованих протеїнів та зменшенням тривалості декомпенсованого перебігу ПОЛ, чому також сприяє підвищення антиоксидантного потенціалу, активності SOD і каталази.

Корекція тканинної гіпоксії у життєво важливих органах на ранніх стадіях розвитку ОХ обмежує не тільки розвиток оксидативно-нітрозативного стресу в нирках та запобігає суттєвим порушенням їхніх функцій, але і обмежує явища гіперметаболізму та СЗВ. Останні, згідно із сучасними уявленнями, за умов ОХ є наслідками PAMPs і DAMPs-індукованої активації транскрипційних чинників, головним з яких вважається NF-κB [197], через що збільшується експресія пов'язаних з цими чинниками генів прозапальних і прооксидантних білків

(ксантиноксидоредуктази, iNOS, циклооксигенази, ліпоксигенази, мікосомальних монооксигеназ, gp91 phox та ін.), а також гістолітичних ферментів (матриксних металопротеїназ) тощо [226].

Дійсно, результати наших досліджень підтверджують здатність ліпіну обмежувати у динаміці експериментальної ОХ протеолітичну активність та деполімеризації компонентів позаклітинного матриксу нирок – колагену та протеогліканів, істотно зменшувати вміст ендогенних токсинів (особливо в період септикотоксемії). Введення ліпіну на тлі ОХ закономірно обмежує у тканинах нирок ліполіз, що підтверджується підвищенням вмісту загальних фосфоліпідів та триацилгліцеролів, зменшенням концентрації ВЖК. Оскільки останні є чинниками роз'єднання окиснювального фосфорилування [257], а зниження їхньої концентрації у тканинах нирок має підвищувати ефективність аеробних механізмів синтезу АТФ. При цьому, за нашими даними, у періоди опікового шоку, ранньої токсемії та септикотоксемії збільшується активність загальної лактатдегідрогеназа, що обмежує ризик розвитку лактоацидозу.

Примітно, що про зниження маркерів ацидозу під дією ліпіну повідомлялося при відтворенні різних моделей патологічних процесів [35], у тому числі у тканинах легень при відтворенні в експерименті на щурах ОХ [116, 118]. Зменшення концентрації молочної кислоти та зростання рівня піровиноградної кислоти на всіх стадіях ОХ свідчить про антигіпоксичну дію ліпіну [122].

Підсумовуючи результати експериментального дослідження (рис. 5.1) слід наголосити, що ОХ викликає суттєві функціональні та патоморфологічні розлади, що вказують на розвиток гострої ниркової недостатності, або за термінологією робочої групи міжнародного консорціуму AKIN – гострого пошкодження нирок.

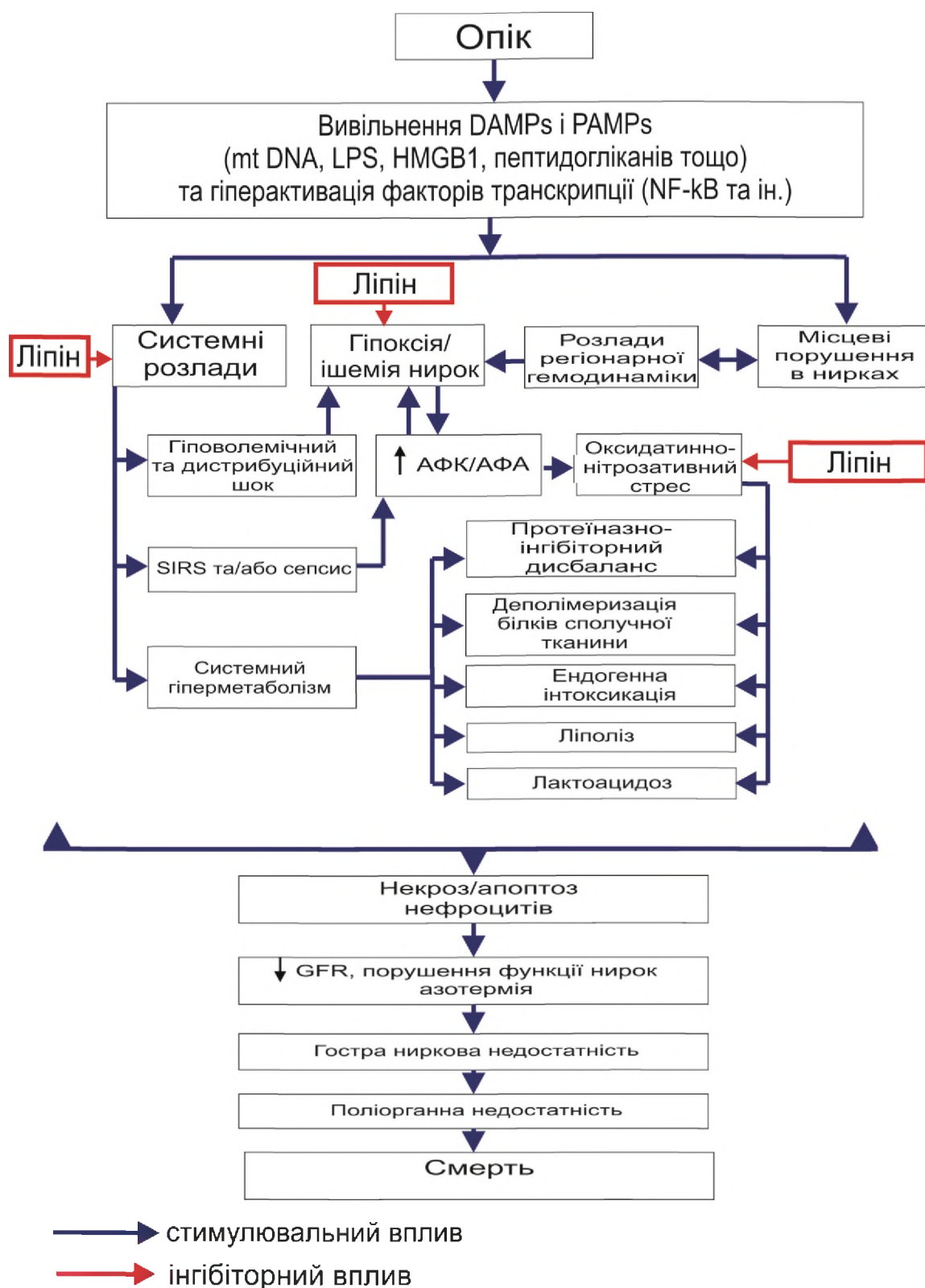


Рис. 5.1. Концептуальна схема патогенезу метаболічних, функціональних і структурних розладів нирок за умов опікової хвороби (на підставі результатів власних досліджень та даних літературних джерел).

Ця патологія супроводжується ознаками оксидативно-нітрозативного стресу в тканинах нирок, дисбалансом протеїназно-інгібіторного потенціалу за декомпенсаторним типом, деполімеризацією колагену та протеогліканів, розвитком ендогенної інтоксикації, пов'язаної зі збільшенням продуктів деградації протеїнів з молекулярною масою 300-5000 Да (молекул середньої маси), а також ліполізом.

Застосування ліпіну як засобу патогенетичної терапії гострого пошкодження нирок після термічного ураження шкіри супроводжується зменшенням патоморфологічних змін цих органів, покращує їхню екскреторну та іонрегуляторну функції, обмежує ознаки оксидативно-нітрозативного стресу, коригує показники ліпідного, протеїнового та вуглеводного обміну, що доводить наявність у ліпосомальної форми фосфатидилхоліну нефропротекторних властивостей за умов експериментальної опікової хвороби.



## ВИСНОВКИ

У дисертації наведене теоретичне узагальнення і розв'язання наукового завдання, що полягає у з'ясуванні закономірностей розвитку оксидативно-нітрозативного стресу, протеїназно-інгібіторного дисбалансу та гіперкатаболізму білків і ліпідів у тканинах нирок з порушенням їх функціонального та морфологічного стану у динаміці розвитку експериментальної опікової хвороби та при застосуванні ліпосомальної форми фосфатидилхоліну (ліпіну).

1. Моделювання опікової хвороби супроводжується розвитком оксидативно-нітрозативного стресу в тканинах нирок, що підтверджується суттєвим збільшенням продукції супероксиданіонрадикала різними джерелами (ендоплазматичним ретикулумом та NO-синтазою, мітохондріальним дихальним ланцюгом, NADPH-оксидазою лейкоцитів), підвищенням активності індукцйбельного ізоферменту NO-синтази (в стадію опікового шоку – в 2,83 раза,  $p < 0,001$ ) при зменшенні індексу спряження її конститутивних ізоформ (в стадію опікового шоку – в 1,85 раза,  $p < 0,001$ ), збільшенням концентрації пероксинітриту (в стадію опікового шоку – в 3,18 раза, в стадію септикотоксемії – в 2,56 раза,  $p < 0,001$ ), надмірною окисною модифікацією протеїнів, декомпенсованим пероксидним окисненням ліпідів.

2. При відтворенні опікової хвороби у тканинах нирок виявляються катаболічні розлади з дисбалансом протеїназно-інгібіторного потенціалу за декомпенсаторним типом, деполімеризацією колагену та протеогліканів, розвитком ендогенної інтоксикації, зменшенням вмісту загальних фосфоліпідів (у стадію опікового шоку – на 27,6%; в стадію токсемії – на 23,5%,  $p < 0,001$ ) та триацилгліцеролів (у

стадію опікового шоку – на 48,9%, в стадію токсемії – на 54,9%;  $p < 0,001$ ), зростанням концентрації вільних жирних кислот (у стадію опікового шоку – в 2,21 раза; в стадію токсемії – в 2,4 раза,  $p < 0,001$ ) та пригніченням активності загальної лактатдегідрогенази (в стадію опікового шоку – на 27,9%,  $p < 0,001$ ).

3. Відтворення опікової хвороби у щурів супроводжується змінами функціонального стану нирок та їх структури, характерними для гострої ниркової недостатності, з ознаками олігурії (у фазу опікового шоку) та поліурії (в періоди токсемії та септикотоксемії) з істотним зменшенням швидкості гломерулярної фільтрації (у стадію опікового шоку – на 65,5%; в стадію токсемії – вдвічі; в стадію септикотоксемії – на 41,4%,  $p < 0,001$ ), порушенням азотовидільної та натрійрегуляторної функцій нирок, формуванням у кірковій і мозковій речовинах нирок периваскулярного набряку та розладів мікроциркуляції.

4. Введення ліпосомальної форми фосфатидилхоліну суттєво обмежує у динаміці експериментальної опікової хвороби розвиток оксидативно-нітрозативного стресу в тканинах нирок, що підтверджується вірогідним зменшенням продукції супероксиданіонрадикала, активності NO-синтази за рахунок її індукбельної ізоформи (у стадію опікового шоку – на 35,9%; в стадію токсемії – на 43,1%,  $p < 0,001$ ), усуненням дисбалансу між iNOS та cNOS зі збільшенням активності та спряження останньої, зменшенням концентрації пероксинітриду (в стадію опікового шоку – на 34,3%; в стадію пізньої токсемії – на 44,3%; в стадію септикотоксемії – на 44,3%,  $p < 0,001$ ), вмісту окисно-модифікованих протеїнів (у стадію опікового шоку – на 17,4%; в стадію пізньої токсемії – на 32,8%,  $p < 0,001$ ), підвищенням антиоксидантного потенціалу та зменшенням тривалості декомпенсованого перебігу пероксидного окиснення ліпідів.

5. Застосування ліпосомальної форми фосфатидилхоліну значно обмежує у динаміці експериментальної опікової хвороби катаболічні розлади в тканинах нирок: протеолітичну активність, деполімеризацію білків сполучної тканини (колагену та протеогліканів), ліполіз, істотно зменшує розвиток ендогенної інтоксикації (особливо в період септикотоксемії), збільшує активність лактатдегідрогенази.

6. Введення ліпосомальної форми фосфатидилхоліну на тлі експериментальної опікової хвороби покращує функціональний стан і структуру нирок (переважно у періоди токсемії та септикотоксемії): суттєво збільшує гломерулярну фільтрацію (в стадію пізньої токсемії – на 24,1%,  $p < 0,001$ ; в стадію септикотоксемії – на 29,4%,  $p < 0,01$ ), коригує показники азотовидільної та натрійрегуляторної функцій нирок, обмежує порушення мікроциркуляції, набряк інтерстицію та запальну інфільтрацію у кірковій і мозковій речовинах нирок.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Абдуллоев Дж А, Холов БА, Чакалов ТГ, Зубайдов ТУ. Влияние реамберина в сочетании с мексидолом на показатели гомеостаза у больных с термической травмой. Вестник Авиценны. 2013;(4):32-35.
2. Алексеев АА, Лавров ВА. Острая ожоговая токсемия. Российский медицинский журнал. 1998;(2):41-43.
3. Бадюк МІ, Жупан ББ, Ковида ДВ та ін. Інноваційні проекти в медичному забезпеченні збройних сил України в умовах ведення антитерористичної операції. Медичне забезпечення антитерористичної операції: науково-організаційні та медико-соціальні аспекти: збірник наукових праць. К.: ДП НВЦ «Пріоритети»; 2016. С. 54-59.
4. Баринов ЕФ, Карасьов ІВ. Метаболічне забезпечення адаптаційних реакцій нефронів після термічної травми шкіри. Буков. мед. вісн. 2004;8(4):91-94.
5. Баринов ЕФ, Фісталь ЕЯ, Баринов ОЕ. Вплив термічного ушкодження на реактивність нейроендокринної системи. Фізіол. журн. 2002; 48(4):43-46.
6. Басараб ЯО. Вплив ліпіну на показники екскреторної та іонорегуляторної функцій нирок щурів за умов експериментальної опікової хвороби. Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція: тези доповідей III Науково-практичної Інтернет-конференції з міжнародною участю (Харків, 19 листопада 2020 р. ). Харків: Вид-во НФаУ; 2020. С. 58.
7. Басараб ЯО, Нетюхайло ЛГ. Стан вільнорадикальних процесів та антиоксидантної системи в нирках щурів в різні стадії експериментальної опікової хвороби. Таврический медико-биологический вестник. 2012;15(3, ч. 1):31-33.

8. Басараб ЯО, Ніколенко ДЄ. Патоморфологічні зміни в тканинах нирок щурів при експериментальній опіковій хворобі за умов корекції ліпосомальною формою фосфатидилхоліну. Медична наука в практику охорони здоров'я: всеукр. наук.-практ. конф.: мат. доп. (Полтава, 27 листопада 2020 р.). Полтава, 2020. С.32.

9. Басараб ЯО. NO-ергічна система в тканинах нирок при опіковій хворобі. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. 2019;19(2):107-109.

10. Бойчук ТМ, Роговий ЮЄ, Попович ГБ. Патофізіологія гепаторенального синдрому при гемічній гіпоксії. Чернівці: Медичний університет; 2012. 192 с.

11. Боровиков ВП. STATISTICA: искусство анализа данных на компьютере. Для профессионалов. СПб. : Питер; 2003. 688 с.

12. Веремеенко КН, Голобородько ОП, Кизим АИ. Протеолиз в норме и при патологии. К .: Здоровья; 1988. 200 с.

13. Вильдяева МВ. Обоснование применения мексиданта в комплексном лечении больных с термической травмой [диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук]. Саранск, ГОУВПО «Мордовский государственный университет»; 2009. 98 с.

14. Ганеева ЛА, Зайнуллин ЛИ, Абрамова ЗИ, Тенишева НХ. Биохимия: практикум. Казань: ИСБ; 2015. 176 с.

15. Гоженко АИ, Войтенко АМ, Кухарчук АЛ и др. Методы изучения почек при токсиколого-гигиенических исследованиях: методические рекомендации. Одесса; 1991. 23 с.

16. Гоженко АИ, Доломатов СИ, Бадьин ИЮ и др. Почечные механизмы регуляции цикла оксида азота у белых крыс при нагрузке нитритом натрия. Нефрология. 2005;9(3):95–98.

17. Гоженко АИ, Трусова МВ. Влияние глутаргина и аргинина на течение индуцированной ифосфамидом экспериментальной почечной недостаточности у белых крыс. Нефрология. 2007;11(3):82–85.

18. Гоженко АИ, Федорук ОС, Погоріла ІВ. Вплив аргініну на функціональний стан нирок у щурів при сулемовій нефропатії. Фізіол. журн. 2002;48(3):26–30.

19. Гоженко АИ. Теория болезни. Одесса: Феникс; 2017. 236с.

20. Гоженко АИ. Функционально-метаболический континуум. Журн. НАМН України. 2016;22(1):3-8

21. Гоженко АІ, Гришко ЮМ, Граматюк СМ. Роль білкового та ліпідного обмінів в енергетичному забезпеченні організму. Клінічна та експериментальна патологія. 2019;18(3):107-116.

22. Гоженко АІ, Гришко ЮМ. Функціонально-метаболический континуум: фізіологія і патологія. Полтава: ТОВ НВП «Укрпром-торгсервіс»; 2020. 200 с.

23. Горошко ОМ, Музыка НЯ, Паламар АО. Вплив ліпосомального кверцетину-ліпофлавонолу та ліпіну на процеси пероксидації ліпідів та білків при експериментальній гострій нирковій недостатності за умов одноразового введення. Молодий вчений. 2014;(12):238-240.

24. Горошко ОМ. Вплив ліпіну як основи ліпосомальної форми кверцетину на функціональний стан нирок у щурів при багаторазовому введенні. Український біофармацевтичний журнал. 2014;(4):41-44.

25. Горошко ОМ. Порівняння впливу ліпіну як основи ліпосомальної форми ліпофлавонолу на функціональний стан нирок у щурів за умов модельної патології. Буковинський медичний вісник. 2014;18(3):49-52.

26. Гривенникова ВГ, Виноградов АД. Генерация активных форм кислорода митохондриями. Усп. биол. хим. 2013;53:245-296.

27. Гринь ИВ, Звягинцева ТВ, Гринь ИИ, Кривошапка АВ. Влияние мази тиотриазолина с наночастицами серебра на состояние окислительно-антиоксидантного гомеостаза в очаге повреждения при термическом ожоге в эксперименте. Актуальні проблеми транспортної медицини. 2016;(2):122–128.

28. Гринь ИВ, Звягинцева ТВ, Гринь ИИ. Влияние мази тиотриазолина с наночастицами серебра на содержание метаболитов оксида азота при экспериментальном термическом ожоге. Фармакологія та лікарська токсикологія. 2017;(1):25–30.

29. Гринь ИВ, Звягинцева ТВ. Влияние мази тиотриазолина с наночастицами серебра на содержание IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$  в сыворотке крови и очаге при экспериментальном термическом ожоге. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2015;15(2):171–175.

30. Гринь ИВ, Звягинцева ТВ. Влияние мази тиотриазолина с наночастицами серебра на содержание IL-10 в сыворотке крови и очаге повреждения при экспериментальном термическом ожоге. Актуальні проблеми транспортної медицини. 2015;(3):109–113.

31. Гринь ИВ. Фармакологічна ефективність мазі на основі тіотриазоліну та наночасток срібла при експериментальному термічному ушкодженні шкіри [автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук]. Київ, ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України»; 2017. 23 с.

32. Гула НМ, Чумак АА, Бердишев АГ та ін. Протизапальний вплив N-стеароїлетаноламіну на експериментальну опікову травму в щурів. Український біохімічний журнал. 2009;81(2):107-116.

33. Даниелян КС, Акопян ЖИ. Математический анализ наборов изоферментов лактатдегидрогеназы в тканях крыс. Биол. журн. Армении. 1979; XXXII(4): 330-336.

34. Добреля НВ, Бойцова ЛВ, Данова ІВ. Правова база для проведення етичної експертизи доклінічних досліджень лікарських засобів з використанням лабораторних тварин. Фармакологія та лікарська токсикологія. 2015;2:95-100.

35. Добреля НВ, Хромов ОС, Бухтіарова ТА. Ліпін за гіпоксичних станів: від експерименту до клініки. Фармакологія та лікарська токсикологія. 2020;14(3):166–176.

36. Довганский АП. Материалы к патогенезу ожоговой болезни: [автореферат дисертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук]. Кишинев; 1971. 32с.

37. Драннік ГМ, Мигаль ЛЯ, Нікуліна ГГ та ін. Цитокіно-ензимуричні біомаркери відновлення функціонального стану паренхіми нирки у дітей після реконструктивної корекції вроджених вад уретеро-везикального сегмента. Імунологія та алергологія: наука і практика. 2020;(1):4-11.

38. Дубініна ОЮ. Окиснювальний стрес і окиснювальна модифікація протеїнів. Мед. хімія. 2001;3(2):5-12.

39. Ермоленко ВМ, Николаев АЮ. Острая почечная недостаточность. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 240 с.

40. Игнатенко ГА, Мухин ИВ. Влияние липосомальных препаратов на альвеолярно-капиллярную проницаемость при коморбидной ренопульмональной патологии. Український пульмонологічний журнал. 2009;(4):50-53.

41. Игнатенко ТС. Влияние липосомальных препаратов на течение хронического кардио-ренального синдрома у гипертензивных больных хроническим гломерулонефритом с сердечно-сосудистыми нарушениями. Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології. 2010;(3):260-272.



42. Кайдашев ПІ, редактор. Методи клінічних та експериментальних досліджень в медицині. Полтава; 2003. 320 с.

43. Камышников ВС. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике. Минск: Беларусь; 2000. 463с.

44. Килимниченко ОІ. Застосування ліпіну в комплексному лікуванні гіпоксій різноманітної етіології [автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук]. Дніпропетровськ, Дніпропетровська держ. медична академія; 1998. 17 с.

45. Клименко МО, Нетюхайло ЛГ, Басараб ЯО, Сухомлин ТА, Бондаренко ВВ, Харченко СВ. Механізми ушкодження внутрішніх органів при опіковій хворобі. Інтегративні механізми патологічних процесів: від експериментальних досліджень до клінічної практики: VII пленум Укр. наук. тов. патофізіологів та наук.-практ. конф., присвячені 110-річчю з дня народження чл.-кор. АМН СРСР, проф. М. Н. Зайка: мат. доп. (Полтава, 11-12 жовтня 2018 р. ). Полтава; 2018. С. 37-38.

46. Клименко МО, Нетюхайло ЛГ. Опікова хвороба (патогенез і лікування). Полтава; 2009. 118 с.

47. Клименко МО, Нетюхайло ЛГ. Структурно-метаболическі зміни легень та їх корекція при опіковій хворобі. GlobeEdit; 2020. 124 с.

48. Кліщ ІП. Корекція субмікроскопічних змін компонентів респіраторного відділу легень фосфатидилхоліновими ліпосомами при експериментальній гострій нирковій недостатності. Український журнал медицини, біології та спорту. 2019;4(1):46-51.

49. Ковальчук АИ, Черкасов ЭВ, Дзевульская ИВ и др. Влияние комбинированных гиперосмолярных растворов на нанопроцессы в стенке кровеносных капилляров в интерстициальном матриксе внутренних органов при ожоговой болезни. Український науково-медичний молодіжний журнал. 2014;2(81):5-10.

50. Ковальчук АИ, Черкасов ЭВ, Дзевульская ИВ и др. Структурные механизмы цитопротекции во внутренних органах при инфузионной терапии ожоговой болезни. *Biomedical and Biosocial Anthropology*. 2014;23:6-12.

51. Козинець ГП, Коваленко ОМ, Повстяний МЮ. Ожоговая болезнь: современные методы лечения. *Журнал практичного лікаря*. 2004;(1):19-23.

52. Козинець ГП, Осадча ОІ, Боярська ГМ, Калашников ВВ. Клінічна ефективність препарату Лактопротеїн з сорбітолом у хворих з глибокими та поширеними опіками. *Клін. хірургія*. 2008;(9):31-33.

53. Козинець ГП, Слесаренко СВ, Повстяной НЕ и др. Ожоговая интоксикация. Патогенез, клиника, принципы лечения. К. : Феникс; 2004. 272 с.

54. Козинець ГП, Слесаренко СВ, Шейман БС. Ожоговая интоксикация. Дифференцированные подходы к детоксикационной терапии. *Комбустология*. 2003;(16):8-11.

55. Король ЛВ, Мигаль ЛЯ, Дудар Ю, Шіфріс ІМ. Оцінка ефективності корекції ліпіном оксидантно-антиоксидантного статусу хворих на хронічну хворобу нирок V Д стадії. *Український журнал нефрології та діалізу*. 2017;(3):88-89.

56. Король ЛВ, Мигаль ЛЯ, Нікуліна ГГ. Біохімічні методи оцінки оксидативного статусу у хворих на хронічну хворобу нирок: методичні рекомендації. Київ; 2013. 30 с.

57. Король ЛВ, Нікуліна ГГ. Оксидативные процессы в поражении клеточных мембран при гломерулонефрите и их коррекция с помощью липосомального препарата «Липин». *Український журнал нефрології та діалізу*. 2005;(3):31-33.

58. Королюк МА, Иванова ЛИ, Майорова ИГ. Метод определения активности каталазы. *Лаб. дело*. 1988;(1):16-19.

59. Костенко ВО, Соловйова НВ, Коваленко ОВ та ін. Механізми ауторегуляції утворення оксиду азоту в організмі ссавців та їх порушення при розвитку патологічних процесів. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. 2011;11(3):150-154.

60. Костенко ВО, Цебржинський ОІ. Продукція супероксидного аніон-радикала та оксиду азоту у тканині нирок після хірургічного втручання. Фізіол. журн. 2000; 46(5):56-62.

61. Кочетыгов НИ. Ожоговая болезнь: монография. Л. : Медицина; 1973. 244 с.

62. Кошиль ЮЕ, Климов АГ, Тарасенко МЮ. Влияние различных объемов инфузионной терапии на транспорт и потребление кислорода в периоде шока у тяжелообожженных. Вестник хирургии. 2001;160(3):60-63.

63. Лаврешин ПМ, Владимирова ОВ, Гобеджишвили ВК и др. Термические и химические повреждения. электротравма: учебное пособие. Ставрополь: Изд-во СтГМУ; 2017. 144 с.

64. Лахтадир ТВ. Структурні зміни кіркової речовини нирок щурів у пізні терміни після опікової травми шкіри за умов інфузії ізотонічного розчину натрію хлориду. Вісник морфології. 2017;23(2):211-218.

65. Лахтадир ТВ. Структурні зміни кіркової речовини нирок щурів у пізні терміни після опікової травми шкіри за умов інфузії лактопротеїну з сорбітолом. Biomedical and biosocial anthropology. 2017;28:81-87.

66. Лахтадир ТВ. Структурні зміни кіркової речовини нирок щурів у пізні терміни після опікової травми шкіри за умов інфузії HAES-LX5%. Світ медицини та біології. 2017;(3):120-127.

67. Лейдерман КН. Синдром полиорганной недостаточности. Метаболические основы (ч. 1). Вестник интенсивной терапии. 2008;(2):8–13.

68. Лимарев ВА, Гришин МН. Влияние фосфатидилхолиновых липосом (Липина) на липополисахарид-индуцированную лимфоидную (лейкоцитарную) регуляцию синтеза цитокинов клетками эпителия бронхов у больных с сочетанным течением ХОЗЛ и анемического синдрома у лиц, перенесших туберкулез легких. Таврический медико-биологический вестник. 2012;14(1):92-96.

69. Лобода ОМ, Дудар Ю, Мюнталь ОМ та ін. Антиоксиданти в лікуванні хворих на хронічну хворобу нирок II-III стадії. Український журнал нефрології та діалізу. 2012;(1):27-31.

70. Мартусевич АК, Перетягин СП, Погодин ИЕ. Метаболические аспекты патогенеза ожогового эндотоксикоза. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2009;(1):30-32.

71. Меньщикова ЕБ, Ланкин ВЗ, Зенков НК и др. Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты. М. : Слово; 2006. 556 с.

72. Миронов ПИ, Лыков АВ. Диагностика и лечение сепсиса в остром периоде тяжелой термической травмы. Хирургия. 2010;(1):22-24.

73. Міністерство освіти і науки, молоді та спорту України. Наказ «Про затвердження порядку проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах» № 249 від 01. 03. 2012 р. [Інтернет]. Офіційний вісник України. 2012;24:82 Доступно на: <http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0416-12/print>

74. Нагайчук ВІ. Сучасні підходи до надання допомоги хворим з опіками. Мистецтво лікування. 2010;(5):24-27.

75. Наточин ЮВ. Почка: орган выделения или сохранения? Успехи физиологических наук. 2019;(4):14-25.

76. Нетюхайло ЛГ, Басараб ЯО, Ананьева ММ. Вміст тригліцеридів у нирках щурів за умов опікової хвороби. Перспективи розвитку медичної науки і освіти: збірник тез доповідей Всеукраїнської науково-методичної конференції, присвяченої 25-річчю Медичного інституту Сумського державного університету (м. Суми, 16-17 листопада 2017 р. ). Суми: СумДУ; 2017. С. 73.

77. Нетюхайло ЛГ, Басараб ЯО, винахідники; ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», заявник і патентовласник. Спосіб моделювання лікування запальних захворювань нирок при опіковій хворобі. Патент України 91764 А; заявл. 06. 03. 2014; опубл. 10. 07. 2014, бюл. № 13.

78. Нетюхайло ЛГ, Басараб ЯО, Гордієнко ЛП, винахідники; Українська медична стоматологічна академія, заявник і патентовласник. Спосіб визначення активності NO-ергічної системи в тканинах нирок при експериментальній опіковій хворобі. Патент України 144761; заявл. 12.05.2020; опубл. 26.10.2020, бюл. № 20.

79. Нетюхайло ЛГ, Басараб ЯО. Дія ліпіну на ферментативну ланку антиоксидантної системи нирок щурів при опіковій хворобі. Експериментальна і клінічна медицина. 2016;(2):133-137.

80. Нетюхайло ЛГ, Басараб ЯО. Механізми запалення у обпечених. Молодий вчений. 2014;(4):89-97.

81. Нетюхайло ЛГ, Басараб ЯО. Окислительно-модифицированные белки в тканях почек крыс при экспериментальной ожоговой болезни. Научные труды IV съезда физиологов СНГ (Сочи – Дагомыс, Россия, 8–12 октября 2014). Сочи – Дагомыс; 2014. С. 119.

82. Нетюхайло ЛГ, Басараб ЯО. Показники окисної модифікації білків у нирках при опіковій хворобі. Мат. наук.-практ. конф. «Біохімічні основи патогенезу ураження внутрішніх органів різної

етіології та способи їх фармакологічної корекції» (м. Тернопіль, 3-4 листопада 2011 р. ). Медична хімія. 2011;13(4):167.

83. Нетюхайло ЛГ, Басараб ЯО. Свободно-радикальные процессы в тканях почек крыс при экспериментальной ожоговой болезни. Активные формы кислорода, оксид азота, антиоксиданты и здоровье человека: VIII нац. науч.-практ. конф. с международ. участием: (Смоленск, 25-29 мая 2014 г. ): мат. Смоленск; 2014. С. 146-147

84. Нетюхайло ЛГ, Басараб ЯО, Сухомлин ТА, Бондаренко ВВ, Харченко СВ, Іщейкіна ЛК, винахідники; ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», заявник і патентовласник. Спосіб оцінки тяжкості ендогенної метаболічної інтоксикації у внутрішніх органах при термічній травмі. Патент України 118359 А; заявл. 22. 12. 2016; опубл. 10. 08. 2017, бюл. №15.

85. Нетюхайло ЛГ, Басараб ЯО, Сухомлин ТА, Бондаренко ВВ, Харченко СВ, Іщейкіна ЛК. Спосіб корекції метаболічного ацидозу в нирках та легенях при термічній травмі. Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я №272-2018. Вип. 1 з проблеми «Нормальна та патологічна фізіологія». Київ; 2018.

86. Нетюхайло ЛГ, Басараб ЯО, Сухомлин ТА, Бондаренко ВВ, Харченко СВ, Іщейкіна ЛК. Спосіб оцінки тяжкості ендогенної метаболічної інтоксикації у внутрішніх органах при термічній травмі. Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я. №7-2019. Вип. 1 з проблеми «Нормальна та патологічна фізіологія». – Київ; 2019.

87. Нетюхайло ЛГ, Басараб ЯО, Сухомлин ТА, Бондаренко ВВ, Харченко СВ, Іщейкіна ЛК. Спосіб оцінки тяжкості ендогенної метаболічної інтоксикації у внутрішніх органах при термічній травмі. Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для

впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я. 2018;(4):522-523 (№587/4/17).

88. Нетюхайло ЛГ, Бондаренко ВВ, Сухомлин ТА, Басараб ЯО. Синдром «эндогенной» метаболической интоксикации во внутренних органах при экспериментальной ожоговой болезни. Современные достижения азербайджанской медицины. 2014;(1):88-91.

89. Нетюхайло ЛГ, Іщейкіна ЛК, Басараб ЯО, Харченко СВ. Сучасні уявлення про NO-регулюючу систему. Молодий вчений. 2015;(1):156-158.

90. Нетюхайло ЛГ, Іщейкіна ЛК, Басараб ЯО. Механізми та роль апоптозу при опіках. Молодий вчений. 2014;(1):163-168.

91. Нетюхайло ЛГ, Клименко МО, Сухомлин ТА, Харченко СВ, Бондаренко ВВ, Басараб ЯО. Протеїназно-інгібіторний потенціал внутрішніх органів при опіковій хворобі. VI конгрес патофізіологів України: мат. Таврический медико-биологический вестник. 2012;15(3, ч. 2):362.

92. Нетюхайло ЛГ, Клименко МО, Сухомлин ТА, Харченко СВ, Бондаренко ВВ, Басараб ЯО. Корекція препаратом «Ліпін» змін протеїназно-інгібіторного потенціалу внутрішніх органів щурів при опіковій хворобі. XIV конгрес світової федерації українських лікарських товариств: мат. Донецьк – Київ – Чікаго; 2012. С. 67.

93. Нетюхайло ЛГ. Механізми опікової хвороби та обґрунтування застосування препарату «Кріохор» для її лікування [автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук]. Харків, Харківський національний медичний університет МОЗ України; 2007. 34 с.

94. Нетюхайло ЛГ. Молекули середньої маси – маркери ендогенної інтоксикації в усі стадії експериментальної опікової хвороби. Современные проблемы токсикологии. 2005;(3):57–58.

95. Нетюхайло ЛГ, Сухомлин ТА, Басараб ЯА, Харченко СВ, Бондаренко ВВ, Ищейкина ЛК, Аветиков ДС. Содержание малонового диальдегида во внутренних органах при ожоговой болезни. Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения: тр. IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием (Санкт-Петербург, 20–22 ноября 2014 г.). Т. 9, ч. 2. Санкт-Петербург; 2014. С. 752-753.

96. Нетюхайло ЛГ, Сухомлин ТА, Басараб ЯО, Бондаренко ВВ, Харченко СВ. Состояние антиоксидантной системы внутренних органов крыс при ожоговой болезни. Бюллетень сибирской медицины. 2014; 13(3):51-55.

97. Нетюхайло ЛГ, Харченко СВ, Костенко АГ. Патогенез опікової хвороби. Світ медицини та біології. 2011;(1):127-135.

98. Нікуліна ГГ, Петербургський ВФ, Сербіна ІЄ та ін. Варіанти метаболічної реакції паренхіми нирки у дітей раннього віку з декомпенсованим мегауретером. Здоровье мужчины. 2015;(4):119-121.

99. Нікуліна ГГ, Черненко ВВ, Мигаль ЛЯ та ін. Ензимологічний контроль за станом паренхіми нирки після екстракорпоральної ударнохвильової літотрипсії у хворих на нефролітіаз. Здоровье мужчины. 2016;(1):161.

100. Нікуліна ГГ. Метаболізм ліпідів і його зв'язок з функціональним станом нирок [автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня доктора біологічних наук]. Київ, Український науково-дослідний інститут геронтології МОЗ України; 1993. 33 с.

101. Осадчая ОИ, Боярская АМ, Шейман БС. Влияние энтеросорбции на содержание про- и противовоспалительных медиаторов при тяжелой термической травме. Внутрішня медицина. 2008;(5-6):76-78.



102. Парамонов БА, Порембский ЯО, Яблонский ВГ. Ожоги: руководство для врачей. СПб. : СпецЛит; 2000. 480 с.

103. Плетень МВ, Траилин АВ, Ефименко НФ, Остапенко ТИ. Диагностические значения ферментемии и ферментурии у реципиентов с хронической дисфункцией аллотрансплантата. Экспериментальна та клінічна фізіологія та біохімія. 2013;(2):90–96.

104. Попова ЛД, Жуков ВІ, Горбач ТВ та ін. Функціональна біохімія сполучної тканини: навч.-метод. посібник. Харків: ХНМУ; 2011. 93 с.

105. Постернак ГИ. Оптимизация инфузионной терапии при ожоговом шоке у детей. Українській журнал екстремальної медицини ім. Г. О. Можасва. 2008;9(4):50-53.

106. Роговий ЮЄ, Злотар ОВ, Філіпова ЛО. Патофізіологія гепаторенального синдрому на поліурічній стадії сулемової нефропатії. Чернівці: «Місто»; 2012. 200 с.

107. Розова КВ, Назаренко АІ, Товолжанова ТІ та ін. Взаємозв'язок тканинного дихання та деяких стереометричних характеристик мітохондрій у тканині легень при різних модифікаціях гіпоксичної гіпоксії. Фізіол. журн. 2005;51(6):25-29.

108. Рыбакова АВ, Макарова МН. Санитарный контроль экспериментальных клиник (вивариев) в соответствии с локальными и международными требованиями. Международный вестник ветеринарии. 2015;4:81-89.

109. Світличний О, Бергеля І. Адміністративний захист тварин, які використовуються в наукових експериментах, навчальному процесі та виробництві біологічних препаратів, від жорстокого поводження. Підприємництво, господарство і право. 2017;2:150-154.

110. Сеймівський ДА, Головкевич ВВ, Петербургський ВФ та ін. Імунологічні та ензимологічні критерії оцінки ефективності лікування

некомпенсованих форм обструктивного мегауретера в дітей. Хірургія дитячого віку. 2012;(2):30–35.

111. Семенов ВА, Шиянов ОВ. Обоснование расширения ранней патогенетической терапии у тяжелообожженных на догоспитальном этапе. Военно-медицинский журнал. 2010;331(5):55-56.

112. Сергеев ИЮ, Дубынин ВА, Каменский АА. Физиология человека и животных в 3 т. Т. 3 Мышцы, дыхание, выделение, пищеварение, питание. М.: Изд-во Юрайт; 2019. 211 с

113. Серебров ВЮ, Суханова ГА, редакторы. Биоэнергетика клетки. Химия патологических процессов. Томск: Сибирский государственный медицинский университет; 2008. 180 с.

114. Сидельская УЮ, Чернигова СВ. Ожоговая болезнь у животных: этиология, патогенез и методы лечения. Инновации в формировании стратегического вектора развития фундаментальных и прикладных научных исследований: сб. науч. ст. по итогам междунар. науч.-практ. конф. СПб.; 2015. С. 10-13.

115. Суховских АВ, Григорьева ЭВ. Протеогликаны в нормальной физиологии и канцерогенезе. Успехи молекулярной онкологии. 2018;5(1):8-25.

116. Сухомлин ТА, Басараб ЯО. Вплив препарату Ліпін на показники вуглеводного обміну при опіковій хворобі. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. 2014;14(4):226-228.

117. Сухомлин ТА, Басараб ЯО. Вільнорадикальні процеси у легенях і нирках щурів при експериментальній опіковій хворобі. Фізіологія: від молекул до організму: мат. II конф. молодих учених. : тези доп. Київ; 2012. С. 135.

118. Сухомлин ТА. Біохімічні зміни в тканинах легень за умов експериментальної опікової хвороби та їх корекція ліпіном [автореферат

дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук]. Вінниця, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова МОЗ України; 2015. 19 с.

119. Сухомлин ТА. Експериментальна корекція препаратом "Ліпін" протеолітичної активності в легеневій тканині щурів в умовах опікової хвороби. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. 2012;12(4):181-183.

120. Сухомлин ТА. Зміни показників вуглеводного обміну в легеневій тканині щурів в умовах опікової хвороби. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. 2013;13(2):227-229.

121. Сухомлин ТА. Процеси перекисного окиснення ліпідів у легенях щурів за умов опікової хвороби та їх корекція препаратом "Ліпін". Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. 2013;13(4):187-190.

122. Сухомлин ТА, Нетюхайло ЛГ. Біохімічні зміни в сполучній тканині легень за умов опікової хвороби та їх корекція препаратом "Ліпін". Медична хімія. 2014;16, № 2. - С. 35-37.

123. Сухомлин ТА, Нетюхайло ЛГ. Зміни в сполучній тканині легень за умов опікової хвороби та їх корекція препаратом «Ліпін». Медична хімія. 2014;16(2):35-37.

124. Сухомлин ТА, Нетюхайло ЛГ, Ніколенко ДЄ. Морфологічні зміни в легенях щурів при опіковій хворобі та їх корекція препаратом "Ліпін". Вісник проблем біології і медицини. 2014;(3):196-199.

125. Тетянец СС. Метод определения свободного оксипролина в сыворотке крови. Лаб. дело. 1985;1: 61-62.

126. Ушакова ТА, Крутиков МГ, Демидова ВС, Алексеев АА. Азотистый баланс как критерий тяжести термической травмы. Анналы хирургии. 2008;(2):75-77.

127. Федорук ОС, Владиченко КА. Вплив ліпіну на стан функції нирок при нефротоксичній гострій нирковій недостатності. Актуальні проблеми транспортної медицини. 2006;(2):67-69.

128. Филипец НД, Сирман ВМ, Гоженко АИ. Механизмы ионорегулирующей функции почек при гистогемической гипоксии и возможные пути её коррекции. Нефрология. 2014;18(4):57-61.

129. Хоменко ПІ, Верба АВ, Хорошун ЕМ. Недоліки та досягнення в лікуванні поранених і травмованих в умовах АТО. Медичне забезпечення антитерористичної операції: науково-організаційні та медико-соціальні аспекти: збірник наукових праць. К.: ДП НВЦ «Пріоритети»; 2016. С. 122-127.

130. Черкасов ВГ, Гунас ИВ, Ковальчук АИ и др. Роль эндогенной интоксикации в морфогенезе изменений во внутренних органах при инфузионной терапии ожоговой болезни. Biomedical and Biosocial Anthropology. 2015;24:30- 36.

131. Черкасов ВГ, Гунас ИВ, Ковальчук АИ и др. Ультроструктурные трансформации межклеточного вещества во внутренних органах при лечении ожоговой болезни путем инфузии комбинированных гиперосмолярных растворов. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2015; 14(1):37-44

132. Черкасов ВГ, Дзевульська ИВ, Ковальчук АИ и др. Ультроструктурные изменения эндотелия кровеносных капилляров во внутренних органах при лечении ожоговой болезни путем инфузии комбинированных гиперосмолярных растворов. Вісник морфології. 2015; 21(1):96-102.

133. Черкасов ВГ, Ковальчук АИ, Дзевульська ИВ и др. Структурные особенности адаптации и компенсации нарушенных функций внутренних органов при инфузионной терапии ожоговой болезни. Світ медицини та біології. 2014;(4):165-170.

134. Чурилова ИВ, Зиновьев ЕВ, Парамонов БА. Препарат эритроцитарной супероксиддисмутазы «Эрисод»: влияние на уровень активных форм кислорода в крови тяжелообожженных в состоянии ожогового шока. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2002; 134(11):528-531.

135. Шанин ВЮ. Патофизиология критических состояний. СПб.: Элби-СПб; 2003. 436 с.

136. Шараев ПН, Пишков ВН, Соловьева НИ и др. Метод определения гликозаминогликанов в биологических жидкостях. Лаб. дело. 1987;(5):330-332.

137. Щудрова ТС, Заморський П. Вплив органоспецифічних пептидів на протеолітичну та фібринолітичну активність у нирках за умов розвитку рабдоміолітичної гострої ниркової недостатності. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2014;18(2):416-418.

138. Якубцевич РЭ, Спас ВВ, Протасевич ПП. Современные подходы к оценке острого повреждения почек (классификация, диагностика). Журн. Гродненского гос. мед. ун-та. 2016;(2):22-26.

139. Шрайбман ГН, Дягилева ЕП, Скибина АВ. Спектрофотометрические методики определения пероксинитрита и нитрита. Вестн. КемГУ. 2011;(1):200-206.

140. Ahmad A, Dempsey SK, Daneva Z et al. Role of Nitric Oxide in the Cardiovascular and Renal Systems. Int J Mol Sci. 2018 Sep 3;19(9):2605.

141. Ahuja RB, Bhattacharya S. Burns in the developing world and burn disasters. BMJ. 2004;329(7463):447-449.

142. Alzahri MS, Mousa SA, Almomen AM et al. Lactate dehydrogenase as a biomarker for early renal damage in patients with sickle cell disease. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2015 Nov;26(6):1161-1168.

143. Anand T, Skinner R. Vitamin C in burns, sepsis, and trauma. J Trauma Acute Care Surg. 2018 Oct;85(4):782-787.

144. Arnold J, Campbell IT, Samuels TA et al. Increased whole body protein breakdown predominates over increased whole body protein synthesis in multiple organ failure. *Clin Sci (Lond)*. 1993 Jun;84(6):655-61.

145. Bai XZ, He T, Gao JX et al. Melatonin prevents acute kidney injury in severely burned rats via the activation of SIRT1. *Sci Rep*. 2016 Sep 7;6:32199.

146. Baines R., Brunskill N. Tubular toxicity of proteinuria. *Nat Rev Nephrol*. 2011;7(3):177–180.

147. Balat A, Resic H, Bellinghieri G, Anarat A. Devil's Triangle in Kidney Diseases: Oxidative Stress, Mediators, and Inflammation. *Int J Nephrol*. 2012; 2012:156286.

148. Basarab YaO, Netyukhailo LH. Effects of liposomal form of phosphatidylcholine on oxidative-nitrosative stress in renal tissues of rats in burn disease. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020;10(10):191-200.

149. Baues M, Klinkhammer BM, Ehling J et al. A collagen-binding protein enables molecular imaging of kidney fibrosis in vivo. *Kidney Int*. 2020;97(3):609-614.

150. Baylis C. Arginine, arginine analogs and nitric oxide production in chronic kidney disease. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2006;2:209–220.

151. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA et al. Acute renal failure definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care*. 2004;8:R204–12.

152. Bihorac A, Baslanti TO, Cuenca AG et al. Acute kidney injury is associated with early cytokine changes after trauma. *J Trauma Acute Care Surg*. 2013;74(4):1005-1013.

153. Bleier L, Dröse S. Superoxide generation by complex III: from mechanistic rationales to functional consequences. *Biochim Biophys Acta*. 2013 Nov-Dec;1827(11-12):1320-1331.

154. Borys RM, Sirman V M, Nykytenko OP et al. Description of dynamics change hemostasis, proteolysis, fibrinolysis and lipid peroxidation in kidney tissue. *Journal of Education, Health and Sport*. 2016;6(3):241-258.

155. Burmeister DM, Gómez BI, Dubick MA. Molecular mechanisms of trauma-induced acute kidney injury: Inflammatory and metabolic insights from animal models. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2017 Oct;1863(10 Pt B):2661-2671.

156. Burmeister DM, McIntyre MK, Baker BA et al. Impact of Isolated Burns on Major Organs: A Large Animal Model Characterized. *Shock*. 2016 Sep;46(3 Suppl 1):137-147.

157. Cancio LC, Salinas J, Kramer GC. Protocolized Resuscitation of Burn Patients. *Crit Care Clin*. 2016 Oct;32(4):599-610.

158. Cancio LC. Airway management and smoke inhalation injury in the burn patient. *Clin Plast Surg*. 2009;36(4):555-567.

159. Carcillo JA, Podd B, Aneja R et al. Pathophysiology of Pediatric Multiple Organ Dysfunction Syndrome. *Pediatr Crit Care Med*. 2017;18(3, Suppl 1):S32-S45.

160. Castana O, Makrodimou M, Michelakis D et al. Burns and fire disasters. *Ann Burns Fire Disasters*. 2005;18(2):100-101.

161. Cetinkale O, Konukoğlu D, Senel O et al. Modulating the functions of neutrophils and lipid peroxidation by FK506 in a rat model of thermal injury. *Burns*. 1999 Mar;25(2):105-112.

162. Chen B, Zhao J, Zhang Z et al. Clinical characteristics and risk factors for severe burns complicated by early acute kidney injury. *Burns*. 2020 Aug;46(5):1100-1106.

163. Chrysopoulo MT, Jeschke MG, Dziewulski P et al. Acute renal dysfunction in severely burned adults. *J Trauma Acute Care Surg*. 1999; 46:141–144.

164. Chung KK, Stewart IJ, Gisler C et al. The Acute Kidney Injury Network (AKIN) criteria applied in burns. *J Burn Care Res.* 2012 Jul-Aug;33(4):483-490.

165. Church D, Elsayed S, Reid O et al. Burn wound infections. *Clin Microbiol Rev.* 2006;19(2):403-434.

166. Clark A, Neyra JA, Madni T et al. Acute kidney injury after burn. *Burns.* 2017;43(5):898-908.

167. Clark AT, Li X, Kulangara R, Adams-Huet B et al. Acute Kidney Injury After Burn: A Cohort Study From the Parkland Burn Intensive Care Unit *J Burn Care Res.* 2019 Jan 1;40(1):72-78.

168. Coca S, Bauling P, Schiffner T. Contribution of Acute Kidney Injury Toward Morbidity and Mortality in Burns: A Contemporary Analysis. *Am J Kidney Dis.* 2007;49:517-523.

169. Cole E, Gillespie S, Vulliamy P, Brohi K. Multiple organ dysfunction after trauma. *Br J Surg.* 2020;107(4):402-412.

170. Deniz M, Borman H, Seyhan T et al. An effective antioxidant drug on prevention of the necrosis of zone of stasis: N-acetylcysteine. *Burns.* 2013;39:320–325.

171. Dennis JM, Witting PK. Protective Role for Antioxidants in Acute Kidney Disease. *Nutrients.* 2017 Jul 7;9(7):718.

172. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of the European Union on the protection of animals used for scientific purposes, complying with the requirements of the European Economic Area. St. Petersburg, Official Journal of the European Union. 20. 10. 2010;276:33-79. Available from: <https://docplayer.ru/49033909-Direktiva-2010-63-eu-evropeyskogo-parlamenta-i-soveta-evropeyskogo-soyuza.html>



173. Dröse S, Brandt U. Molecular mechanisms of superoxide production by the mitochondrial respiratory chain. *Adv Exp Med Biol.* 2012; 748:145-169.

174. Emara S, Alzaylai A. Renal failure in burn patients: a review. *Ann Burns Fire Disasters.* 2013;26:12–15.

175. Fang WH, Yao YM, Shi ZG et al. The mRNA expression patterns of tumor necrosis factor-alpha and TNFR-I in some vital organs after thermal injury. *World J Gastroenterol.* 2003 May;9(5):1038-1044.

176. Farhana A, Lappin SL. Biochemistry, Lactate Dehydrogenase. [Updated 2020 May 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557536/>

177. Feng JY, Chien JY, Kao KC et al. Predictors of Early Onset Multiple Organ Dysfunction in Major Burn Patients with Ventilator Support: Experience from A Mass Casualty Explosion. *Sci Rep.* 2018;8(1):10939.

178. Folkestad T, Brurberg KG, Nordhuus KM et al. Acute kidney injury in burn patients admitted to the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2020 Jan 2;24(1):2.

179. Garibotto G, Valli A, Anderstam B et al. The kidney is the major site of S-adenosylhomocysteine disposal in humans. *KidneyInt.* 2009;76:293–296.

180. Gewin L, Bulus N, Mernaugh G et al. TGF-beta receptor deletion in the renal collecting system exacerbates fibrosis. *J Am Soc Nephrol.* 2010 Aug;21(8):1334-1343.

181. Goligorsky MS, Brodsky SV, Noiri E. Nitric oxide in acute renal failure: NOS versus NOS. *Kidney Int.* 2002 Mar;61(3):855-861.

182. Gotoh Y, Saitoh D, Ookawara T et al. Dissociation between gene expression and protein contents of tissue superoxide dismutase in a rat model of lethal burns. *Burns.* 2003 Mar;29(2):115-122.

183. Guder WG, Schmolke M. Renal Energy Metabolism. In: Greger RF, Knauf H, Mutschler E (eds). Diuretics. Handbook of Experimental Pharmacology, vol 117. Springer, Berlin, Heidelberg; 1995. P. 115-140.

184. Guo SX, Fang Q, You CG et al. Effects of hydrogen-rich saline on early acute kidney injury in severely burned rats by suppressing oxidative stress induced apoptosis and inflammation. *J Transl Med.* 2015 Jun 6;13:183.

185. Hamblin MR. Novel pharmacotherapy for burn wounds: what are the advancements. *Expert Opin Pharmacother.* 2019;20(3):305-321.

186. Harvey SJ. Models for studies of proteoglycans in kidney pathophysiology. *Methods Mol Biol.* 2012;836:259-284.

187. He W, Miao FJ, Lin DC et al. Citric acid cycle intermediates as ligands for orphan G-protein-coupled receptors. *Nature.* 2004;429:188–193.

188. Herrero EH, Sánchez M, Cachafeiro L et al. Lactate in the burn patient. *Crit Care.* 2015;19(Suppl 1):P145.

189. Hevel JM, White KA, Marletta MA. Purification of the inducible murine macrophage nitric oxide synthase. Identification as a flavoprotein. *J Biol Chem.* 1991 Dec 5;266(34):22789-22791.

190. Hobson CE, Yavas S, Segal MS et al. Acute kidney injury is associated with increased long-term mortality after cardiothoracic surgery. *Circulation.* 2009;119:2444–2453.

191. Hocher B, Adamski J. Metabolomics for clinical use and research in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2017 May;13(5):269-284.

192. Hsu CN, Tain YL. Regulation of Nitric Oxide Production in the Developmental Programming of Hypertension and Kidney Disease. *Int J Mol Sci.* 2019 Feb 5;20(3):681.

193. Iseri SO, Ersoy Y, Gedik N et al. Protective role of adrenomedullin in burn-induced remote organ damage in the rat. *Regul Pept.* 2008 Feb 7;146(1-3):99-105.

194. Jastrow KM 3rd, Gonzalez EA, McGuire MF et al. Early cytokine production risk stratifies trauma patients for multiple organ failure. *J Am Coll Surg*. 2009 Sep;209(3):320-331

195. Jeschke MG, Gauglitz GG, Finnerty CC et al. Survivors versus nonsurvivors postburn: differences in inflammatory and hypermetabolic trajectories. *Ann Surg*. 2014 Apr;259(4):814-823.

196. Jeschke MG, Pinto R, Kraft R et al. Morbidity and survival probability in burn patients in modern burn care. *Crit Care Med*. 2015;43:808–815.

197. Jeschke MG, van Baar ME, Choudhry MA et al. Burn injury. *Nat Rev Dis Primers*. 2020 Feb 13;6(1):11.

198. Jeschke MG, Peck MD. Burn Care of the Elderly. *J Burn Care Res*. 2017 May/Jun;38(3):e625-e628.

199. Jeschke MG. Postburn Hypermetabolism: Past, Present, and Future. *J Burn Care Res*. 2016;37(2):86-96.

200. Jha A, Mohapatra PP, Alharbi SA et al. Curcumin: not so spicy after all. *Mini Rev Med Chem* 2017;17:1425–1434.

201. Joannidis M, Druml W, Forni LG et al. Prevention of acute kidney injury and protection of renal function in the intensive care unit: update 2017: expert opinion of the Working Group on Prevention, AKI section, European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 2017;43:730–749.

202. Kalim S, Rhee EP. An overview of renal metabolomics. *Kidney Int*. 2017; 91(1):61-69.

203. Kamolz LP. Burns: learning from the past in order to be fit for the future. *Crit Care*. 2010;14(1):106.

204. Kanwar YS, Danesh FR, Chugh SS. Contribution of proteoglycans towards the integrated functions of renal glomerular capillaries: a historical perspective. *Am J Pathol*. 2007;171(1):9-13.

205. Kawakami T, Mimura I, Shoji K et al. Hypoxia and fibrosis in chronic kidney disease: Crossing at pericytes. *Kidney Int Suppl.* 2014;4:107-112.

206. Khan AA, Allemailem KS, Alhumaydhi FA et al. The Biochemical and Clinical Perspectives of Lactate Dehydrogenase: An Enzyme of Active Metabolism. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2020;20(6):855-868

207. Kidney Disease: Improving Global outcomes (KDIGO) Acute Kidney Work Group KDIGO clinical practice for acute kidney injury. *Kidney Int.* 2012;2:1-138.

208. Kimmel LA, Wilson S, Walker RG et al. Acute Kidney Injury: It's not just the 'big' burns. *Injury.* 2018 Feb;49(2):213-218.

209. Kinsky MP, Milner SM, Button B et al. Resuscitation of severe thermal injury with hypertonic saline dextran: effects on peripheral and visceral edema in sheep. *J Trauma.* 2000 Nov;49(5):844-853

210. Kitada M, Xu J, Ogura Y et al. Manganese Superoxide Dismutase Dysfunction and the Pathogenesis of Kidney Disease. *Front Physiol.* 2020;11:755.

211. Klein GL. Why so little effort to study anti-oxidant therapy in burns? *Burn Trauma.* 2016;4:29.

212. Koeze J, Keus F, Dieperink W et al. Incidence, timing and outcome of AKI in critically ill patients varies with the definition used and the addition of urine output criteria. *BMC Nephrol.* 2017 Feb 20;18(1):70.

213. Kraft R, Herndon DN, Finnerty CC et al. Occurrence of multiorgan dysfunction in pediatric burn patients: incidence and clinical outcome. *Ann Surg.* 2014;259:381–387.

214. Krishnan SM, Kraehling JR, Eitner F et al. The Impact of the Nitric Oxide (NO)/Soluble Guanylyl Cyclase (sGC) Signaling Cascade on

Kidney Health and Disease: A Preclinical Perspective. *Int J Mol Sci.* 2018 Jun 9;19(6):1712.

215. Krzyzaniak MJ, Peterson CY, Cheadle G et al. Efferent vagal nerve stimulation attenuates acute lung injury following burn: The importance of the gut-lung axis. *Surgery.* 2011;150(3):379-389.

216. Lakshmi RT, Priyanka T, Meenakshi J et al. Low molecular weight heparin mediated regulation of nitric oxide synthase during burn wound healing. *Ann Burns Fire Disasters.* 2011;24(1):24-29.

217. Lee J, Bae EH, Ma SK, Kim SW. Altered Nitric Oxide System in Cardiovascular and Renal Diseases. *Chonnam Med J.* 2016;52(2):81-90.

218. Lin CY, Chen YC. Acute kidney injury classification: AKIN and RIFLE criteria in critical patients. *World J Crit Care Med.* 2012;1(2):40-45.

219. Marx D, Metzger J, Pejchinovski M et al. Proteomics and Metabolomics for AKI Diagnosis. *Semin Nephrol.* 2018 Jan;38(1):63-87.

220. Matta JA, Cornett PM, Miyares RL et al. General anesthetics activate a nociceptive ion channel to enhance pain and inflammation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105(25):8784-8789.

221. Mazzoleni F. The burn disease: a disease of great value in the cultural heritage of plastic surgery. *Ann Burns Fire Disasters.* 2014;27(2):61-69.

222. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care.* 2007;11:R31.

223. Mohanraj V, Chen Y. Nanoparticles. *Trop J Pharm Res.* 2006;5(1):561-573.

224. Mokline A, Abdenneji A, Rahmani I et al. Lactate: prognostic biomarker in severely burned patients. *Ann Burns Fire Disasters.* 2017;30(1):35-38.

225. Morales-Alvarez MC. Nephrotoxicity of Antimicrobials and Antibiotics. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2020 Jan;27(1):31-37.

226. Morgan MJ, Liu ZG. Crosstalk of reactive oxygen species and NF- $\kappa$ B signaling. *Cell Res.* 2011 Jan;21(1):103-115.

227. Mosier MJ, Pham TN, Klein MB et al. Early acute kidney injury predicts progressive renal dysfunction and higher mortality in severely burned adults. *J Burn Care Res.* 2010 Jan-Feb;31(1):83-92.

228. Mustonen KM, Vuola J. Acute renal failure in intensive care burn patients (ARF in burn patients) *J Burn Care Res.* 2008;29:227–237.

229. Mys LA, Strutynska NA, Strutynskiy VR, Sagach VF. Activation of endogenous hydrogen sulfide synthesis inhibits mitochondrial permeability transition pore opening and restores constitutive NO-synthase coupling in old rat heart. *Int J Physiol Pathophysiol.* 2018;9(1):59-67.

230. National Center for Injury Prevention and Control. United States fire/burn deaths and rates per 100,000. Office of Statistics and Programming, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Ga; 2002.

231. Netyukhailo LG, Basarab YaA. Experimental correction of oxidative stress in rats' kidneys as a result of burn disease treated by "Lipin". 7<sup>th</sup> International Congress of Pathophysiology. Rabat, Morocco (4-7 September, 2014): abstracts. Rabat; 2014. P. 123.

232. Ni D, Jiang D, Kuttyreff CJ et al. Molybdenum-based nanoclusters act as antioxidants and ameliorate acute kidney injury in mice. *Nat Commun.* 2018 Dec 21;9(1):5421.

233. Nielsen PM, Laustsen C, Bertelsen LB, Qi H et al. In situ lactate dehydrogenase activity: a novel renal cortical imaging biomarker of tubular injury? *Am J Physiol Renal Physiol.* 2017 Mar 1;312(3):F465-F473.

234. Nielson CB, Duethman NC, Howard JM et al. Burns: Pathophysiology of Systemic Complications and Current Management. *J Burn Care Res.* 2017;38(1):e469-e481.

235. Norman SB, Stein MB, Dimsdale JE, Hoyt DB. Pain in the aftermath of trauma is a risk factor for post-traumatic stress disorder. *Psychol Med.* 2008;38(4):533-542.

236. Ogunbileje JO, Herndon DN, Murton AJ, Porter C. The Role of Mitochondrial Stress in Muscle Wasting Following Severe Burn Trauma. *J Burn Care Res.* 2018;39(1):100-108.

237. Ozbek E. Induction of oxidative stress in kidney. *Int J Nephrol.* 2012;2012:465897.

238. Palmieri T, Lavrentieva A, Greenhalgh DG. Acute kidney injury in critically ill burn patients. Risk factors, progression and impact on mortality. *Burns.* 2010 Mar;36(2):205-211.

239. Papaconstantinou J. The Role of Signaling Pathways of Inflammation and Oxidative Stress in Development of Senescence and Aging Phenotypes in Cardiovascular Disease. *Cells.* 2019 Nov 4;8(11):1383.

240. Pathak E, MacMillan-Crow LA, Mayeux PR. Role of mitochondrial oxidants in an in vitro model of sepsis-induced renal injury. *J Pharmacol Exp Ther.* 2012 Jan;340(1):192-201.

241. Picard M, McEwen BS. Psychological Stress and Mitochondria: A Conceptual Framework. *Psychosom Med.* 2018;80(2):126-140.

242. Pielesz A, Gawłowski A, Biniś D et al. A Histologic Perspective on Electrical and Thermal Burn-Injured Human Skin. *Adv Skin Wound Care.* 2019 May;32(5):1-7.

243. Prauchner CA. Oxidative stress in sepsis: Pathophysiological implications justifying antioxidant co-therapy. *Burns.* 2017 May;43(3):471-485.

244. Pruitt BA Jr, Wolf SE. An historical perspective on advances in burn care over the past 100 years. *Clin Plast Surg.* 2009 Oct;36(4):527-545.

245. Rakkolainen I, Lindbohm JV, Vuola J. Factors associated with acute kidney injury in the Helsinki Burn Centre in 2006-2015. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2018 Dec 13;26(1):105.

246. Rasmussen DGK, Boesby L, Nielsen SH et al. Collagen turnover profiles in chronic kidney disease. *Sci Rep.* 2019 Nov 5;9(1):16062.

247. Ratliff BB, Abdulmahdi W, Pawar R, Wolin MS. Oxidant Mechanisms in Renal Injury and Disease. *Antioxid Redox Signal.* 2016;25(3):119-146.

248. Ren H, Zhou X, Dai D et al. Assessment of urinary kidney injury molecule-1 and interleukin-18 in the early post-burn period to predict acute kidney injury for various degrees of burn injury. *BMC Nephrol.* 2015;16:142.

249. Rhee EP, Clish CB, Ghorbani A et al. A combined epidemiologic and metabolomic approach improves CKD prediction. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24:1330–1338.

250. Rhee EP. A Systems-Level View of Renal Metabolomics. *Semin Nephrol.* 2018 Mar;38(2):142-150.

251. Rivers E, Nguyen B, Havstad S et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2001; 345:1368–1377.

252. Rops AL, van der Vlag J, Lensen JF et al. Heparan sulfate proteoglycans in glomerular inflammation. *Kidney Int.* 2004 Mar;65(3):768-785.

253. Ryan KK, Tremaroli V, Clemmensen C et al. FXR is a molecular target for the effects of vertical sleeve gastrectomy. *Nature.* 2014;509: 183–188.

254. Sahib AS, Al-Jawad FH, Alkaisy AA. Effect of antioxidants on the incidence of wound infection in burn patients. *Ann Burns Fire Disasters.* 2010 Dec 31;23(4):199-205.



255. Saitoh D, Kadota T, Senoh A et al. Superoxide dismutase with prolonged in vivo half-life inhibits intravascular hemolysis and renal injury in burned rats. *Am J Emerg Med.* 1993 Jul;11(4):355-359.

256. Sakarcan A, Sehirli O, Velioglu-Ovünç A et al. Ginkgo biloba extract improves oxidative organ damage in a rat model of thermal trauma. *J Burn Care Rehabil.* 2005 Nov-Dec;26(6):515-524.

257. Samartsev VN, Marchik EI, Shamagulova LV. Free fatty acids as inducers and regulators of uncoupling of oxidative phosphorylation in liver mitochondria with participation of ADP/ATP- and aspartate/glutamate-antiporter. *Biochemistry (Mosc).* 2011 Feb;76(2):217-224.

258. Saric S, Sivamani RK. Polyphenols and Sunburn. *Int J Mol Sci.* 2016 Sep 9;17(9):1521.

259. Sauaia A, Moore FA, Moore EE. Postinjury Inflammation and Organ Dysfunction. *Crit Care Clin.* 2017;33(1):167-191.

260. Schneider DF, Dobrowolsky A, Shakir IA et al. Predicting acute kidney injury among burn patients in the 21st century: a classification and regression tree analysis. *J Burn Care Res.* 2012;33:242–251.

261. Seija M, Baccino C, Nin N et al. Role of peroxynitrite in sepsis-induced acute kidney injury in an experimental model of sepsis in rats. *Shock.* 2012 Oct;38(4):403-410.

262. Sener G, Kabasakal L, Cetinel S et al. Leukotriene receptor blocker montelukast protects against burn-induced oxidative injury of the skin and remote organs. *Burns.* 2005 Aug;31(5):587-596.

263. Sener G, Sehirli AO, Gedik N, Dülger GA. Rosiglitazone, a PPAR-gamma ligand, protects against burn-induced oxidative injury of remote organs. *Burns.* 2007 Aug;33(5):587-593.

264. Sener G, Sehirli AO, Satiroğlu H et al. Melatonin prevents oxidative kidney damage in a rat model of thermal injury. *Life Sci.* 2002 May 10;70(25):2977-2985.

265. Sener G, Sehirli O, Erkanli G et al. 2-Mercaptoethane sulfonate (MESNA) protects against burn-induced renal injury in rats. *Burns*. 2004 Sep;30(6):557-564.
266. Shalom A, Kramer E, Westreich M. Protective effect of human recombinant copper-zinc superoxide dismutase (hr-cuznsod) on intermediate burn survival in rats. *Ann Burns Fire Disasters* 2008;21:16–19.
267. Shalom A, Kramer E, Westreich M. Protective effect of human recombinant copper-zinc superoxide dismutase on zone of stasis survival in burns in rats. *Ann Plast Surg* 2011;66:607–609.
268. Sheridan RL. *Burns. Crit Care Med*. 2003;30:500–514.
269. Singer AJ, Taira BR, Lin F et al. Curcumin reduces injury progression in a rat comb burn model. *J Burn Care Res* 2011;32:135–142.
270. Sosanya NM, Garza TH, Stacey W, Crimmins SL, Christy RJ, Cheppudira BP. Involvement of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in chronic intermittent stress-induced enhanced mechanical allodynia in a rat model of burn pain. *BMC Neurosci*. 2019;20(1):17.
271. Strong AL, Agarwal S, Cederna PS, Levi B. Peripheral Neuropathy and Nerve Compression Syndromes in Burns. *Clin Plast Surg*. 2017;44(4):793-803.
272. Suchy-Dicey AM, Laha T, Hoofnagle A et al. Tubular Secretion in CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27:2148–2155.
273. Taha MA, Shokeir AA, Osman HG et al. Obstructed versus dilated nonobstructed kidneys in children with congenital ureteropelvic junction narrowing: role of urinary tubular enzymes. *J Urol*. 2007 Aug; 178(2):640-646.
274. Tang SCW, Lai KN. The pathogenic role of the renal proximal tubular cell in diabetic nephropathy. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2012; 27(8):3049–3056.

275. Thalji SZ, Kothari AN, Kuo PC, Mosier MJ. Acute Kidney Injury in Burn Patients: Clinically Significant Over the Initial Hospitalization and 1 Year After Injury: An Original Retrospective Cohort Study. *Ann Surg*. 2017; 266(2):376-382.

276. Tran MT, Zsengeller ZK, Berg AH et al. PGC1alpha drives NAD biosynthesis linking oxidative metabolism to renal protection. *Nature*. 2016; 531:528–532.

277. Tsai SY, Lio CF, Shih SC et al. The predisposing factors of AKI for prophylactic strategies in burn care. *Peer J*. 2020 Sep 29;8:e9984.

278. Tsay TB, Yang MC, Chen PH et al. TNF-alpha decreases infection-induced lung injury in burn through negative regulation of TLR4/iNOS. *J Surg Res*. 2013 Jan;179(1):106-114.

279. Vaidya VS, Ferguson MA, Bonventre JV. Biomarkers of acute kidney injury. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2008;48:463-493.

280. Van de Poll MC, Soeters PB, Deutz NE et al. Renal metabolism of amino acids: its role in interorgan amino acid exchange. *Am J Clin Nutr*. 2004;79:185–197.

281. Vassalle C, Maltinti M, Sabatino L. Targeting Oxidative Stress for Disease Prevention and Therapy: Where Do We Stand, and Where Do We Go from Here. *Molecules*. 2020;25(11):2653.

282. Vorauer-Uhl K, Furnschliel E, Wagner A et al. Reepithelialization of experimental scalds effected by topically applied superoxide dismutase: controlled animal studies. *Wound Repair Regen*. 2002;10:366–371.

283. Wang CZ, Ayadi AE, Goswamy J et al. Topically applied metal chelator reduces thermal injury progression in a rat model of brass comb burn. *Burns* 2015;41:1775–1787.

284. Wang W, Gong G, Wang X et al. Mitochondrial Flash: Integrative Reactive Oxygen Species and pH Signals in Cell and Organelle Biology. *Antioxid Redox Signal*. 2016;25(9):534-549.

285. Watanabe M, Houten SM, Mataka C et al. Bile acids induce energy expenditure by promoting intracellular thyroid hormone activation. *Nature*. 2006;439:484–489.

286. Williams FN, Herndon DN, Jeschke MG. The hypermetabolic response to burn injury and interventions to modify this response. *Clin Plast Surg*. 2009;36(4):583-596.

287. World Health Organization. Burns. Available from: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/burns> (WHO, 2018).

288. Wu G, Xiao Y, Wang C et al. Risk Factors for Acute Kidney Injury in Patients With Burn Injury: A Meta-Analysis and Systematic Review. *J Burn Care Res*. 2017 Sep/Oct;38(5):271-282.

289. Xu H, Huang X, Arnlov J et al. Clinical correlates of insulin sensitivity and its association with mortality among men with CKD stages 3 and 4. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9:690–697.

290. Yuan CY, Wang QC, Chen XL et al. Hypertonic saline resuscitation protects against kidney injury induced by severe burns in rats. *Burns*. 2019 May;45(3):641-648.

291. Zager RA, Johnson AC, Becker K. Renal cortical lactate dehydrogenase: a useful, accurate, quantitative marker of in vivo tubular injury and acute renal failure. *PLoS One*. 2013;8(6):e66776.

292. Zende PD, Pujari KN, Jadkar SP. Antioxidants and trace elements in burns. *Int J Pharma and Bio Sci*. 2012;3:B527-B531.

293. Zengin Y, Dursun R, İçer M et al. Fire disaster caused by LPG tanker explosion at Lice in Diyarbakır (Turkey): July 21, 2014. *Burns*. 2015 Sep;41(6):1347-1352.

294. Zhang H, Sun SC. NF- $\kappa$ B in inflammation and renal diseases. *Cell Biosci*. 2015;5:63.

295. Zhazykbayeva S, Pabel S, Mügge A et al. The molecular mechanisms associated with the physiological responses to inflammation and oxidative stress in cardiovascular diseases. *Biophys Rev.* 2020;12(4):947-968.

## ДОДАТКИ

### Додаток А

#### СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

*1) в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:*

1. Басараб ЯО, Нетюхайло ЛГ. Стан вільнорадикальних процесів та антиоксидантної системи в нирках щурів в різні стадії експериментальної опікової хвороби. Таврический медико-биологический вестник. 2012;15(3, ч. 1):31-33.

2. Нетюхайло ЛГ, Бондаренко ВВ, Сухомлин ТА, Басараб ЯО. Синдром «эндогенной» метаболической интоксикации во внутренних органах при экспериментальной ожоговой болезни. Современные достижения азербайджанской медицины. 2014;(1):88-91.

3. Нетюхайло ЛГ, Сухомлин ТА, Басараб ЯО, Бондаренко ВВ, Харченко СВ. Состояние антиоксидантной системы внутренних органов крыс при ожоговой болезни. Бюллетень сибирской медицины. 2014; 13(3):51-55.

4. Сухомлин ТА, Басараб ЯО. Вплив препарату Ліпін на показники вуглеводного обміну при опіковій хворобі. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. 2014;14(4):226-228.

5. Нетюхайло ЛГ, Басараб ЯО. Дія ліпіну на ферментативну ланку антиоксидантної системи нирок щурів при опіковій хворобі. Експериментальна і клінічна медицина. 2016;(2):133-137.

6. Басараб ЯО. NO-ергічна система в тканинах нирок при опіковій хворобі. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. 2019;19(2):107-109.

7. Basarab YaO, Netyukhailo LH. Effects of liposomal form of phosphatidylcholine on oxidative-nitrosative stress in renal tissues of rats in

burn disease. Journal of Education, Health and Sport. 2020;10(10):191-200. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.10.017>

2) які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

8. Нетюхайло ЛГ, Басараб ЯО. Показники окисної модифікації білків у нирках при опіковій хворобі. Мат. наук.-практ. конф. «Біохімічні основи патогенезу ураження внутрішніх органів різної етіології та способи їх фармакологічної корекції» (м. Тернопіль, 3-4 листопада 2011 р.). Медична хімія. 2011;13(4):167.

9. Сухомлин ТА, Басараб ЯО. Вільнорадикальні процеси у легенях і нирках щурів при експериментальній опіковій хворобі. Фізіологія: від молекул до організму: мат. II конф. молодих учених.: тези доп. Київ; 2012. С. 135.

10. Нетюхайло ЛГ, Клименко МО, Сухомлин ТА, Харченко СВ, Бондаренко ВВ, Басараб ЯО. Протеїназно-інгібіторний потенціал внутрішніх органів при опіковій хворобі. VI конгрес патофізіологів України: мат. Таврический медико-биологический вестник. 2012;15 (3, ч.2):362.

11. Нетюхайло ЛГ, Клименко МО, Сухомлин ТА, Харченко СВ, Бондаренко ВВ, Басараб ЯО. Корекція препаратом «Ліпін» змін протеїназно-інгібіторного потенціалу внутрішніх органів щурів при опіковій хворобі. XIV конгрес Світової федерації українських лікарських товариств: мат. Донецьк – Київ – Чікаго; 2012. С. 67.

12. Нетюхайло ЛГ, Басараб ЯО. Свободно-радикальные процессы в тканях почек крыс при экспериментальной ожоговой болезни. Активные формы кислорода, оксид азота, антиоксиданты и здоровье человека: VIII нац. науч.-практ. конф. с международ. участием: (Смоленск, 25-29 мая 2014 г.): мат. Смоленск; 2014. С. 146-147

13. Netyukhailo LG, Basarab YaA. Experimental correction of oxidative stress in rats' kidneys as a result of burn disease treated by "Lipin".

7<sup>th</sup> International Congress of Pathophysiology. Rabat, Morocco (4-7 September, 2014): abstracts. Rabat; 2014. P.123.

14. Нетюхайло ЛГ, Сухомлин ТА, Басараб ЯА, Харченко СВ, Бондаренко ВВ, Ищейкина ЛК, Аветиков ДС. Содержание малонового диальдегида во внутренних органах при ожоговой болезни. Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения: тр. IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием (Санкт-Петербург, 20–22 ноября 2014 г.). Т.9, ч. 2. Санкт-Петербург; 2014. С.752-753.

15. Нетюхайло ЛГ, Басараб ЯО. Окислительно-модифицированные белки в тканях почек крыс при экспериментальной ожоговой болезни. Научные труды IV съезда физиологов СНГ (Сочи – Дагомыс, Россия, 8–12 октября 2014). Сочи – Дагомыс; 2014. С.119.

16. Нетюхайло ЛГ, Басараб ЯО, Ананьева ММ. Вміст тригліцеридів у нирках щурів за умов опікової хвороби. Перспективи розвитку медичної науки і освіти: збірник тез доповідей Всеукраїнської науково-методичної конференції, присвяченої 25-річчю Медичного інституту Сумського державного університету (м. Суми, 16-17 листопада 2017 р.). Суми: СумДУ; 2017. С. 73.

17. Клименко МО, Нетюхайло ЛГ, Басараб ЯО, Сухомлин ТА, Бондаренко ВВ, Харченко СВ. Механізми ушкодження внутрішніх органів при опіковій хворобі. Інтегративні механізми патологічних процесів: від експериментальних досліджень до клінічної практики: VII пленум Укр. наук. тов. патофізіологів та наук.-практ. конф., присвячені 110-річчю з дня народження чл.-кор. АМН СРСР, проф. М.Н. Зайка: мат. доп. (Полтава, 11-12 жовтня 2018 р.). Полтава; 2018. С. 37-38.

18. Басараб ЯО. Вплив ліпіну на показники екскреторної та іонорегуляторної функцій нирок щурів за умов експериментальної опікової хвороби. Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та



їхня фармакологічна корекція: III Науково-практична Інтернет-конференція з міжнародною участю: тези доп. (Харків, 19 листопада 2020 р.). Харків: Вид-во НФаУ; 2020. С. 58.

19. Басараб ЯО, Ніколенко ДЄ. Патоморфологічні зміни в тканинах нирок щурів при експериментальній опіковій хворобі за умов корекції ліпосомальною формою фосфатидилхоліну. Медична наука в практику охорони здоров'я: всеукр. наук.-практ. конф.: мат. доп. (Полтава, 27 листопада 2020 р.). Полтава, 2020. С. 32.

*3) які додатково відображають наукові результати дисертації:*

20. Нетюхайло ЛГ, Іщейкіна ЛК, Басараб ЯО. Механізми та роль апоптозу при опіках. Молодий вчений. 2014;(1):163-168.

21. Нетюхайло ЛГ, Басараб ЯО. Механізми запалення у обпечених. Молодий вчений. 2014;(4):89-97.

22. Нетюхайло ЛГ, Басараб ЯО, винахідники; ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», заявник і патентовласник. Спосіб моделювання лікування запальних захворювань нирок при опіковій хворобі. Патент України 91764 А; заявл. 06.03.2014; опубл. 10.07.2014, бюл. № 13.

23. Нетюхайло ЛГ, Іщейкіна ЛК, Басараб ЯО, Харченко СВ. Сучасні уявлення про NO-регулюючу систему. Молодий вчений. 2015;(1):156-158.

24. Нетюхайло ЛГ, Басараб ЯО, Сухомлин ТА, Бондаренко ВВ, Харченко СВ, Іщейкіна ЛК, винахідники; ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», заявник і патентовласник. Спосіб оцінки тяжкості ендогенної метаболічної інтоксикації у внутрішніх органах при термічній травмі. Патент України 118359 А; заявл. 22.12.2016; опубл. 10.08.2017, бюл. №15.

25. Нетюхайло ЛГ, Басараб ЯО, Сухомлин ТА, Бондаренко ВВ, Харченко СВ, Іщейкіна ЛК. Спосіб корекції метаболічного ацидозу в

нирках та легенях при термічній травмі. Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я №272-2018. Вип. 1 з проблеми «Нормальна та патологічна фізіологія». Київ, 2018.

26. Нетюхайло ЛГ, Басараб ЯО, Сухомлин ТА, Бондаренко ВВ, Харченко СВ, Іщейкіна ЛК. Спосіб оцінки тяжкості ендогенної метаболічної інтоксикації у внутрішніх органах при термічній травмі. Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я. 2018;(4):522-523 (№587/4/17).

27. Нетюхайло ЛГ, Басараб ЯО, Сухомлин ТА, Бондаренко ВВ, Харченко СВ, Іщейкіна ЛК. Спосіб оцінки тяжкості ендогенної метаболічної інтоксикації у внутрішніх органах при термічній травмі. Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я. №7-2019. Вип. 1 з проблеми «Нормальна та патологічна фізіологія».- Київ, 2019.

28. Нетюхайло ЛГ, Басараб ЯО, Гордієнко ЛП, винахідники; Українська медична стоматологічна академія, заявник і патентовласник. Спосіб визначення активності NO-ергічної системи в тканинах нирок при експериментальній опіковій хворобі. Патент України 144761; заявл. 12.05.2020; опубл. 26.10.2020, бюл. № 20.

**Додаток Б****ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Науково-практична конференція «Біохімічні основи патогенезу ураження внутрішніх органів різної етіології та способи їх фармакологічної корекції» (м. Тернопіль, 3-4 листопада 2011 р., публікація матеріалів).
2. II конференція молодих учених «Фізіологія: від молекул до організму» (Київ, 8–9 жовтня 2012 р., публікація матеріалів).
3. VI Конгрес патофізіологів України (Місхор, 3-5 жовтня 2012 р., усна доповідь).
4. XIV конгрес світової федерації українських лікарських товариств. (Донецьк, 4-6 жовтня 2012 р., публікація матеріалів).
5. VIII национальная научно-практическая конференция с международным участием «Активные формы кислорода, оксид азота, антиоксиданты и здоровье человека» (Смоленск, Россия, 25-29 мая 2014 г., публікація матеріалів).
6. 7th International Congress of Pathophysiology (Rabat, Morocco, 4-7 September, 2014, публікація матеріалів).
7. IX Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения» (Санкт-Петербург, Россия, 20–22 ноября 2014 г., публікація матеріалів).
8. IV съезд физиологов СНГ (Сочи – Дагомыс, Россия, 8–12 октября 2014 г., публікація матеріалів).
9. Всеукраїнська науково-методична конференція, присвячена 25-річчю Медичного інституту Сумського державного університету

«Перспективи розвитку медичної науки і освіти» (Суми, 16-17 листопада 2017 р., публікація матеріалів).

10. VII Пленум Українського наукового товариства патофізіологів та науково-практична конференція «Інтегративні механізми патологічних процесів: від експериментальних досліджень до клінічної практики», присвячені 110-річчю з дня народження члена-кореспондента АМН СРСР, професора М.Н. Зайка (Полтава, 10-12 жовтня 2018 р., стендова доповідь).

11. III Науково-практична Інтернет-конференція з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція» (Харків, 19 листопада 2020 р., публікація матеріалів).

12. Всеукраїнська науково-практична конференція «Медична наука у практику охорони здоров'я» (Полтава, 27 листопада 2020 р., дистанційна участь, усна доповідь).

## Додаток В

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор з науково-педагогічної  
роботи Української медичної  
стоматологічної академії  
професор



Дворник В.М.

2021 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Пропозиція для впровадження:** Вплив ліпосомальної форми фосфатидилхоліну на окисно-нітрозативний стрес у ниркових тканинах щурів при опіковій хворобі.

**2. Установа-розробник:** Українська медична стоматологічна академія. Аспірант Басараб Ярослав Олексійович.

**3. Джерела інформації:**

Стаття:

Basarab YaO., Netyukhailo LH. Effects of liposomal form of phosphatidylcholine on oxidative-nitrosative stress in renal tissues of rats in burn disease. Journal of Education, Health and Sport. 2020;10(10):191-200. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.10.017>

**4. Базова установа, яка проводить впровадження:** Українська медична стоматологічна академія, кафедра патофізіології. Обговорено на засіданні кафедри (протокол № 9 від 15 грудня 2020 р.).

**5. Термін впровадження:** листопад 2020 р.

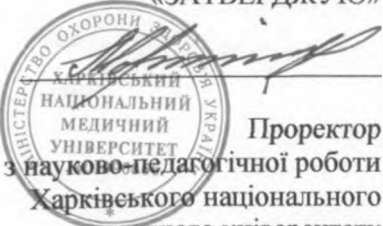
**6. Форма впровадження:** матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри – лекційному курсі та практичних заняттях за темою “Патофізіологія нирок”, у наукових дослідженнях.

**7. Зауваження і пропозиції:** Не вносилися.

Відповідальний за впровадження:  
Завідувач кафедри патофізіології  
Української медичної  
стоматологічної академії,  
д.мед.н., професор

Костенко В.О.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



Проректор  
з науково-педагогічної роботи  
Харківського національного  
медичного університету  
професор В. Д. Марковський

« 2 » червня 2020 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Зміни показників системи оксиду азоту в тканинах нирок при експериментальній опіковій хворобі.

2. Установа, автор: заочний аспірант Басараб Ярослав Олексійович, 36011, м. Полтава, вул. Шевченка, 23, Українська медична стоматологічна академія, кафедра біоорганічної та біологічної хімії.

3. Джерело інформації:

Басараб ЯО. NO-ергічна система в тканинах нирок при опіковій хворобі. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. 2019;19(2):107-109.

Моделювання опікової хвороби супроводжується підвищенням активності індукцибельного ізоферменту NO-синтази (особливо в стадію опікового шоку) при зменшенні індексу спряження її конститутивних ізоформ, збільшенням концентрації пероксинітриду.

4. Де і коли впроваджено: Харківський національний медичний університет, кафедра патологічної фізіології ім. Д.О. Альперна за 2019 – 2020 навчальний рік.

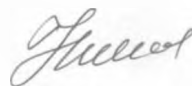
5. Форма впровадження: навчальний процес, у курсі лекцій та практичних занять за темами «Патогенна дія факторів зовнішнього середовища», «Патофізіологія нирок».

6. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п.3): з'ясування змін показників системи оксиду азоту в тканинах нирок при експериментальній опіковій хворобі.

7. Зауваження, пропозиції не вносились. Обговорено та затверджено на засіданні кафедри патологічної фізіології імені Д. О. Альперна Харківського національного медичного університету, протокол № 15 від 26.05 2020 р.

Відповідальний за впровадження:

Зав. кафедри патологічної  
фізіології імені Д. О. Альперна,  
д.мед.н., професор



О. В. Ніколаєва

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
Перший проректор  
Чорноморського національного  
університету імені Петра Могили,  
к.е.н., доц. Іщенко Н.М.

« 24 »

2020 р.

#### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Пропозиція для впровадження:** Спосіб оцінки тяжкості ендогенної метаболічної інтоксикації у нирках при термічній травмі.

**2. Установа-розробник:** Українська медична стоматологічна академія, кафедра біоорганічної та біологічної хімії, заочний аспірант Басараб Ярослав Олексійович.

**3. Джерела інформації:**

Нетюхайло ЛГ, Басараб ЯО, Сухомлин ТА та ін., винахідники; ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», заявник і патентовласник. Спосіб оцінки тяжкості ендогенної метаболічної інтоксикації у внутрішніх органах при термічній травмі. Патент України 118359 А; заявл. 22.12.2016; опубл. 10.08.2017, бюл. №15.

Нетюхайло ЛГ, Басараб ЯО, Сухомлин ТА та ін. Спосіб оцінки тяжкості ендогенної метаболічної інтоксикації у внутрішніх органах при термічній травмі. Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я. 2018;(4):522-523 (№587/4/17).

Нетюхайло ЛГ, Басараб ЯО, Сухомлин ТА та ін. Спосіб оцінки тяжкості ендогенної метаболічної інтоксикації у внутрішніх органах при термічній травмі. Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я. №7-2019. Вип. 1 з проблеми «Нормальна та патологічна фізіологія». Київ, 2019.

**4. Базова установа, яка проводить впровадження:** Чорноморський національний університет імені Петра Могили, кафедра медичної біології та фізики, мікробіології, гістології, фізіології та патофізіології, вул. 68 Десантників, 10, Миколаїв, 54003.

**5. Термін впровадження:** 2019-2020 навчальний рік.

**6. Форма впровадження:** матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри - лекційному курсі та практичних заняттях з курсу патофізіології (за темою «Патогенна дія факторів зовнішнього середовища»).

**7. Зауваження і пропозиції:** Не вносилися.

Відповідальний за впровадження:  
професор курсу патофізіології  
Чорноморського національного  
університету імені Петра Могили,  
доктор медичних наук, професор



Клименко М.О.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

В.о. ректора Харківської медичної академії післядипломної освіти, професор

Вороньжев І.О.  
«10» \_\_\_\_\_ 2020 р.



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Пропозиція для впровадження:** Вплив ліпіну на метаболічні зміни в тканинах нирок у різні стадії експериментальної опікової хвороби.

**2. Установа-розробник:** Українська медична стоматологічна академія, кафедра біоорганічної та біологічної хімії, вул. Шевченка, 23, м. Полтава, 36000. Аспірант Басараб Ярослав Олександрович.

**3. Джерело інформації:**

Сухомлин ТА, Басараб ЯО. Вплив препарату Ліпін на показники вуглеводного обміну при опіковій хворобі. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. 2014;14(4):226-228.

Нетюхайло ЛГ, Басараб ЯО. Дія ліпіну на ферментативну ланку антиоксидантної системи нирок щурів при опіковій хворобі. Експериментальна і клінічна медицина. 2016;(2):133-137.

**4. Базова установа, яка проводить впровадження:** Харківська медична академія післядипломної освіти, кафедра клінічної патофізіології, топографічної анатомії та оперативної хірургії.

**5. Термін впровадження:** 2019- 2020 н.р.

**6. Форма впровадження:** матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри - лекційному курсі та практичних заняттях циклу «Загальна патофізіологія в клінічній медицині (для лікарів усіх спеціальностей, наукових співробітників та викладачів).

**7. Зауваження і пропозиції:** Не вносилися.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри клінічної патофізіології,  
топографічної анатомії та  
оперативної хірургії Харківської  
медичної академії післядипломної освіти,  
д.мед.н., професор

І.Ю. Багмут



ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор Науково-дослідного інституту  
генетичних та імунологічних основ розвитку  
патології та фармакогенетики Української  
медичної стоматологічної академії

проф. Л.Е. Весніна

« 22 » \_\_\_\_\_ 2019 р.



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиції для впровадження:** Спосіб оцінки тяжкості ендогенної метаболічної інтоксикації у внутрішніх органах при термічній травмі.
2. **Установа розробник:** Українська медична стоматологічна академія, 36024, м. Полтава, вул. Шевченка, 23
3. **Автори розробки:** Нетюхайло Л.Г., Басараб Я.О., Сухомлин Т.А., Бондаренко В.В., Харченко С.В., Іщейкіна Л.К.
4. **Джерело інформації:** Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я Випуск 4, 2018р., реєстраційний № 587/4/17.
5. **Місце впровадження:** Науково-дослідний інститут генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики Української медичної стоматологічної академії
6. **Термін впровадження:** 2018-2019р.р.
7. **Ефективність впровадження:** даний метод використання способу оцінки тяжкості ендогенної метаболічної інтоксикації при термічній травмі дозволяє додатково визначити показники: молекули середньої маси, окисномодифіковані білки при термічній травмі (дія високих температур).
8. **Зауваження, пропозиції:** пропонується подальше впровадження в практику роботи лікувальних закладів, науково-дослідних установ.

Відповідальний за впровадження  
ст.н.сп. Науково-дослідного інституту  
генетичних та імунологічних основ  
розвитку патології та  
фармакогенетики Української  
медичної стоматологічної академії

О.А.Шликова

**ЗАТВЕРДЖУЮ**

Директор Науково-дослідного інституту  
генетичних та імунологічних основ розвитку  
патології та фармакогенетики Української



медичної стоматологічної академії

О.А.Шликова


2019 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. **Пропозиції для впровадження:** Спосіб корекції метаболічного ацидозу в нирках та легенях при термічній травмі.
2. **Установа розробник:** Українська медична стоматологічна академія, 36024, м. Полтава, вул.Шевчека, 23
3. **Автори розробки:** Нетюхайло Л.Г., Басараб Я.О., Сухомлин Т.А., Бондаренко В.В., Харченко С.В., Іщейкіна Л.К.
4. **Джерело інформації:** перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я Випуск 5.2018 р.
5. **Місце впровадження:** Науково-дослідний інститут генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики Української медичної стоматологічної академії
6. **Термін впровадження:** 2019-2020 р.р.
7. **Ефективність впровадження:** даний метод включає вивчення вмісту лактату, пірувату та співвідношення лактат/піруват у нирках та легенях щурів на різних стадіях експериментальної опікової хвороби, до та після корекції ліпіном та зниження ступеню метаболічного ацидозу при термічній травмі.
8. **Зауваження, пропозиції:** пропонується подальше впровадження в практику роботи лікувальних закладів, науково-дослідних установ.

Відповідальний за впровадження

Науково-дослідного інституту  
генетичних та імунологічних основ розвитку  
патології та фармакогенетики Української  
медичної стоматологічної академії

 О.В.Ізмайлова



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиції для впровадження:** Спосіб оцінки тяжкості ендогенної метаболічної інтоксикації у внутрішніх органах при термічній травмі.
2. **Установа розробник:** Українська медична стоматологічна академія, 36024, м. Полтава, вул. Шевченка, 23
3. **Автори розробки:** Нетюхайло Л.Г., Басараб Я.О., Сухомлин Т.А., Бондаренко В.В., Харченко С.В., Ішейкіна Л.К.
4. **Джерело інформації:** Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я Випуск 4, 2018р., реєстраційний №587/4/17
5. **Місце впровадження:** Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня.
6. **Термін впровадження:** 2018-2019 рр.
7. **Ефективність впровадження:** даний метод використання способу оцінки тяжкості ендогенної метаболічної інтоксикації при термічній травмі дозволяє додатково визначити показники: молекули середньої маси, окисномодифіковані білки при термічній травмі (дія високих температур).
8. **Зауваження, пропозиції:** пропонується подальше впровадження в практику роботи лікувальних закладів.

**Відповідальний за впровадження  
завідувач відділення анестезіології  
та інтенсивної терапії Вінницької  
обласної дитячої клінічної лікарні**

**А.І. Стародуб**